

MTA Doktori Értekezés

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

Dr. Vereckei András

Semmelweis Egyetem

III. sz. Belgyógyászati Klinika



Budapest, 2018

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	8
1. Bevezetés, előzmények.....	13
1.1. Az amiodaron toxicitással kapcsolatos korábbi vizsgálataink folytatása.....	14
1.2. A pitvarfibrillatio és kamrai tachycardia terápiájának új lehetőségei és a pitvarfibrillatio pathomechanizmusának egyes kérdései.....	15
1.3. A széles QRS tachycardiák differenciál diagnózisára kifejlesztett EKG kritériumok.....	16
1.4. A megtartott ejectió frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) pathogenesisével kapcsolatos vizsgálataink.....	17
1.5. A reszinkronizációs terápiára történő jobb betegkiválasztást elősegítő új EKG módszereink.....	21
2. Célkitűzések.....	23
3. Betegek és módszerek.....	29
3.1. Az amiodaron toxicitással kapcsolatos korábbi vizsgálataink folytatása.....	29
3.1.1. Splenocytá blastos transformatio és májhomogenizátum konjugált dién koncentráció vizsgálata in vivo AM és/vagy antioxidáns előkezelés után.....	29
3.1.2. In vivo AM és/vagy antioxidáns előkezelés hatása patkány reperfüziós arrhythmia modellen.....	30
3.1.3. In vivo AM és/vagy S előkezelés hatásának vizsgálata nyitott mellkasú kutya tartós AF modellen.....	31
3.1.4. AM-nal kombinált S vagy E in vivo előkezelés hatása az AM kezelés által indukált máj lysosomal fosfolipidosisra patkányokban.....	33
3.2. A pitvarfibrillatio és kamrai tachycardia terápiájának új lehetőségei és a pitvarfibrillatio pathomechanizmusának egyes kérdései.....	34
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?.....	34
3.2.2. Procainamid és ibutilid akut IA és IV adásának hatása az EP paraméterekre, gyógyszer koncentrációkra, Afib terminációra.....	35
3.2.3. Intrapericardialis (IP) ibutilid adagolás hatása a tartós Afib terminációjára gyors pitvari paeléssel indukált tartós Afib kutya modelljében.....	37
3.2.3.1. Műtéti előkészítés.....	37
3.2.3.2. Vizsgálati protokoll.....	39
3.2.4. A thoracalis gerincvelő stimulálás (SCS) hatása a sinus csomó és az AV csomó cardialis autonóm szabályozására.....	40
3.3. A széles QRS tachycardiák differenciál diagnózisára kifejlesztett EKG kritériumok.....	43
3.3.1. Új algoritmusok (első új algoritmus, új aVR algoritmus) alkalmazása a WCT-k differenciál diagnózisában.....	43
3.3.2. Az új WCT differenciál diagnózisára kifejlesztett EKG algoritmusok alkalmazása a való életben különböző szakképesítésű és eltérő klinikai tapasztalattal rendelkező orvosok által.....	47

3.4. A megtartott ejectió frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) pathogenesisével kapcsolatos vizsgálataink.....	49
3.4.1. Biokémiai alvizsgálat.....	50
3.4.1.1. Oxidatív stresszt jellemző paraméterek.....	51
3.4.1.2. Gyulladásos paraméterek.....	51
3.4.1.3. Coagulációs paraméterek.....	51
3.4.1.4. Neuroendocrin paraméterek.....	52
3.4.2. Echocardiographia.....	52
3.4.2.1. Echocardiographiával mért hagyományos paraméterek.....	52
3.4.2.2. Szöveti Doppler és speckle tracking echocardiographia.....	54
3.4.3. Pulzushullám terjedési sebesség mérése.....	55
3.4.4. Carotis ultrahang.....	55
3.4.5. Molekuláris biológiai módszerek.....	56
3.4.5.1. A minor allél frekvencia és a genetikai pontrendszer meghatározása.....	56
3.4.6. Statisztikai értékelés.....	57
3.4.6.1. Statisztikai értékelés - biokémiai eredmények.....	57
3.4.6.2. Statisztikai értékelés – MacIver-Townsend hypothesis tesztelése alvizsgálat.....	58
3.4.6.3. Statisztikai értékelés - genetikai alvizsgálat.....	58
3.5. A reszinkronizációs therápiára történő jobb beteg kiválasztást elősegítő új EKG módszereink.....	59
3.5.1. Új EKG dyssynchronia kritériumok a CRT-re történő beteg kiválasztás javítására.....	59
3.5.1.1. A vizsgált betegek.....	59
3.5.1.2. Az új kamrai dyssynchronia becslésére alkalmas EKG kritériumok.....	60
3.5.1.3. Gyakorlati útmutató a két új intra- és interventricularis dyssynchronia EKG kritérium alkalmazásához.....	63
3.5.1.4. Az új EKG dyssynchronia kritériumok magyarázata.....	63
3.5.1.5. Az intraventricularis vezetési zavarok meghatározása.....	66
3.5.1.6. Statisztikai értékelés.....	66
3.5.2. Új EKG kritérium a legkésőbb aktiválódó LV terület lokalizációjának becslésére.....	66
3.5.2.1. A legkésőbb aktiválódó LV régió lokalizációjának becslésére kidolgozott új EKG kritérium magyarázata.....	67
3.5.2.2. Statisztikai analízis.....	71
4. Eredmények.....	72
4.1. Splenocita blastos transformatio és májhomogenizátum konjugált dién koncentráció vizsgálata in vivo AM és/vagy antioxidáns előkezelés után.....	72
4.1.1. Spontán splenocita blastos transformatio.....	72
4.1.2. Con-A által indukált splenocita blastos transformatio.....	73
4.1.3. Konjugált dién koncentráció.....	74

4.2. In vivo AM és/vagy antioxidáns előkezelés hatása patkány reperfúziós arrhythmia modellen.....	74
4.3. In vivo AM és/vagy S előkezelés hatásának vizsgálata nyitott mellkasú kutya tartós AF modellen.....	75
4.4. AM-nal kombinált S vagy E in vivo előkezelés hatása az AM kezelés által indukált máj lysosomal phospholipidosisra patkányokban.....	79
4.5. 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?.....	83
4.6. Procainamid és ibutilid akut IA és IV adásának hatása az EP paraméterekre, gyógyszer koncentrációkra, Afib terminációra.....	87
4.7. Intrapericardialis (IP) ibutilid adagolás hatása a tartós Afib terminációjára gyors pitvari panceléssel indukált tartós Afib kutya modelljében.....	87
4.8. A thoracalis gerincvelő stimulálás (SCS) hatása a sinus csomó és az AV csomó cardialis autonóm szabályozására.....	91
4.9. Új algoritmusok alkalmazása a WCT-k differenciál diagnózisában.....	93
4.9.1. Első új algoritmus.....	93
4.9.1.1. A betegcsoportok jellemzői.....	97
4.9.1.2. Teszt pontosság.....	98
4.9.1.3. Sensitivitás, specificitás és prediktív értékek.....	102
4.9.1.4. Alcsoport analízis.....	103
4.9.2. Az új, egyszerűsített aVR algoritmus vizsgálata.....	105
4.9.2.1. A betegcsoportok jellemzői.....	105
4.9.2.2. Teszt pontosság.....	106
4.9.2.3. Sensitivitás, specificitás és prediktív értékek.....	110
4.9.3. Az új WCT differenciál diagnózisára kifejlesztett EKG algoritmusok alkalmazása a való életben különböző szakképesítésű és eltérő klinikai tapasztalattal rendelkező orvosok által.....	112
4.9.3.1. Betegcsoport jellemzők.....	112
4.9.3.2. Teszt pontosság.....	112
4.9.3.3. Sensitivitás, specificitás, prediktív értékek.....	114
4.10. A megtartott ejectió frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) pathogenesisével kapcsolatos vizsgálataink.....	116
4.10.1. A betegcsoportok jellemzői.....	116
4.10.2. Biokémiai mérések.....	118
4.10.2.1. Oxidatív stresszt jellemző paraméterek.....	119
4.10.2.2. Gyulladásos paraméterek.....	119
4.10.2.3. Coagulációs paraméterek.....	119
4.10.2.4. Neuroendocrin aktivációs paraméterek.....	119
4.10.3. Echocardiographiás eredmények.....	119
4.10.3.1. Bal kamra diastolés funkció.....	119
4.10.3.2. Bal kamra systolés és pitvari funkció.....	120

4.10.3.3. Bal pitvari, bal kamrai volumen és bal kamrai izomtömeg.....	122
4.10.3.4. Az enyhe bal kamra systolés dysfunctio kimutatására alkalmas legjobb rutin echocardiographiás paraméter.....	125
4.10.3.5. A bal kamra diastolés funkció és a biokémiai paraméterek összefüggései az utánkövetés során.....	126
4.10.4. A PWV és a carotis pontrendszer.....	127
4.10.5. Releváns korrelációk a vizsgált paraméterek között.....	128
4.10.6. A vizsgált individuális genetikai polymorphismusok kapcsolata a hypertoniával és a bal kamra diastolés dysfunctióval.....	131
4.10.6.1. MAF eloszlás.....	131
4.10.6.2. GTPCH-1 haplotípus elemzés.....	132
4.10.6.3. Az oxidatív stresszel és BH ₄ metabolizmussal összefüggésben lévő SNP-k kombinált hatása a hypertoniára és a bal kamra diastolés dysfunctióra.....	132
4.11. A reszinkronizációs therápiára történő jobb betegkiválasztást elősegítő új EKG módszereink.....	133
4.11.1. Új EKG dyssynchronia kritériumok a CRT-re történő betegkiválasztás javítására.....	133
4.11.1.1. A betegcsoportok jellemzői.....	133
4.11.1.2. Teszt pontosság.....	134
4.11.1.3. Sensitivitás, specificitás és prediktív értékek.....	135
4.11.2. Új EKG kritérium a legkésőbb aktiválódó LV terület lokalizációjának becslésére.....	136
5. Megbeszélés.....	140
5.1. Antioxidánsok szerepe az AM toxicitás és az AM sejtes immunválaszt csökkentő hatásának kivédésében és az AM antiarrhythmias hatásának esetleges fokozásában.....	140
5.1.1. Az AM sejtes immunválaszt csökkentő hatásának lehetséges pathomechanizmusa.....	140
5.1.2.-5.1.3. Vizsgálataink, amelyekkel igazoltuk, hogy az AM-nal együtt adott antioxidánsok nem csökkentik, sőt esetleg fokozzák, az AM antiarrhythmias és EP hatását.....	141
5.1.4. AM-nal kombinált S vagy E in vivo előkezelés hatása az AM kezelés által indukált lysosomal phospholipidosisra patkányokban.....	144
5.2. A pitvarfibrillatio és kamrai tachycardia therápiájának új lehetőségei és a pitvarfibrillatio pathomechanismusának egyes kérdései.....	147
5.2.1. Mi határozza meg a kamrai frekvenciát Afib-ban és AF-ben, az AV csomó filter funkciója az AV csomóban történő rejtett vezetés következtében, vagy a benne elhelyezkedő pitvari ingerület által elektrotónusosan modulált pacemaker kisülési frekvenciája?.....	147
5.2.2. Procainamid és ibutilid akut IA és IV adásának hatása az EP paraméterekre, gyógyszer koncentrációkra, Afib terminációra.....	150
5.2.3. Intrapericardialis (IP) ibutilid adagolás hatása a tartós Afib terminációjára gyors pitvari paceléssel indukált tartós Afib kutya modelljében.....	150
5.2.4. A thoracalis gerincvelő stimulálás (SCS) hatása a sinus csomó és az AV csomó cardialis autonóm szabályozására.....	154

5.3. A széles QRS tachycardiák differenciál diagnózisára kifejlesztett EKG kritériumok	157
5.3.1. Új algoritmusok alkalmazása a széles QRS tachycardiák (WCT) differenciál diagnózisában	157
5.3.1.1. Első új algoritmusunk vizsgálata	157
5.3.1.1.1. Legfőbb eredmények	157
5.3.1.1.2. A két új kritérium magyarázata, potenciális értékük	157
5.3.1.1.3. Mi a magyarázata, hogy az első új algoritmus jobbnak bizonyult a Brugada algoritmusnál?	160
5.3.1.1.4. Az első új algoritmus korlátai	160
5.3.1.2. Az új egyszerűsített aVR algoritmus vizsgálata	161
5.3.1.2.1. Legfontosabb eredmények	162
5.3.1.2.2. Új koncepciók az aVR algoritmusban	162
5.3.1.2.3. Az új aVR algoritmus előnyei és korlátai	165
5.3.1.2.4. Következtetések	168
5.3.2. Az új WCT differenciál diagnózisára kifejlesztett EKG algoritmusok alkalmazása a való életben különböző szakképesítésű és eltérő klinikai tapasztalattal rendelkező orvosok által	168
5.3.2.1. A legfontosabb eredmények	168
5.3.2.2. Más szerzők hasonló vizsgálatait	169
5.3.2.3. Az új algoritmusaink vizsgálatából adódó WCT-k differenciál dagnózisára vonatkozó gyakorlati következtetések	170
5.3.2.4. A vizsgálat korlátai	170
5.4. A megtartott ejectiós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) pathogenesisével kapcsolatos vizsgálataink	170
5.4.1. Biokémiai vizsgálatok	170
5.4.1.1. Hypertóniás normális ejectiós frakciójú betegekben a bal kamra systolés és diastolés dysfunkciónak és a hypertóniás szívbetegség HFpEF-be történő átmenetének elsődleges oka az oxidatív stressz és a gyulladás lehet	170
5.4.1.2. A progresszív bal kamra diastolés dysfunkcióval párhuzamos fokozott atherosclerosis	171
5.4.1.3. A pitvari dysfunctio lehetséges okai hypertóniás, megtartott ejectiós frakciójú betegekben	172
5.4.1.4. Klinikai jelentőség	172
5.4.1.5. Biokémiai eredményeink korlátai	172
5.4.2. A MacIver-Townsend hypothesis igazolása	173
5.4.2.1. A legfontosabb megfigyeléseink	173
5.4.2.2. A megtartott ejectiós frakció lehetséges mechanizmusa HFpEF-ben	174
5.4.2.3. A bal kamra systolés dysfunctio kimutatásának javítása HFpEF-ben	174
5.4.2.4. A MacIver-Townsend hypothesis-sal kapcsolatos vizsgálataink korlátai	175
5.4.3. Genetikai vizsgálatok	177
5.4.3.1. Leglényegesebb eredményeink	177

5.4.3.2. A vizsgált génpolymorphismusok kiválasztása.....	178
5.4.3.3. Genetikai vizsgálataink korlátai.....	178
5.5. A reszinkronizációs terápiára történő jobb betegkiválasztást elősegítő új EKG módszereink.....	179
5.5.1. Új EKG dyssynchronia kritériumok a CRT-re történő betegkiválasztás javítására.....	179
5.5.1.1. Legfontosabb eredmények.....	179
5.5.1.2. A kamrai aktivációs sorrend NICD morfológiájú betegekben.....	180
5.5.1.3. Az eredményeinket támogató irodalmi adatok.....	180
5.5.1.4. Vizsgálatunk korlátai.....	181
5.5.2. Új EKG kritérium a legkésőbb aktiválódó LV terület lokalizációjának becslésére.....	182
5.5.2.1. Vizsgálatunk korlátai.....	183
6. Következtetések, új megállapítások.....	183
7. Eredményeink jövőbeli hasznosíthatósága.....	188
8. Irodalomjegyzék.....	192
9. Saját tudományos közlemények jegyzéke.....	215
9.1. Az MTA Doktori Értekezés alapjául szolgáló tudományos közlemények.....	215
9.2. A kandidátusi értekezésben nem tárgyalt illetve utána írt további tudományos közlemények.....	217
9.3. A kandidátusi értekezésben tárgyalt vagy előtte közölt tudományos közlemények....	219
10. Tudományometriai adatok.....	222
11. Köszönetnyilvánítás.....	223

Rövidítések jegyzéke

A= transmitralis áramlás maximális késő diastolés telődési sebesség

A'=mitralis annulus maximális késő diastolés telődési sebesség

a_{dur}:=vena pulmonalis pitvari reverz flow időtartam

A_{dur}=mitralis beáramlási görbe A hullám időtartam

AF=pitvari flutter

Afib=pitvarfibrillatio

AFCL_m=a pitvari flutter átlagos ciklushossza

AfibCL_m=pitvarfibrillatio átlagos ciklushossza

AM=amiodaron

ANOVA=variancia analízis

ARB=angiotensin II receptor blockoló

AUC=görbe alatti terület

AVNRT=atrioventricularis nodalis reentry tachycardia

BH₂=dihydrobiopterin

BH₄=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 terapia

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=ejectiós frakció

EF(S)=Simpson módszerrel mért ejectiós 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 longitudinális strain

GTP=guanozin trifoszfát

GTPCH-1=GTP cyclohydrolase-1

HDL=high density lipoprotein

HF=szívelégtelenség

HFmrEF=szívelégtelenség közepes ejectiós frakcióval

HFnEF=normál ejectiós frakciójú szívelégtelenség

HFpEF=megtartott ejectiós frakciójú szívelégtelenség

HFrEF=csökkent ejectiós 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

LAF=bal anterior fasciculus

LAV=bal pitvari volumen

LBB=bal Tawara szár

LBBB=bal Tawara szá block

LDL=low density lipoprotein

LPF=bal posterior fasciculus

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

MAPD₇₀, MAPD₉₀=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

$O_2^{\cdot -}$ = superoxid gyök

$ONOO^{\cdot -}$ =peroxinitrit

OR=esélyhányados

QRSd=QRS szélesség

PAI-I: plasminogén aktivátor inhibitor-I

PCL₉₅=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

PV_a=vena pulmonalis pitvari reverz flow maximális sebesség

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_{min}=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- α =tumor necrosis factor- α

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 értekezés alapjául az alábbi öt nagyobb témakörben végzett kutatásaink szolgálnak, amelyek közül mindegyik vagy ritmuszavarokkal vagy szívelégtelenséggel kapcsolatos. **1.)** A kandidátusi értekezésemben ismertetett amiodaron 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 (Afib) és a kamrai tachycardia (VT) therápiájának 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 differenciál diagnózisában. **4.)** Vizsgálataink negyedik csoportját a korunk egyik legnagyobb kihívásának tekinthető megtartott ejectió frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) pathogenezisével kapcsolatos humán vizsgálataink alkotják. **5.)** Végül vizsgálataink utolsó csoportját a szívelégtelenség eddig legsikeresebbnek bizonyult nonpharmacologiai kezelésére, a reszinkronizációs therápiára (CRT) vonatkozó klinikai vizsgálataink alkotják, amelyek során új EKG módszereket dolgoztam ki a betegek CRT-re történő jobb kiválasztásának elősegítésére, és segítségükkel azt is felvetettük, hogy a betegek egy részénél a jelenlegitől eltérő, új reszinkronizációs technika alkalmazására lehet szükség.

1.1. Az amiodaron toxicitással kapcsolatos korábbi vizsgálataink folytatása

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, 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 (1). Az AM által in vitro és in vivo előidézett oxidatív stresszt és ennek szerepét az AM toxicitás pathogenezisében más szerzők (2-12) vizsgálatai is megerősítették. Ezenkívül arra is számos bizonyíték van, hogy az AM-nal együttadott antioxidánsok mint például a flavonoid típusú silbinin (1), az E-vitamin (13, 14) csökkentik a lysosomalis phospholipidosiszt, amely az AM toxicitás egyik széles körben elfogadott pathomechanizmusa, és hogy antioxidánsokkal, mint például a flavonoid típusú silymarinnal és a dihidrokinolin típusú MTDQ-DS-sel, CH-402-vel (1), E-vitaminnal (7, 11, 15, 16) csökkenthető vagy kivédhető az AM toxicitás. 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 lethális toxikus hatásai nagymértékben korlátozzák. Amennyiben az AM toxicitás valamilyen úton csökkenthető vagy kivédhető lenne, akkor ez a potens, más antiarrhythmias szerekkel 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.

A kandidátusi értekezés megvédése után végzett további vizsgálatainkban meg kívántuk erősíteni a szabad gyök reakciók lényeges pathogenetikai szerepét az AM toxicitásban, vizsgáltuk az antioxidánsok védőhatásának mechanizmusát és az oxidatív stressz szerepét az AM kezelés egyéb mellékhatásaiban, és in vivo állatkísérletekben igazolni kívántuk azt, hogy antioxidánsok együttadása AM-nal nem gátolja a gyógyszer

antiarrhythmias hatását és electrophysiological hatásait, miközben esetleg csökkenti vagy kivédi az AM toxicitást.

1.2. A pitvarfibrillatio és kamrai tachycardia therápiájának új lehetőségei és a pitvarfibrillatio pathomechanismusának egyes kérdései

Vizsgálataink során a célzott gyógyszeradagolás egyes formáit vizsgáltuk a pitvarfibrillatio (Afib) kezelésében. A klinikai gyakorlatban leggyakrabban alkalmazott orális és intravénás adagolás során a gyógyszer közvetve vagy közvetlenül a vérplasmába jut, majd a vérkeringéssel eljut azon a helyen kívül, ahol hatását ki kell fejtenie, más helyekre is, ahol mellékhatások kialakulását okozhatja. Ezen kívül számos gyógyszernek keskeny a therápiás tartománya, aminek következtében enyhe túladagolásuk már súlyos mellékhatásokat okozhat, enyhe aluldozózásuk pedig a therápiás hatásuk elmaradását eredményezheti. A célzott gyógyszeradagolás olyan módszerek alkalmazását jelenti, amelyek segítségével az adott gyógyszer koncentrációját a kívánt hatás helyén emelni tudjuk a szervezet más szöveteiben mért koncentrációkhoz képest, ahol nem kívánt mellékhatásokat fejthet ki. A célzott gyógyszeradagolás formái lehetnek a kívánt hatás helyéhez kapcsolódó antitesttel történő megjelölés, a kívánt hatás helyén egyes biomarkerek azonosítása, amelyekhez a gyógyszer kapcsolódhat, a capsulába becsomagolt gyógyszer lokálisan alkalmazott ultrahanggal kiváltott kiszabadítása a megfelelő lokalizációban. A célzott gyógyszeradagolás egyik speciális formája a lokalizált gyógyszeradagolás, amelynek során a gyógyszert egy természetesen elzárt térbe (például húgyhólyagba, üvegtestbe) juttatjuk be vagy olyan formában juttatjuk a megfelelő helyre, amely a gyógyszert az adott helyen tartja (gélhez vagy tapaszhoz kötött hatóanyag). A célszövetbe implantálható gyógyszerpumpa is a lokalizált gyógyszeradagolás egy formája. A lokalizált gyógyszeradagolás alkalmazásával a hatás eléréséhez szükséges gyógyszer adagot csökkenthetjük, ehhez az is hozzájárul, hogy megkerüljük vele a gyógyszer metabolizáció szokásos helyeit, a májat és a vesét, ezáltal a gyógyszer fél életideje nőni fog, és csak minimális mértékben vagy egyáltalán nem jut el más szövetekbe, ahol mellékhatásokat tudna kifejteni. A szív esetében a lokalizált gyógyszeradagolásra példa a gyógyszerek intrapericardialis adása, a jobb pitvarba beépített gyógyszerpumpa alkalmazása vagy szívműtét során a pitvarok felszínére fűjt hydrogélhez kötött lokális gyógyszeradagolás (17, 18).

A thoracalis gerincvelő stimulálását (SCS) sikerrel alkalmazták eddig a krónikus neurogén fájdalom (19), a perifériás érbetegség fájdalomának enyhítésére, és a lokális véráramlás fokozásával elősegíti a láb ischaemiás fekélyeinek gyógyulását is (20, 21). 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 (22-24). Az SCS pontos hatásmechanizmusa nem ismert, de korábbi adatok alapján felmerült, hogy antisymphathicus hatása lehet (25, 26). Kutyaiban igazolták (27-30), 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 kamrafibrillatio (VF) kivédhető. A vizsgálat idején még nem volt ismert, de újabb adatok alapján a mi általunk alkalmazott SCS-nél (vizsgálatainkban T1-T2 pozícióban végeztük az ingerlést) kiterjedtebb területen (T1-T5 pozícióban) végzett SCS, amely valószínűleg kiegyenlített autonóm idegrendszeri modulációt (mind parasympathicus mind sympathicus stimulációt) eredményezett, a gyors pitvari paceléssel indukált Afib előfordulását illetve indukálhatóságát is csökkentette kutyákban (31).

Az Afib pathomechanizmusával kapcsolatos kutatásaink előzményét a célkítűzéseknél ismertetem röviden.

1.3. A széles QRS tachycardiák differenciál diagnózisára kifejlesztett EKG kritériumok

A WCT-k háttérében 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. Mivel a WCT-k háttérében az esetek $\geq 95\%$ -ában VT vagy SVT

aberráns vezetéssel vagy állandó szárblokkal áll, ezért a WCT-k differenciál diagnózisában e két ritmuszavar elkülönítése az alapvető kérdés (32). A WCT-k felszíni EKG differenciál diagnosztikája még mindig nem tekinthető megoldottnak a számos javasolt EKG kritérium ellenére. Sandler és Marriott (33), Swanick és mtsai (34), Marriott és Sandler (35) 1965-ben, 1966-ban és 1972-ben, Wellens (36), Coumel (37), Kindwall (38) és Brugada (39) 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 jelenleg ismert EKG kritériumok együttes alkalmazásával is csak a WCT-k kb. 90%-ában állítható fel helyes diagnózis (40), amely a mindennapi gyakorlat számára nem teljesen kielégítő, mert ebben az esetben a 10%-os tévedés sem megengedhető, hiszen ha egy VT-t tévedésből SVT-ként kezelünk pl. IV verapamillal, az katasztrófális következményekkel járhat. A fenti tradicionális EKG kritériumokkal kapcsolatos másik probléma az, hogy meglehetősen bonyolultak, nehezen megjegyezhetőek, ami alkalmazhatóságukat acut, sürgősségi helyzetben, amelyben a WCT-k ellátása történik, erősen korlátozza (32). Ezért szükség van olyan új EKG kritériumokra, amelyek tovább növelik az eddig alkalmazott kritériumok diagnosztikus pontosságát, valamint egyszerűek, gyorsan alkalmazhatóak, ezért acut helyzetben is megfelelőek.

1.4. A megtartott ejectiós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) pathogenesisével kapcsolatos vizsgálataink

A szívelégtelenség (HF) korunk egyik cardiovascularis epidémiája. A krónikus HF prevalenciája 2 % körül van a felnőtt lakosságban, a prevalencia az életkortól függ, 60 éves kor alatt <2%, >75 éves korban >10% (41). A HF kb. fele megtartott ejectiós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF), amelyről akkor beszélünk, ha a HF tünetei $\geq 50\%$ -os ejectiós frakció (EF) mellett jelentkeznek. Az Európai Kardiológus Társaság 2016-ban megjelent ajánlása alapján csökkent ejectiós frakciójú szívelégtelenségről (HFrEF) <40%-os EF esetén beszélünk, az ajánlás bevezeti a közepes EF-val járó szívelégtelenség (HFmrEF) fogalmát is, amelyben az EF 40-49% (42). A HFpEF prevalenciája a HFrEF-hez képest fokozatosan nő, így a jövőben várhatóan a HFpEF lesz a leggyakrabban előforduló HF típus (43-45). A HF prevalenciája nő a népesség növekvő életkora és az acut cardiovascularis események hatékonyabb kezelése miatt, a HFrEF hatékony, bizonyítékokon alapuló kezelése ellenére is (41). Ugyanakkor azonban a HF incidenciája az USA-ban (Olmsted County, Minnesota)

2000 és 2010 között jelentősen (37,5%-kal) csökkent 315,8/100000 főről 219,3/100000 főre. Ezen belül mind a HFrEF mind a HFpEF incidenciája csökkent, de a HFrEF-é lényegesen nagyobb mértékben mint a HFpEF-é (45,1%-kal 27,9%-kal szemben). A HFrEF és HFpEF incidenciájának csökkenéséért valószínűleg részben a myocardialis infarctus incidenciájának csökkenése és az acut coronaria syndroma jobb ellátása lehet felelős (főleg a HFrEF incidenciájának csökkenéséért), és talán a társbetegségek, mint például a hypertonia, diabetes, jobb kezelése is. A HF mortalitása viszont a vizsgálat szerint nem csökkent, továbbra is jelentős, a diagnózis felállítása után 1 évvel 20,2%, 5 évvel 52,6% volt. A hospitalizáció is gyakori volt HF-ben, az össz hospitalizációban nem volt különbség a HFpEF és HFrEF között, de a HFrEF-re inkább a cardiovascularis okból történő hospitalizáció volt a jellemző, és ennek mértéke a HFrEF hatékony, bizonyítékokon alapuló neurohormonalis antagonistákkal való kezelése következtében kis mértékben csökkent, amit viszont a HFpEF-ben jellemzően nagyobb arányban jelenlévő társbetegségek miatt az inkább HFpEF-re jellemző noncardiovascularis okból történő hospitalizációk számának emelkedése kiegyenlített (45, 46). Egy másik vizsgálatban (47) viszont az előzőtől eltérően a korábbi vizsgálatokhoz képest a HF mortalitása csökkent (7,2%-ról 6,4%-ra), és az összhalálozás vagy HF miatti hospitalizáció kombinált végpont előfordulása is csökkent (17,6%-ról 14,5%-ra), ami valószínűleg főleg a HFrEF és a HF-hez társuló társbetegségek hatékonyabb terápiájának következménye lehet. A mortalitás csökkenését HF-ben más szerzők is megerősítették a korábbi időszakokkal összehasonlítva (48). Tehát a HF az incidenciájának csökkenése ellenére is, mivel prevalenciája nő, jelentős a mortalitása, valamint a hospitalizációk magas száma miatt, továbbra is rossz prognózisú, igen jelentős népegészségügyi terhet jelentő betegség.

A HFrEF-gel összehasonlítva jellemzően a HFpEF az idősebb emberek betegsége, gyakrabban fordul elő nőkben, és HFpEF-ben nagyobb a társbetegségek prevalenciája. A leggyakoribb társbetegségek a hypertonia (55-88%-ban), obesitas (41-62%-ban), diabetes mellitus (26-46%-ban) valamint a koszorúér betegség (bár kevésbé gyakori mint HFrEF esetén), Afib, COPD, krónikus vesebetegség, anaemia (43, 49-52).

A HFrEF pathomechanismusában az elsődleges előidéző ok a cardiomyocyták pusztulása (ischaemia, infectio, toxicitás következtében), amelynek helyén hegszövet alakul ki, ennek következménye a bal kamrafal meggyengülése, a passzív falfeszülés növekedése, amely bal kamra (LV) dilatációhoz, excentricus LV hypertrophiához, a systolés LV funkció csökkenéséhez és neurohormonalis aktivációhoz vezet. A HFpEF ezzel szemben szisztémás betegségnek tűnik, amelyet a társbetegségek által kiváltott gyulladásos állapot és oxidatív

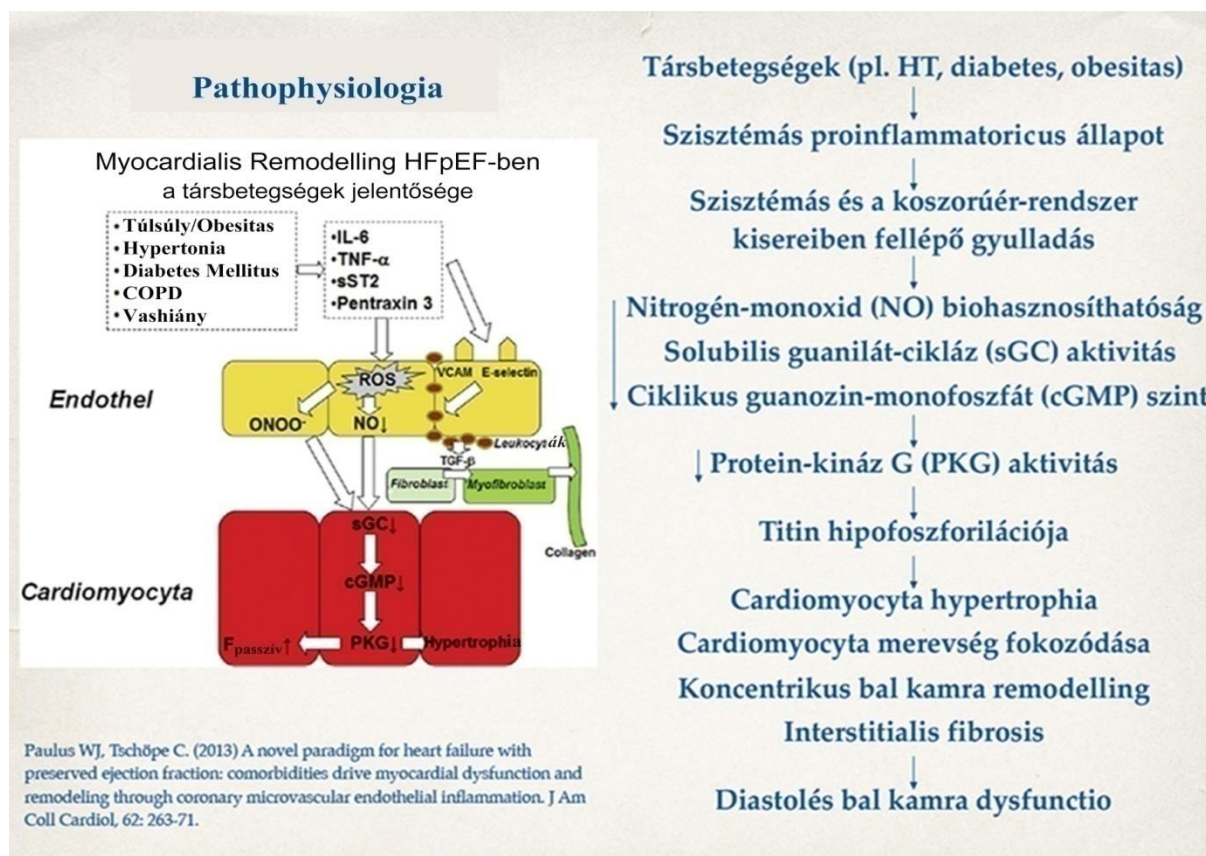
stressz okozhat, amelyek az afterload növekedéséhez, concentricus LV hypertrophiához, diastolés LV funkciózavarhoz vezetnek (51). Egyes szerzők azt is vitatják, hogy a HFpEF önálló entitás-e vagy csak a jellemző társbetegségekkel járó eltérések heterogén kombinációja, mi azonban azokkal a szerzőkkel értünk inkább egyet, akik a HFpEF-et önálló kórképnek gondolják, amely valószínűleg a különböző társbetegségek által létrehozott szisztémás gyulladásos állapot, oxidatív stressz következményeként létrejött egységes pathomechanismus következtében kialakuló betegség (53-56). A HFpEF hátterében a társbetegségek közül leggyakrabban (55-88%-ban) a hypertonia áll, amely ezért a HFpEF prekurzor állapotának is tekinthető (49-52). Mind HFpEF-ben mind megtartott EF-jú hypertoniás betegekben a megtartott EF ellenére enyhén-mérsékelt csökkenő systolés bal kamra funkciót is igazoltak (57-62). A hypertoniás szívbetegség átmenetét HFpEF-be progresszív LV hypertrophia, a LV diastolés dysfunctio, az enyhén csökkenő systolés bal kamra funkció és a pitvari funkció romlása jellemzi (63).

Milyen módon vezethet a HFpEF leggyakoribb aetiológiai tényezőivel a hypertoniával, diabetes mellitussal, obesitással és krónikus veseelégtelenséggel járó fokozott gyulladásos, prothromboticus állapot, oxidatív stressz a HFpEF kialakulásához? A proinflammatoricus cytokinek [interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis faktor- α (TNF- α)] szintje HFpEF-ben emelkedett (64) és emelkedett szintjük előre is jelzi a HFpEF későbbi kialakulását (65). A proinflammatoricus állapot elősegíti a keringő fehérvérsejtek aktivációját, adhaesióját és subendothelialis migrációját a vascularis sejt adhaesiós molekula (VCAM) és E-selectin expressziójának növelésével. A nicotinamid adenin dinucleotid foszfát (NADPH) oxidáz aktivitásának növelésével, fokozott reaktív oxigén species termelődést eredményez a coronaria microvasculaturában és az endothel sejtekben (51, 66-68).

A nitrosatív/oxidatív stressz jelenlétét újabban nitrotyrosin és dihydroethidium festéssel igazolták HFpEF betegek cardiomyocytaiban. A nitrotyrosin festődés alacsony nitrogén monoxid (NO) biológiai hozzáférhetőséget jelent, azt jelzi, hogy az NO superoxid anionnal ($O_2^{\cdot-}$) történő reakció útján peroxynitritté ($ONOO^-$) alakul (66, 69).

A perifériás endothel dysfunctióról nemrég igazolták, hogy a HFpEF kimenetelének független előrejelzője, ami az endothelialis dysfunctio oki szerepére utal a HFpEF pathogenesisében (70). A dysfunctionalis endothelium környezetében elhelyezkedő cardiomyocytaiban a fokozott nitrosatív/oxidatív stressz miatti alacsony NO biológiai hozzáférhetőség csökkenti a ciklikus guanosin monofoszfát (cGMP) termelést anélkül, hogy megváltoztatná a solubilis guanylate cyclase aktivitást. Az alacsony cGMP szint a HFpEF betegek myocardiumában alacsony protein kináz G (PKG) termelődéshez vezet, ami a

myocardium hypertrophiáját és fokozott merevségét idézi elő a titin hypofoszforilációján keresztül és a myocardiumban interstitialis fibrosist (51, 69, 71). A merev cardiomyocyták és az interstitialis fibrosis diastolés LV dysfunctionhoz vezet. Ennek megfelelően HFpEF-ben szenvedő betegek myocardialis homogenizátumában mind alacsony cGMP szintet, mind alacsony PKG aktivitást igazoltak (69) (1. ábra)



1. ábra A HFpEF társbetegségekkel összefüggő feltételezett egységes pathogenesis

IL-6=interleukin-6, NO=nitrogén monoxid, ONOO⁻=peroxinitrit, ROS=reaktív oxigén species, sST2=solubilis ST2, TNF- α =tumor necrosis faktor- α , VCAM= vascularis sejt adhaesiós molekula

A HFpEF pathogenesisében a perifériás endothelialis dysfunction mellett egy másik fontos tényező a nitrogén monoxid synthase (NOS) cofactor tetrahydrobiopterin (BH₄) oxidatív depleciója következtében létrejövő myocardialis NOS szétkapcsolódás eredményeképpen kialakuló myocardialis oxidatív stressz lehet (72). A NOS normális működése során az enzim dimer formában működik, amelynek fenntartásához a BH₄ cofactor jelenléte is szükséges, és L-argininből és oxygenből L-citrullint és NO-t képez. BH₄ cofactor,

L-arginin hiányában, oxidatív vagy nitrosatív stressz jelenlétében az enzim dimer formából monomer formává alakul át, szétkapcsolódik és az elektronok az L-arginin helyett az oxigénre terelődnek, így oxigénből NO helyett reaktív superoxid gyök ($O_2^{\cdot-}$) keletkezik, a $O_2^{\cdot-}$ NO-val reagálva peroxinitrit gyök ($ONOO^{\cdot-}$) képződéshez, oxidatív stresszhez, a NO csökkent biológiai hozzáférhetőségéhez vezet. HFpEF hypertóniás állatmodellekben csak a BH_4 kezelés, de nem antihypertensív szer (hydralazin) vagy nem specifikus, NOS szétkapcsolódásra nem ható antioxidáns (Tempol és tetrahydroneopterin) adása, volt képes visszafordítani a kialakult LV hypertrophiát, fibrosist és diastolés dysfunctiót. Tehát úgy tűnik, hogy a fenti LV eltéréseket specifikusan a myocardialis NOS szétkapcsolódás következtében létrejött oxidatív stressz okozhatta, nem a hypertonia vagy az oxidatív stressz általában (73, 74).

1.5. A reszinkronizációs terápiára történő jobb betegkiválasztást elősegítő új EKG módszereink

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 ($\leq 20\%$). Az újabb randomizált vizsgálatok a reszinkronizációs terapia (CRT) hasznát csak LBBB morfológiájú vagy >150 ms QRS szélességű betegekben igazolták, a CRT nem csökkentette az ösztmortalitást és/vagy a nem fatális HF eseményeket non-LBBB morfológiájú vagy 120-149 ms QRS szélességű betegekben (75-80). Az EchoCRT vizsgálat (81) alcsoport analízise azt mutatta, hogy a CRT káros hatású volt <130 ms QRS szélességű betegekben. Ezért a legújabb 2016-os ESC HF ajánlás (82) szerint a CRT kontraindikált <130 ms QRS szélességű betegekben. Mindezek alapján a jelenlegi ajánlások szerint a CRT indikációja non-LBBB morfológiájú és 130-149 ms QRS szélességű betegekben kérdéses. Egy újabb randomizált CRT vizsgálatokból készített metaanalízis a QRS szélességet találta az ösztmortalitás és a HF miatti hospitalizációk egyedüli független előrejelzőjének (83). Különösen a >140 ms-os QRS szélesség jelezte a CRT kedvező hatásának nagy valószínűségét. Analízisükben a QRS szélességre történt illesztés után a QRS morfológia nem bizonyult a CRT-re adott klinikai válasz meghatározó tényezőjének (83).

Az LBBB morfológiájú betegekhez képest a CRT kedvezőtlenebb kimenetelét non-LBBB morfológiájú betegekben a rövidebb QRS szélességben megnyilvánuló kisebb mértékű

dyssynchronia és bizonyos kedvezőtlen betegcsoport jellemzők, mint a több ischaemiás aetiológia, több férfi beteg a non-LBBB morfológiájú betegek között, magyarázhatja (75, 84-86). A CRT-re adott kedvezőtlenebb válasz másik fontos oka az lehet, hogy a jelenlegi CRT technikát az LBBB morfológiájú betegekben előforduló dyssynchronia megszüntetésére fejlesztették ki, ezért nem alkalmas a jobb Tawara szár block (RBBB) morfológiájú (ha nincs társuló bal hemiblock), és nem tudjuk, hogy alkalmas-e a nonspecifikus intraventricularis vezetési zavar (NICD) morfológiájú betegek dyssynchroniájának megszüntetésére. Ezért a jelenleg elterjedt állásponttal szemben, a CRT kimenetelének fő meghatározója szerintünk nem a QRS morfológia lehet, hanem a szignifikáns mértékű dyssynchronia jelenléte (vagy hiánya), és az alkalmazott CRT technika alkalmassága a dyssynchronia megszüntetésére (84).

A QRS szélesség, függetlenül a QRS morfológiától és az EF-től, A HF betegek mortalitásának, morbiditásának és a CRT-re adott válaszában erős, független előrejelzője, de a dyssynchroniának csak durva becslésére alkalmas, és csak gyengén korrelál a CRT-re adott válasszal (83, 84). Ezért a ≥ 150 ms-os QRS szélesség megbízhatóbban jelzi a jelentős dyssynchroniát mint a 130-149 ms-os QRS szélesség.

Több újabb vizsgálat eredményei támogatták azt az elképzelést, hogy a CRT-re adott válasz fő meghatározója non-LBBB morfológiájú betegekben a szignifikáns intra-, és/vagy interventricularis dyssynchronia jelenléte. Ha speckle tracking echocardiographiával intraventricularis vagy interventricularis dyssynchroniát igazoltak vagy a LV elektródát a legkésőbb aktiválódó LV régióba vagy annak szomszédságába helyezték, a kemény végpontokkal meghatározott CRT-re adott válasz éppolyan kedvező volt non-LBBB morfológiájú (tehát akár NICD akár RBBB morfológiájú) betegekben mint LBBB morfológiájú és/vagy >150 ms-os QRS szélességű betegekben (84, 85, 87-89).

A képalkotó vizsgálatokkal meghatározott intra- és interventricularis dyssynchronia paraméterek az egyes kamraterületek megváltozott mechanikus contractió sorrendjének kimutatásán alapulnak. Azonban a dyssynchronia elsődleges meghatározója a szív elektromos aktivációjának sorrendje, mert ez határozza meg másodlagosan a kamraterületek mechanikus contractiójának sorrendjét. Ezért tehát az EKG elvileg is legalább olyan megbízhatóan vagy jobban kell, hogy jelezze a dyssynchroniát mint a képalkotó vizsgálatok (84)

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 lipid oldékony (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 paceléssel indukált AF) is vizsgáltuk, hogy S együttadása 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 együttadása 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 (90) megkérdőjelezték azt a klasszikus elméletet, miszerint a Afib irreguláris 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 Afib-ban az AV csomóban nincs ingerületvezetés, hanem benne egy pacemaker működik, amelynek kisülési frekvenciáját, - ami szerintük a Afib kamrai frekvenciáját meghatározza- a pitvari ingerület elektrotónusos moduláló hatása a pacemaker fázis 4 depolarizációjára magyarázza. Hypothesisük azon a megfigyelésükön alapult, hogy a Afib során észlelt legrövidebb R-R intervallumnál lényegesen nagyobb ciklushosszú (CL) jobb kamrai paceléssel Afib 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 Afib modellen vizsgáltuk.

2.2.2. Lurie és mtsai (91) klinikai vizsgálatban azt találták, hogy ha paceléssel indukált Afib 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_c, QRS, RR intervallumokban nem volt szignifikáns különbség. Ennek alapján felmerült, az a lehetőség, hogy a paroxysmalis Afib esetleg hatékonyabban kezelhető beültethető infúziós pumpa vagy lépcsőzetes therápiaként 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 Afib megszüntetésére, valamint a procainamid serum koncentrációkat.

2.2.3. Az intrapericardialis (IP) gyógyszerbevitel a célzott gyógyszeradagolás egyik fontos alkalmazása. A rövid pericardialis tartózkodási idejű, vízdékony gyógyszerek, mint például az ibutilid, IP adagolása ideális módszer lehet a pitvari tachyarrhythmia 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 alkalmazása szóba jön a korlátozott tároló kapacitású beültetett, kombinált gyógyszerpumpa-pitvari defibrillátorokban az elektromos terápia kiegészítőjeként a Afib terminációjában. Az IP adagolt gyógyszerek pharmacokinetikájáról, szervezetben történő eloszlásáról a vizsgálat időpontjában még csak kevés adat állt rendelkezésre (92, 93). Ezért vizsgálni kívántuk, hogy ibutilid IP adásával gyors pitvari panceléssel indukált tartós Afib kutya modelljében az ibutilid képes-e megszüntetni a tartós Afib-öt 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. Mivel a bevezetésben ismertetett korábbi eredmények alapján felmerült, hogy az SCS védőhatású lehet kamrai tachyarrhythmiaiban, mielőtt közvetlenül megvizsgáltuk volna az SCS kamrai tachyarrhythmiaakra kifejtett hatását, először vizsgálni kívántuk kutyákban az SCS EP hatásait és lehetséges hatásmechanizmusát intakt vegetatív idegrendszer valamint a vegetatív idegrendszer egyes komponenseinek kiiktatása és/vagy ingerlése mellett.

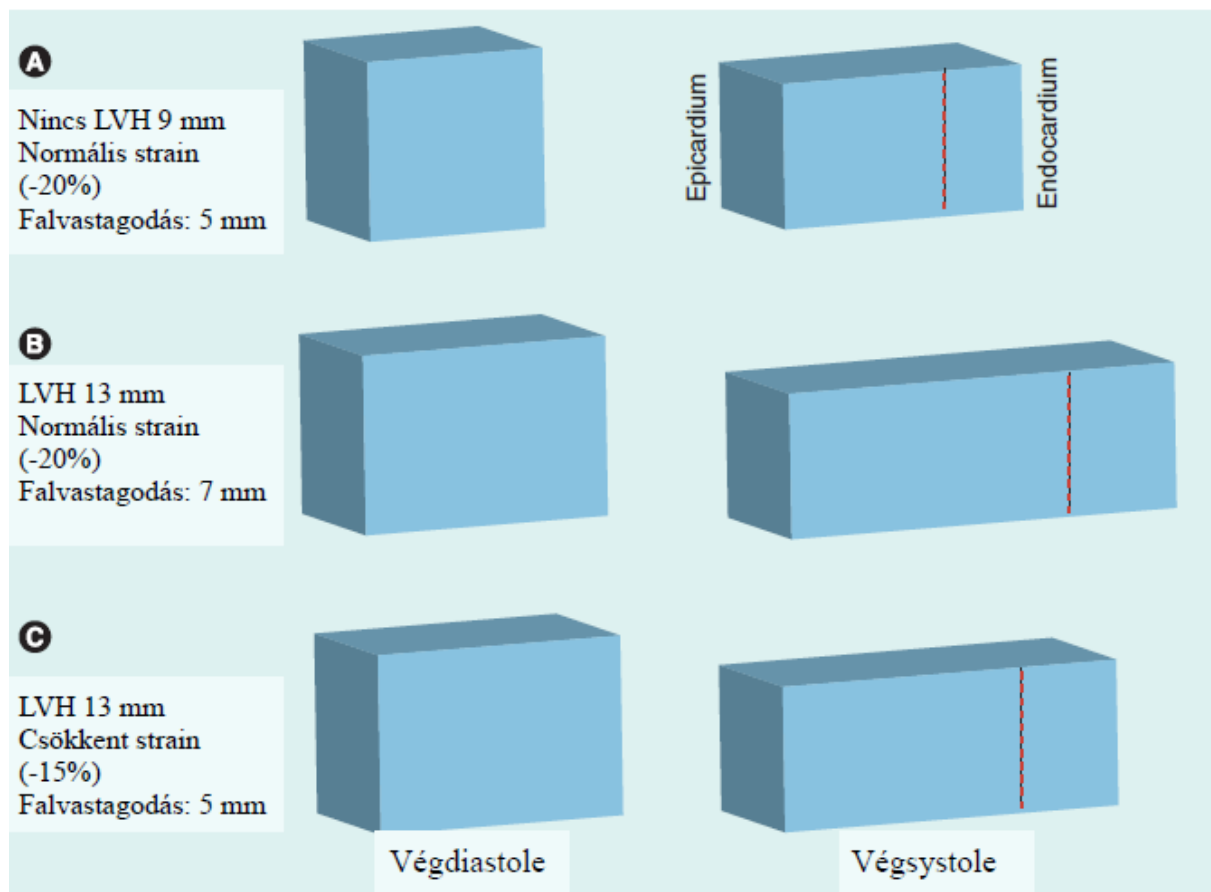
2.3.1. A WCT-k differenciál diagnózisára két új kritériumot fejlesztettem ki, amelyeket ismert régi kritériumokkal együtt egy algoritmuson belül alkalmazva, majd később ezt az algoritmust egyszerűsítve, továbbfejlesztve, vizsgáltuk a két új algoritmus teszt pontosságát, szenzitivitását, specificitását és prediktív értékeit összevetve a Brugada kritériumok hasonló paramétereivel, illetve a két új algoritmust is egymással, EP vizsgálattal igazolt diagnózisú WCT EKG-kon. A cél olyan algoritmus kifejlesztése volt, ami növeli a WCT-k EKG diagnosztikájának pontosságát, egyszerű és gyorsan, acut 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 HFpEF leggyakoribb társbetegsége és egyben prekursor állapota a hypertonia. Ezért hypertoniás megtartott EF-jú 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 hypertóniás 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. Munkahypóthesisünk 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 hypertóniás, megtartott EF-jú betegekben a HFpEF-ben és hypertóniában igazolt csökkent longitudinális systolés LV funkció ellenére megtartott EF mechanizmusát magyarázó MacIver-Townsend hypothesis helyességét is. MacIver és Townsend (94) 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 (57, 95-97) gondolták, hanem a kompenzáló mechanizmusként kialakuló LV hypertrophia következtében létrejövő megtartott abszolút radialis falvastagodás (94) (2. ábra). Ez alapján MacIver és Townsend azt feltételezte, hogy a HFpEF-ben gyakran kimutatható diastolés LV dysfunctio jelenléte nem elengedhetetlen tényező a HFpEF pathomechanizmusában (94). A LV falvastagodása függ egyrészt a myocardium rövidülésétől, másrészt pedig a végdiastolés falvastagságtól. A szívizomrostok nem komprimálhatók, így a longitudinális és a circumferenciális rövidülés mellett radialis vastagodás kell hogy jelen legyen. Ezért a csökkent longitudinális és circumferenciális rövidülésnek csökkent radialis falvastagodással kell együtt járnia. HFpEF esetén, ahol LV hypertrophia áll fenn, a csökkent longitudinális, circumferenciális és radialis myocardialis deformáció mellett megtartott ejectió frakció látszólagos paradoxonát a fokozott végdiastolés falvastagság következtében létrejövő megtartott radialis abszolút falvastagodás oldja fel (98). Bár egyes korábbi vizsgálatokban (58-60, 99) közöltek a MacIver-Townsend hypothesis egyes elemeit támogató eredményeket, a hypothesis érvényességét egészében, szisztematikusan a mi vizsgálatunkat megelőzően más vizsgálatban nem tesztelték.



2. ábra: A MacIver-Townsend hypothesis magyarázata. Az ábra legfelső A paneljében normális globális longitudinális és circumferenciális strain (-20%) (a - előjel rövidülést jelent) mellett, a normális falvastagságú (9 mm) bal kamra abszolút radialis falvastagodása 5 mm. Az ábra B panelje egy hypertrophias (13 mm-es) bal kamra megnövekedett abszolút radialis falvastagodását (7 mm) illusztrálja normális globális longitudinális és circumferenciális strain (-20%) mellett. Mivel a globális longitudinális és circumferenciális strain az A és B panelben ábrázolt szívizomban normális, és egymással megegyezik, a relatív falvastagodás, ami megfelel a radialis strainnek ($\text{strain} = \frac{L_t - L_0}{L_0}$, ahol L_0 a szívizomrost kezdeti, L_t a szívizomrost deformáció utáni hosszúsága), is normális és megegyezik a két panelben ($\frac{14-9}{9} = 0,56$ közel $\frac{20-13}{13} = 0,54$), mivel a szívizomrostok nem komprimálhatók. Az ábra alsó C panelje hypertrophias szívet (13 mm) ábrázol csökkent globális longitudinális és circumferenciális strain (-15%) mellett, ennek megfelelően a relatív falvastagodásnak (radialis strain) is csökkennie ($\frac{18-13}{13} = 0,38$) kell, de ennek ellenére az abszolút radialis falvastagodás (5 mm) az A panelben ábrázolthoz képest megtartott, változatlan marad. LVH: bal kamra hypertrophia (left ventricular hypertrophy)

Forrás: MacIver DH. Current controversies in heart failure with a preserved ejection fraction. Future Cardiol 2010;6:97-111.

2.4.3. Az oxidatív stressznek, és ezen belül az esetleg jelentős mértékben a myocardialis NOS szétkapcsolódás, amely a NOS cofactor BH₄ depletioja következtében jön létre, eredményeképpen kialakult myocardialis oxidatív stressznek, jelentős szerepe lehet a hypertóniás szívbetegség HFpEF-be történő átmenetében, akárcsak 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 hypertóniával vagy endothelialis dysfunctioval és oxidatív stresszel vagy BH₄ metabolismussal összefüggő gén polymorphismusokat vizsgáltunk a fent említett hypertóniás, 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 CRT-re 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 betegeknél kedvezőtlenebb válaszanak 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 aktíválódó LV terület lokalizációjának becslését tűztük ki célul.

3. Betegek és módszerek

3.1. Az amiodaron toxicitással kapcsolatos korábbi vizsgálataink folytatása

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

A vizsgálathoz (100) 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 gentamycin, 2,5 mmol/l amphotericin B) adtunk hozzá. A splenocytákat (4×10^5) 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% CO₂-dal és 95% O₂-nel párasított környezetben 72 órán keresztül inkubáltuk és 24 órával az inkubáció befejezése előtt 0,4 mCi ³H-thymidinnel megjelöltük. A sejteket automata mintaszedő segítségével szűrőpapír lemezekre gyűjtöttük. Az izotóp meghatározást folyadék scintillációs számlálóval (Nuclear Chicago Isocap 300, USA) 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) (101).

Az eredményeket átlag $\pm$ átlag szórása formában közöltük. A splenocyta blastos transformatio adatokat a kontroll százalékában adtuk meg. Ha az egyszempontos variancia analízis (ANOVA) szignifikáns eltérést jelzett, a csoportok közötti különbséget a Newman-Keuls post hoc teszttel vizsgáltuk. Ebben és a további összes vizsgálatban a $p < 0,05$ -os értékét tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

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

A vizsgálatot (102) 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.

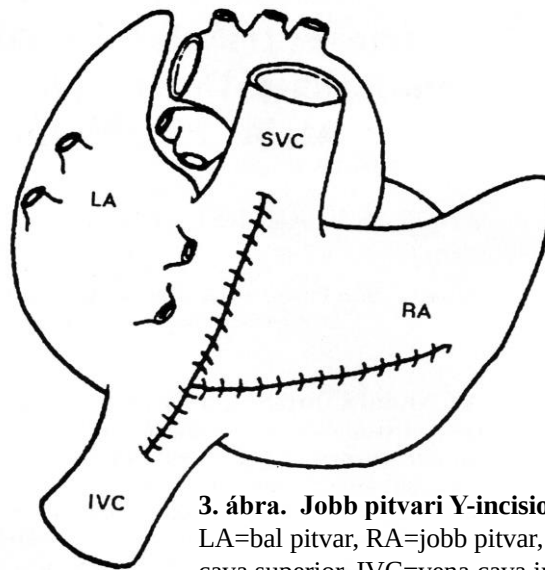
A kezelés végén az utolsó éjszaka koplaltatott állatokat pentobarbital nátriummal (60 mg/kg IP) elaltattuk, a vena femoralisba IV gyógyszer adagolás céljából kathétert helyeztünk. Az állatokat szobalevegővel mesterségesen lélegeztettük. A bal arteria femoralisba folyadékkal telített kathétert helyeztünk, 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 (103) 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 túladagolással euthanáziában részesítettük. A kamrai arrhythmiaikat a Lambeth Konvenció (1988) (104) szerint értékeltük. Ha irreverzibilis VF alakult ki, azt mortalitásként értékeltük. A 10 perces reperfúziós 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 arrhythmiaik (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 (105) szerint, amely az egyes kamrai arrhythmiai időtartamát és incidenciáját együttesen jellemzi egy 0-9-ig terjedő skálán; 8. mortalitás.

Az adatokat átlag $\pm$ standard hiba formában adtuk meg. Mivel az eredmények nem voltak normál eloszlásúak, ezért nem paraméteres variancia analízist (Kruskal-Wallis teszt) és Mann-Whitney féle U tesztet alkalmaztunk a statisztikai elemzéshez. A bináris változókat, amilyen a mortalitás, a VT, VF gyakoriság, a Fisher-féle egzakt próbával értékeltük.

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

A vizsgálatot (106) 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 fizioiógias 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 szívfelszín kiszáradásának megakadályozására a thoracotomiás nyílást műanyag fóliával fedtük le. A jobb pitvarban Y-alakú bemetszést (ld. 3. ábra) 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 roncsoltuk.



3. ábra. Jobb pitvari Y-incisio

LA=bal pitvar, RA=jobb pitvar, SVC=vena cava superior, IVC=vena cava inferior

A jobb arteria carotis communist izoláltuk és egy 6 French-es USCI 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 preoperatív), az AH, HV intervallumokat 300 ms CL-ú, kétszeres diastolés küszöb erősségű pitvari pacelés mellett. Meghatároztuk a jobb pitvari és jobb kamrai ERP-t, amelyhez kétszeres diastolés küszöberősségű, 2 ms tartamú, négyszög impulzusokat, 8 stimulusból (S_1) álló csoportokat 250 ms CL-on, és egy késő diastolés korai pitvari stimulust (S_2) alkalmaztunk. Az S_1 - S_2 távolságot 10 ms-os lépésekkel addig csökkentettük, amíg az S_2 nem tudott pitvari illetve kamrai választ kiváltani, ezután visszaemeltük az S_1 - S_2 intervallumot 10 ms-mal és 1 ms-os lépésekkel csökkentettük, amíg az S_2 nem tudott már kiváltani pitvari vagy kamrai választ. Minden stimulus csoport között 2 s szünetet hagytunk. Ezenkívül meghatároztuk a sinus csomó visszatérési időt (SNRT) (csak preoperatív) 300, 250 és 200 ms pitvari hajtási CL-on, 30 s-ig tartó paceléssel közöttük 60 s-

os szünetekkel, 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 (2 ms időtartamú, kétszeres diastolés küszöbtől 4 mA-ig terjedő áramerősségű négyszög alakú impulzussal). Ha az AF indukció sikeres volt az AF-t 30 percig monitoroztuk és video szalagon rögzítettük. Az AF átlagos ciklushosszát (AFCL_m) 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 (93, 107-109) alapján.

Az adatokat átlag $\pm$ szórás formában adtuk meg. Az alap (preoperatív) eredményeket variancia analízissel (ANOVA), többszörös összehasonlítás esetén Tukey féle post hoc teszttel hasonlítottuk össze. A paraméterek vizsgálat alatt létrejött változásainak analízisét kétszemponos ismétléses ANOVA-val végeztük. Nem normál eloszlású adatok esetén a Kruskal-Wallis nem paraméteres ANOVA tesztet alkalmaztuk. A csoportok közötti összehasonlítás céljából a Kruskal-Wallis non-parametrikus ANOVA teszt után a Mann-Whitney féle U tesztet alkalmaztuk. A kezelt csoportok AF indukálhatóság eredményeit a kis mintaméret miatt Fisher féle egzakt próbával hasonlítottuk össze. A normál eloszlású adatoknál lineáris korrelációs együtthatót számítottunk, ha az adatok nem voltak normál eloszlásúak, akkor a Spearman-féle rangkorrelációs együttható kiszámítását használtunk az elemzéshez.

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

A vizsgálatot (110) 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) (101), b) májhomogenizátumban thiobarbitursavval reagáló szubsztanciák (TBARS) mérése spektrofotometriával az Esterbauer és Cheeseman által 1990-ben leírt thiobarbitursavas módszerrel (111), c) a plasma teljes foszfolipid koncentrációjának meghatározása vékonyréteg chromatographiával Kates (1972) módszere (112) 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 μm^2 szövetterületen megszámoltuk a lysosomalis phospholipidosist jelző elektronenz depositumokat és myelin alakzatokat tartalmazó pathológiás lysosomákat és ennek alapján kiszámoltuk a 100 μm^2 szövetterületre eső átlagos pathológiás lysosoma számot.

Az adatokat átlag $\pm$ szórás formában adtuk meg. Ha az egyszempontos variancia analízis (ANOVA) szignifikáns eltérést jelzett, a csoportok közötti különbséget a Newman-Keuls post hoc teszttel vizsgáltuk.

3.2. A pitvarfibrillatio és kamrai tachycardia therápiájának új lehetőségei és a pitvarfibrillatio pathomechanismusának egyes kérdései

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 (113) 10 nyitott mellkasú, szobalevegővel mesterségesen lélegeztetett korcs kutyán 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 electródák 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 lépésként 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.

A Meijler hypothesis támogató és nem támogató csoportok és a Afib, AF és R-R intervallumok összehasonlítását Student-féle 2 mintás t-próbával végeztük. A korrelációs coefficienseket lineáris regresszió alkalmazásával számoltuk ki.

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 (114). 8 kutyát procainamiddal, 8 kutyát pedig ibutiliddal kezeltünk. Minden kutyán egymást követően 4 vizsgálatot végeztünk ≥ 2 napos szünetekkel. Az első kettő 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 6 French-es 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 5 French-es USCI bipolaris Myler kathéter elektródát vezetünk a sinus coronariusba (CS) a CS/bal pitvari electrogram regisztrálása és vérminták vétele céljából. Egy 6 French-es mozgatható végű quadripolaris kathétert vezetünk fel a vena femoralison keresztül, és állítottuk a His electrogram regisztrálásához megfelelő pozícióba. A perctérfogat mérése céljából egy 7,5 French-es Swan-Ganz (Edwards Swan-Ganz^R IntelliCathTHCCO/VIP) thermodilúciós kathétert vezetünk fel a vena jugularis externából az arteria pulmonalisba röntgen átvilágítás ellenőrzéssel, a perctérfogatot egy folyamatos perctérfogat mérő computer (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 pitvari és kamrai monofázisos akciós potenciálok (MAP) mérésére mozgatható végű 7 French-es MAP kathétereket vezetünk fel a vena femoralison keresztül a HRA-ba és a jobb kamrába vagy a csúcsba vagy a kiáramlási pályába. Egy 3 French-es kanült vezetünk fel a HRA-ba a vena femoralison keresztül IA gyógyszeradagoláshoz és egy másik 6 French-es kanült a vena femoralisba az IV gyógyszer, infúzió adás és vérminták vétele céljából. A II, aVF EKG elvezetések, 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 (meghatározását ld. a 3.1.3. alcímnél), AH, HV, QT intervallumokat, QRS szélességet, sinus ritmus CL-t, jobb pitvari és kamrai MAP időtartamát a repolarizáció 70%-ánál és 90%-ánál (MAPD₇₀, MAPD₉₀), 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 panceléssel 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.

Az adatokat átlag $\pm$ szórás formában adtuk meg. Ha egy egyedüli folyamatos változót (mint például gyógyszer koncentrációk) hasonlítottunk össze a két adagolási út (IA vs. IV) során, akkor Student-féle 2 mintás t-próbát használtunk. A folyamatos változók, mint például az ERP, esetén a változó időbeli változását a kétfajta adagolási út során két szempontos ismétléses ANOVA-val hasonlítottuk össze. Az egyik ismétléses változó az idő, a másik az adagolási út volt. A szignifikáns interakció azt jelezte, hogy az időbeli változás különböző volt a kétféle adagolási út során. A bináris változók, mint például az AF termináció, két adagolási út közötti különbségét McNemar teszttel, az alkalmazott gyógyszerek közötti különbségét Fisher féle egzakt próbával vizsgáltuk.

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

3.2.3.1. Műtéti előkészítés

A vizsgálatot (115) 19 mindkét nemű, 20-30 kg-os korcs kutyán végeztük. A kezelt csoport 9 nyitott mellkasú kutyából állt, amelyeknél a tartós (≥ 24 órás) Afib fennállását előzetesen Holter vizsgálattal igazoltuk, 0,015 mg/kg ibutilidet kapott 30 ml fiziológiás sóban feloldva, 10 perc alatt 37°C-on IP egy intrapericardialis térbe kis pericardialis incisio 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 meggyező módon.

A tartós Afib gyors pitvari panceléssel történő indukálása céljából először teljes AV blockot hoztunk létre kathéteres radiofrekvenciás ablatio (20-30 Ws, 30 s-ig) alkalmazásával az AV csomóban. A létrejött teljes AV blockot 30 percig monitoroztuk. Ha szükséges volt ismételt radiofrekvenciás ablatiót végeztünk (30-35 Ws, 30 s-ig), hogy maradandó, teljes AV

blockot hozunk létre. Az AV nodalis vezetés késői visszatérését nem észleltük egyetlen esetben sem. 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 lateralis 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 lateralis 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 (Edwards Swan-Ganz^R IntelliCathTM CCO/VIP) 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^R 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 (EP Technologies, Mountainview, CA, USA) vezettünk fel a vena femoralison keresztül a jobb kamrába vagy a csúcsba vagy a kiáramlási pályába. A mellkast median sternotomiával 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. Az intracardialis electrogrammokat felerősítettük és szűrtük 30-500 Hz-en, a felszíni EKG-t 0,1-100 Hz-en, és az MAP-kat 0,5-1000 Hz-en.

3.2.3.2. Vizsgálati protokoll

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 ± 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 (≥ 24 órás) 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 electrogrammokat, 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°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. percig. 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 ($AfibCL_m$) 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.

Az adatokat átlag $\pm$ szórás formában adtuk meg. A folyamatos változókat ismétléses variancia analízissel (RM ANOVA) vizsgáltuk. A szignifikáns interakció azt jelezte, hogy az időbeli változás különböző volt a két csoportban. A AF időtartam adatokat Mann-Whitney féle U teszttel értékeltük. Tekintettel a kis mintaszámra, a bináris változókat, mint amilyen az AF termináció, Fisher féle egzakt próba segítségével értékeltük.

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 (116). 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 3.2.2. 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 db 8 French-es 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 bilateralis ansae subclaviaet izoláltuk és kettős lekötés között átmetszettük, amivel megszüntettük a szívhez menő spontán sympathicus impulzusokat. Speciális, insulált bipoláris elektródákat helyeztünk a jobb és bal anterior és posterior ansae subclaviae distalis csonkjához. Bilateralis 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 elkezdjük a bilateralis 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 átmetszettük, a efferens ingerlést végeztünk a distalis vagus csonkokon bipoláris ingerlő elektróddal 4 ms időtartamú négyszög alakú 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 átmetszettük, de nem stimuláltuk. A cervicalis vagusokat csak izoláltuk és stimuláltuk, de nem metszettük 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 kereskedelembe kapható analízáló rendszerrel (NOA280 Sievers), amelyben a NO koncentrációja a kimutatható luminescenciával egyenes arányban van, Fei és mtsai 1997 (30), Archer és mtsai 1993 (117) módszere szerint.

Az adatokat átlag $\pm$ szórás formában adtuk meg. A csoportok és beavatkozások közötti különbségeket variancia analízis segítségével értékeltük.

3.3. A széles QRS tachycardiák differenciál diagnózisára kifejlesztett EKG kritériumok

3.3.1. Új algoritmusok (első új algoritmus, új aVR algoritmus) alkalmazása a WCT-k differenciál diagnózisában

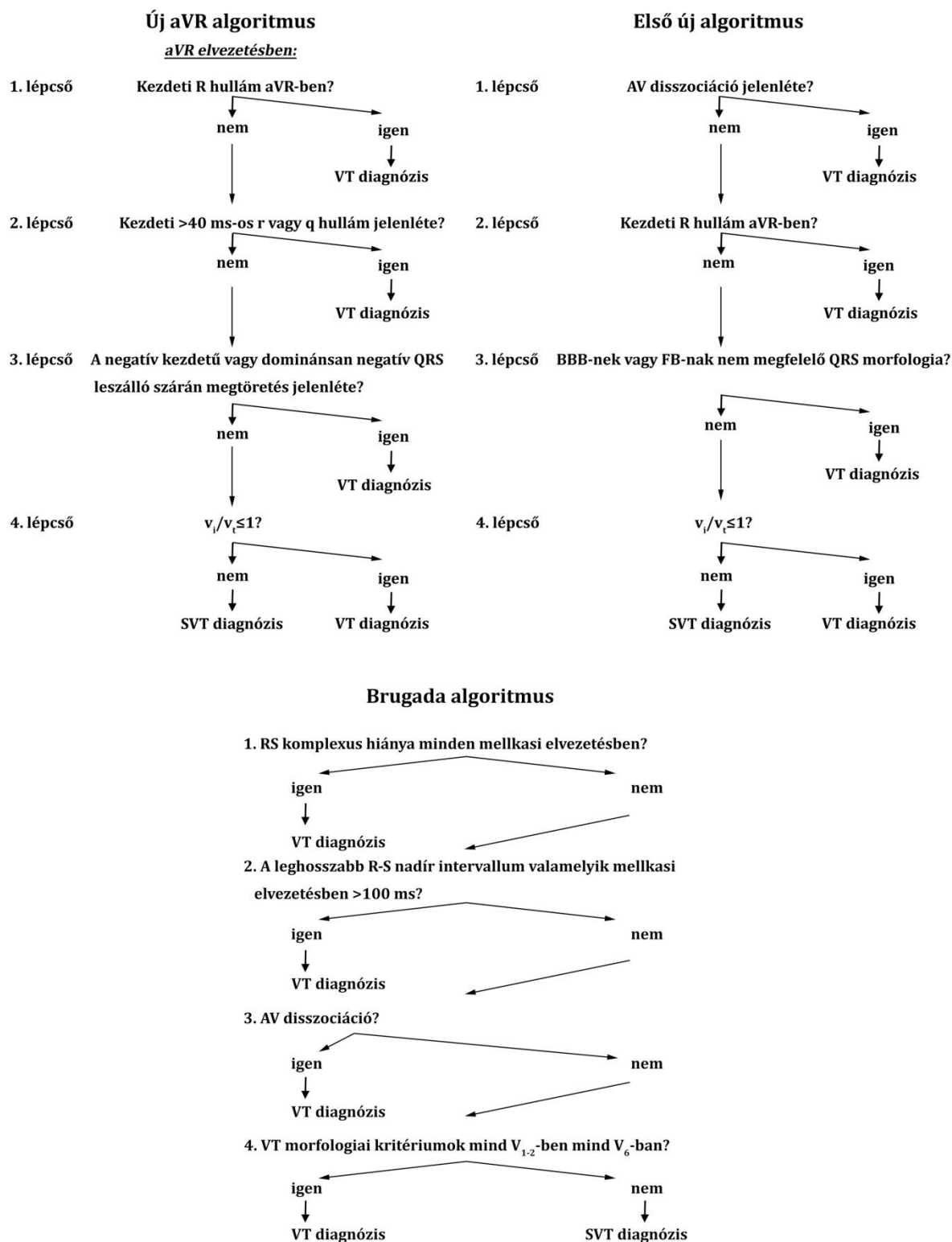
Az első széles QRS tachycardia (WCT) algoritmust 287 consecutív beteg electrophysiológiai (EP) vizsgálattal tisztázott eredetű 453 reguláris WCT epizódja [(331 VT, 105 SVT, 17 preexcitált tachycardia (PXT)] során készült 12 elvezetési EKG-n tesztelte prospektíve két vizsgáló (V. A., D. G.), úgy, hogy az EP diagnózist és a betegek klinikai adatait nem ismerték (118). Az EP vizsgálatok 1998 júniusa és 2004 novembere között történtek az Indiana Egyetem Krannert Kardiológiai Intézetében. WCT-nak olyan ritmust neveztek, amelynek frekvenciája $>100/\text{min}$ és a QRS szélessége ≥ 120 ms volt. Csak monomorf WCT-kat analizáltak az alábbi kritériumok alkalmazásával: 1) AV disszociáció jelenléte; 2) kezdeti R hullám jelenléte aVR-ben; 3) a WCT morfológia megfelel-e 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. Ha akár a QRS kezdeti, akár a terminális 40 ms-a alatt mind pozitív, mind negatív kitérések előfordultak, akkor a polaritásuktól eltekintve ezek abszolút értékének összege adta meg a v_i illetve a v_t értékét. A v_i -t és a v_t -t bármely elvezetés olyan bi- vagy multifázisos QRS-én mértük, amelynek kezdete és vége jól látható volt, és amelyben a kezdeti kamrai aktiváció (v_i) a leggyorsabb volt a 12 elvezetés közül. Mivel az EKG készülék 3 csatornás volt, a QRS kezdetét és végét úgy határoztuk meg, hogy a leggyorsabb kezdeti kamrai aktivációt mutató elvezetést magában foglaló 3 elvezetés közül kiválasztottuk azt, ahol a QRS kezdete a legkorábbi és a vége a legkésőbbi. 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 alkottam. Ha az első lépcsőben AV disszociáció, a második lépcsőben kezdeti R hullám aVR-ben volt jelen, illetve a harmadik lépcsőben a WCT

morfológia nem felelt meg szárblocknak és/vagy fascicularis blocknak, 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 (4. ábra). Az első új algoritmus, akárcsak a tradicionális EKG kritériumok, nem volt képes a PXT-k VT-ktől történő megbízható elkülönítésére az esetek nagy részében [kivéve amikor AV disszociáció volt jelen, és talán a kezdeti R hullám jelenléte esetén is aVR-ben, azonban az aVR kritérium e célra történő alkalmazhatósága még további bizonyításra szorul, valamint az Antunes és mtsai (119) által javasolt ritkán jelenlévő kritériumok esetén]. Ezért az algoritmus 3. és 4. lépcsőjében felállított VT diagnózisok között PXT-k is szerepeltek. Az első új algoritmust vizsgálatunkban összevetettük a Brugada algoritmussal (4. ábra). Amint az ábrán is jól látható az első új algoritmus 1. kritériuma (AV disszociáció) és a Brugada algoritmus 3. kritériuma egymással megegyezett.

Az első új algoritmust tovább egyszerűsítve a bonyolult morfológiai kritériumok elhagyásával és az elemzés aVR elvezetésre történő korlátozásával, valamint az első 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 (új aVR algoritmus) fejlesztettem ki a WCT-ák differenciál diagnózisára (4. ábra) (120). Az újabb egyszerűsített algoritmust az első 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 algoritmus vizsgálata során elemzett WCT-EKG-kkal. A WCT-EKG-kat az Indiana Egyetem Krannert Kardiológiai Intézetében 1998 júniusa és 2005 júniusa között végzett EP vizsgálatok során készítettük. A WCT-k elemzéséhez az alábbi kritériumokat használtuk aVR elvezetésben: 1) kezdeti R (vagy RS) 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 új algoritmus leírásánál ismertetett módon, de az aVR elvezetésben végezve. Hypothesisünk 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 a korábbi első algoritmussal

megegyezően a $v_i/v_t > 1$ SVT diagnózis, a $v_i/v_t \leq 1$ VT diagnosis felállítását eredményezte. Az egyszerűsített új aVR algoritmust összehasonlítottuk az első új algoritmussal és a Brugada algoritmussal. Mindkét új algoritmus alkalmazása során egy betegből származó több EKG is szerepelhetett a vizsgált WCT epizódok között, mert előfordult, hogy ugyanazon EP vizsgálat során azonos betegben különböző morfológiájú VT-ket, illetve néhány betegben mind SVT-t mind VT-t lehetett indukálni. Mivel ezek az epizódok egymástól független, egymással kapcsolatban nem levő eseményeknek tekinthetők, az analízis során különböző WCT-ként kezeltük őket.

Két algoritmus között a valódi pozitív és negatív, valamint a fals pozitív és negatív eredményeket, amelyeket a vizsgálatok teljes számának százalékában fejeztünk ki, akárcsak a sensitivitást és specificitást úgy hasonlítottuk össze, hogy először 2X2-es kontingencia táblázatokot alkottunk, amelyek mutatták, hogy a két algoritmus általi értékelés hány esetben különbözött egymástól és hány esetben egyezett. Ez után az egyezések és különbségek összehasonlítására non-parametrikus McNemar tesztet alkalmaztunk annak megállapítására, hogy melyik algoritmus a jobb. A statisztikai analízishez SPSS 13 for Windows software csomagot (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) alkalmaztunk. Azonban a fent leírt módszer nem volt alkalmas a prediktív értékek összehasonlítására, mert esetükben a nevezők a két algoritmusnál különböztek (szemben a specificitással és sensitivitással, ahol a nevezők egyenlők voltak a két algoritmusnál). Mivel több biostatistikussal történt konzultáció után sem találtunk teljesen megfelelő módszert a prediktív értékek összehasonlítására, a prediktív értékeket 95%-os konfidencia intervallumokkal (CI) közöltük statisztikai összehasonlítás nélkül, az algoritmusok közötti szignifikáns különbséget a prediktív értékek vonatkozásában az jelezte, ha a két csoport CI-ai között nem volt átfedés.



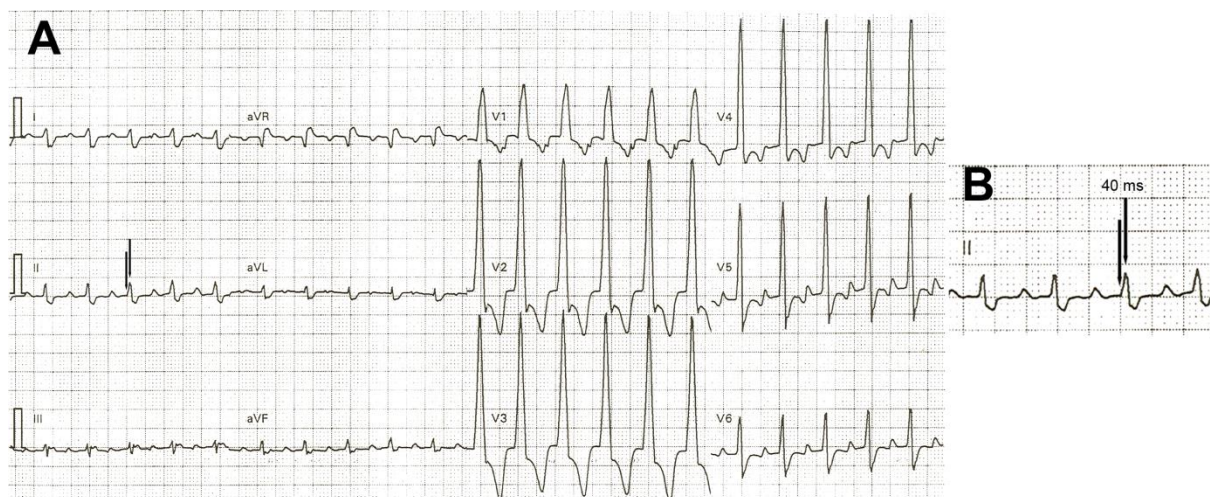
4. ábra Az új aVR algoritmus, az első új algoritmus és a Brugada algoritmus.

BBB=Tawara szár block, FB=fascicularis block

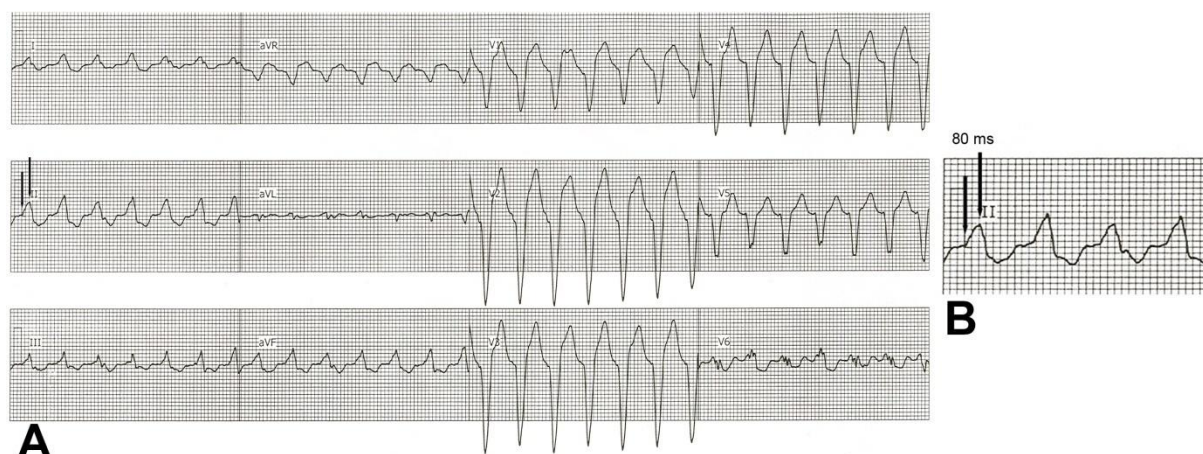
Az interobserver variabilitás mennyiségi jellemzése céljából Kappa statisztikát alkalmaztunk SAS statisztikai software csomag (SAS/STAT Software Release 6. 12, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Az interobserver egyezést közel teljesnek minősítettük minősítettük, ha a $\kappa > 0,8$, jónak, ha a $\kappa > 0,6$, mérsékeltnek, ha $0,6 \geq \kappa > 0,4$, elfogadhatónak, ha $0,4 \geq \kappa > 0,2$ volt és rossznak, ha a $\kappa \leq 0,2$ volt.

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 (121) végeztünk, amelynek során az előző alcímben 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 (122) 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 3.3.1. 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 ≥ 50 ms volt, ha ez az időtartam < 50 ms volt, SVT-t diagnosztizáltunk (5. és 6. ábra). A vizsgálat statisztikai analízise megegyezett a 3.3.1. alcímben leírttal.



5. ábra A Pava kritérium használata. Az ábra A része egy RBBB morfológiájú SVT-t mutat. Az ábra B része az ábra A részében látható II. elvezetés nagyított képét mutatja. A QRS kezdetétől az R hullám csúcsáig terjedő időtartam (R hullám csúcsidő), amelyet a két függőleges vonal jelöl, <50 ms, tehát a Pava kritériummal SVT-t diagnosztizáltunk.



6. ábra. A Pava kritérium használata. Az ábra A részén LBBB morfológiájú VT látható. Az ábra B része az A részben bemutatott EKG II. elvezetésének nagyított képét mutatja. Az R hullám csúcsidő, amelyet a két függőleges vonal mutat, >50 ms, tehát a Pava kritériummal VT diagnózis állítható fel.

3.4. A megtartott ejectiós 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 ≥ 60 évesek és megtartott ejectiós frakciójúak ($EF > 50\%$) voltak. 94 beteget soroltunk a hypertóniás csoportba, 18 korban, nemben illesztett beteget pedig a normotóniós, 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 ($PWV = \text{pulse wave velocity}$) mérést végeztünk. A vizsgálat a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően az Etikai Bizottság jóváhagyásával történt. Minden beteg betegtájékoztató 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 (123), 2) genetikai (124), 3) A MacIver-Townsend hypothesis-t ellenőrző (125) alvizsgálatok.

Hypertóniásnak tekintettük azokat a betegeket, akiknek a systolés vérnyomása >140 Hgmm és/vagy a diastolés vérnyomása >90 Hgmm volt és/vagy hypertónia 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 gyulladással 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 (126, 127) alkalmazásával állapítottuk meg (1. táblázat).

1. táblázat. A Framingham kritériumok. Szívelégtelenség legalább 2 major vagy 1 major és 2 minor kritérium fennállása esetén állapítható meg

Forrás: Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation*, 1998;98:2282-9.

Major kritériumok	Minor kritériumok
paroxysmalis nocturnalis dyspnoe	perifériás oedema
orthopnoe	éjszakai köhögés
emelkedett vena jugularis nyomás	effort dyspnoe
nedves szörtyzörejek	hepatomegalia
3. szívhang	pleuralis fluidum
cardiomegalia	szívfrekvencia >120/min
tüdőoedema	≥4.5 kg súlycsökkenés 5 nap alatt

A biokémiai alvizsgálatban a BH₄, 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 (128) fotometrikus módszerével történt.

A plazma BH₄ szinteket nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával (HPLC = high performance liquid chromatography) határoztuk meg Fukushima és Nixon (129) Fekkes és Voskuilen-Kooijman (130) 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 hagyunk, majd 2650 r/min fordulatszámon 20 percig centrifugáltunk. A plasmát leválasztottuk és azonnal –80°C-on hűtőszekrényben lefagyasztottuk a mérésig. A BH₄ mennyiségét Fukushima és Nixon (129) különböző vegyhatású közegekben végzett oxidációs módszerével határoztuk meg. A BH₄ szintet a teljes biopterin [BH₄ + BH₂ + biopterin] szint és az alkalikus közegben stabil oxidált biopterin (BH₂ + biopterin) szintek különbségeként határoztuk meg. A teljes biopterin szintet az alábbiak szerint állapítottuk meg: a BH₂ és a BH₄ savas közegben jódos oxidációval biopterinné alakul, az alkalikus közegben stabil oxidált biopterin szintet alkalikus jóddal határoztuk meg, mely csak a BH₂-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- α 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 kereskedelemben 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 kereskedelemben 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 (131, 132).

3.4.2. Echocardiographia

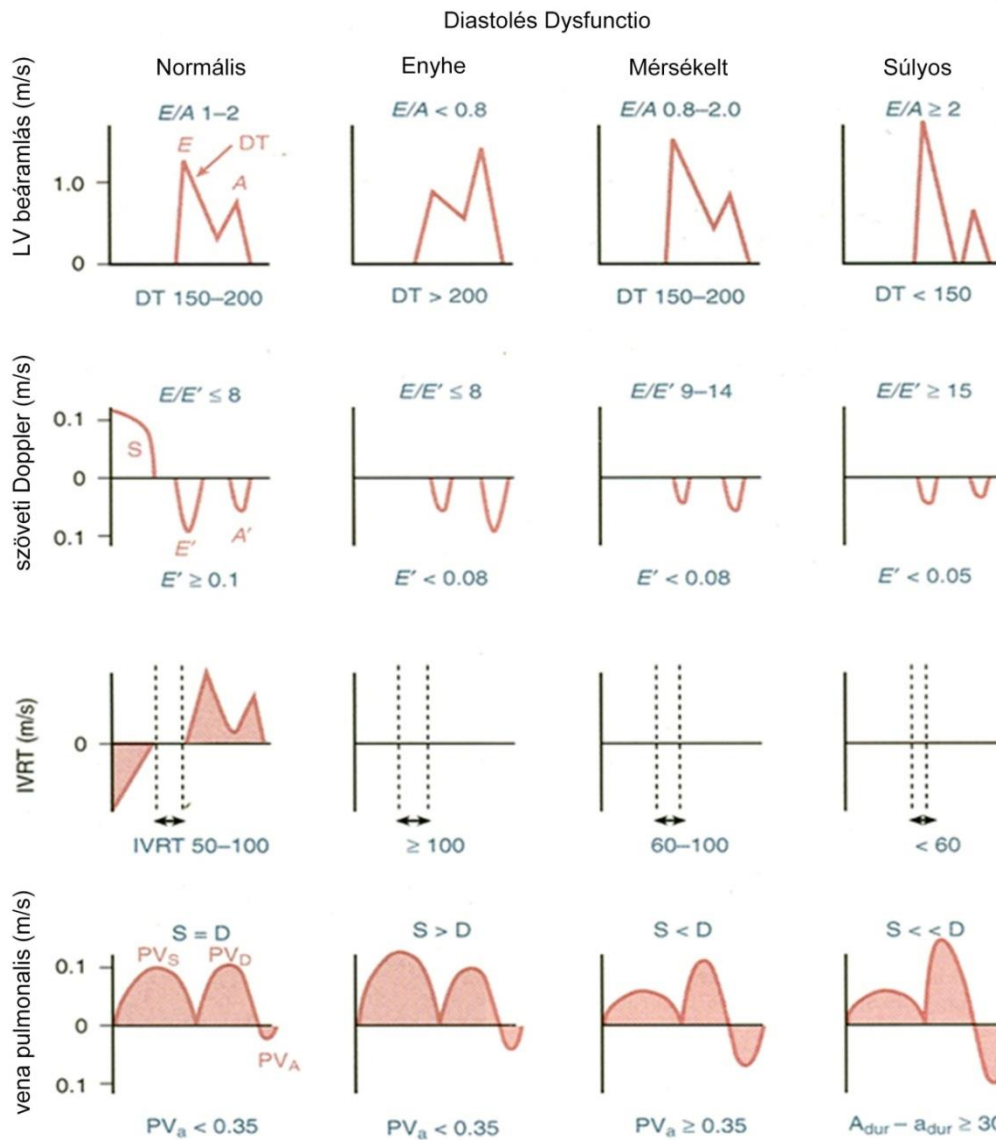
Az echocardiographia során hagyományos paramétereket mértünk, illetve szöveti Doppler és speckle tracking módszert használtunk.

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 (133) alapján mértük az üregméreteket és a falvastagságokat kétdimenziós felvételekből levezetett M-mód felvételek felhasználásával. A LV izomtömeget a Devereux képlet segítségével számítottuk ki (134). 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 = isovolumic relaxation time) és myocardialis szöveti Dopplerrel mért

septalis maximális kora diastolés telődési sebesség (E'). A bal kamrai diastolés funkciózavar súlyosságának leírására a Nishimura és Tajik (135) által javasolt osztályozást a The Echo Manual kézikönyvben leírt minimális módosítással (136) 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) (137).



7. ábra: A bal kamra diastolés dysfunctio osztályozása. A: mitralis beáramlás maximális késő diastolés telődési sebesség, a_{dur} : vena pulmonalis pitvari reverz flow időtartam, A_{dur} : A hullám időtartam, D: vena pulmonalis diastolés csúcssebesség, E: mitralis beáramlás maximális kora diastolés telődési sebesség, E' : szöveti doppler mitralis annulus maximális kora diastolés telődési sebesség, IVRT: isovolumetriás relaxációs idő (isovolumic relaxation time), LV: bal kamra, PV_a : vena pulmonalis pitvari reverz flow maximális sebesség, S: vena pulmonalis systolés csúcssebesség. Forrás: Otto CM. Clinical Echocardiography 4th Edition. Saunders-Elsevier, Edinburgh. 2009; p. 178.

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 venába helyeztük. Az anterográd áramlás systolés és diastolés csúcssebességeit, a pitvari reverz flow időtartamot és maximális sebességet mértük.

A radialis falvastagodást ($\text{radWT} = \text{radial wall thickening}$) 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 = isovolumic velocity)] a bal kamra lateralis, septalis, inferior, anterior, posterior és anteroseptalis falán mértük. Az isovolumetriás gyorsulást (IVA = isovolumic acceleration) (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 pulzusismétlődési 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° -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 laterális, inferior és anterior falában, illetve a jobb pitvar középső laterális falában a maximális pitvari contractiós 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 szívciklust 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 = global longitudinal strain). 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 (138,139). A betegeknél fekvő pozícióban két méréssorozat 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 szívciklus 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 betegeknel Philips iE33 típusú készülékkel (Philips Ultrasound, Bothell, WA, USA) végeztünk carotis ultrahang vizsgálatot. Mindkét oldali arteria carotis communis, interna és externa ágakban longitudinalis és transversalis síkban anterior, lateralis 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 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 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 ≥ 2 volt, akkor 1 pontot adtunk.

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

Az rs4880 MnSOD SNP esetén a minor allél jelenléte véd az oxidatív stresszel szemben, így inverz pontrendszert használtunk - a major allél homozigoták 2 pontot kaptak, a minor allél heterozigoták 1 pontot, a minor allél homozigoták 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 (≥ 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.

3.4.6. Statisztikai értékelés

3.4.6.1. Statisztikai értékelés - biokémiai eredmények

A folytonos változókat, ahol más megjelölés nem szerepel, átlag $\pm$ SD (standard deviáció) formában, a kategorikus változókat arányként közöltük. Két csoport közötti összehasonlítást kétmintás t-próbával vagy, ha a varianciák az F teszttel nem voltak egyenlők, a kétmintás t-próba Welch-féle módosításával végeztük. Több csoport egymással történő összehasonlításához egyszempontos varianciaanalízist (ANOVA) használtunk, ha ez szignifikáns különbséget jelzett, akkor az egyes csoportokat Tukey-féle post hoc (többszörös összehasonlítási) teszttel hasonlítottuk egymáshoz. Ha a Bartlett teszt a varianciák heterogenitását jelezte, akkor non-parametrikus Kruskal–Wallis egyszempontos ANOVA tesztet végeztünk. Ha ez a vizsgálat a csoportok között szignifikáns különbséget mutatott, akkor az egyes csoportokat a Welch-féle módosított kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze. Az idősorozatokat kétszempontos ismétléses ANOVA teszttel és Bonferroni post hoc teszttel

hasonlítottuk össze. A lineáris korrelációs koefficiensek meghatározásához Pearson-féle korrelációt számítottunk.

Minden tesztnél 5%-os kétoldalú szignifikancia szinteket alkalmaztunk. A statisztikai analízist a GraphPad Prism5 software-rel (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) végeztük.

3.4.6.2. Statisztikai értékelés – MacIver-Townsend hypothesis tesztelése alvizsgálat

A folytonos változókat átlag $\pm$ SD formában adtuk meg. A kategorikus változók arányként szerepeltek. A mért paramétereket egyszempontos ANOVA teszttel hasonlítottuk össze. Ha az ANOVA szignifikáns különbséget jelzett a csoportok között, akkor az egyes csoportokat Tukey-féle utótesztelssel hasonlítottuk egymáshoz.

Ha a Bartlett teszt a varianciák heterogenitását jelezte, akkor non-parametrikus Kruskal–Wallis egyszempontos ANOVA tesztet végeztünk. Ha ez a vizsgálat a csoportok között szignifikáns különbséget mutatott, akkor az egyes csoportokat a Welch-féle módosított kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze. A szignifikancia szint határát $p < 0,05$ értéknél határoztuk meg.

ROC (receiver-operating characteristic curve) analízist végeztünk a bal kamra systolés dysfunctio kimutatására legalkalmasabbnak látszó paraméter kiválasztása és e paraméter bal kamra systolés dysfunctiót és normális bal kamra funkciót legnagyobb sensitivitással és specificitással elkülönítő cutoff értékének (vágópontjának) meghatározása céljából.

Többszörös lineáris regressziós analízist végeztünk korra, nemre, testtömeg indexre (BMI = body mass index), bal kamra diastolés dysfunctióra és bal kamrai izomtömeg/testfelszín (BSA = body surface area) hányadosra mint független változókra vonatkozóan.

A statisztikai elemzéseket a GraphPad Prism5 software-rel (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) végeztük.

3.4.6.3. Statisztikai értékelés - genetikai alvizsgálat

Minden változót átlag $\pm$ SD formában közöltünk. A betegek klinikai jellemzőinek, az oxidatív stressz és az LV izomtömeg paraméterek összehasonlítására egyszempontos ANOVA tesztet használtunk, amelyet a Tukey-féle többszöri összehasonlítási utóteszt alkalmazása követett.

Ha a Bartlett teszt a varianciák heterogenitását jelezte, akkor non-parametrikus Kruskal–Wallis egyszempontos ANOVA tesztet végeztünk. Ha ez a vizsgálat a csoportok között szignifikáns különbséget mutatott, akkor az egyes csoportokat a Welch-féle módosított kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze. Minden teszt kétoldali volt. A szignifikancia szint határát $p < 0,05$ értéknél határoztuk meg.

Az allélfrekvenciák csoportok közötti összehasonlítására, illetve annak megállapítására, hogy az allélfrekvenciák eltérnek-e a Hardy-Weinberg egyensúlytól, a χ^2 tesztet alkalmaztuk.

A vizsgált SNP-k MAF-ján alapuló oxidatív stresszre való hajlamot jelző számított genetikai pontszám összefüggését a bal kamra diastolés dysfunctio jelenlétével a betegség esélyhányados (OR = odds ratio) 95%-os konfidencia intervallumának (CI) meghatározásával vizsgáltuk Bland és Altman (2000) módszere szerint (140).

Többváltozós logisztikus regressziós analízist végeztünk korra, nemre, dohányzási szokásokra, obesitasra ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), HDL (high density lipoprotein) koleszterin-, LDL (low density lipoprotein) koleszterin szintekre és glomeruláris filtrációs rátára (GFR) történt illesztéssel.

A páronkénti kapcsoltság statisztikai elemzése az Arlequin software csomaggal történt (141). Ily módon az egymástól független előfordulású SNP párok kizárásra kerültek. A páronkénti kapcsoltság egyensúlytalansági (linkage disequilibrium) statisztikáját, mely a Lewontin koefficiens [D'] és az r^2 által kvantifikált, az Arlequin software csomaggal kimutatott kapcsoltság értékek standard módszerrel történő elemzésével vizsgáltuk (142). Az eredményeket a HapMap adatbázis általános kaukázusi populációra vonatkozó legfrissebb adataival hasonlítottuk össze.

A statisztikai elemzéseket a GraphPad Prism5 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA), a Statistica (11-es verzió; StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA) és a Statistical Package for the Social Sciences (22-es verzió Windows operációs rendszerre; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) software-ekkel végeztük.

3.5. A reszinkronizációs therápiára 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 (143). Klinikai respondernek minősítettük azokat a betegeket, akiknek a 6 hónapos követéses vizsgálatnál a NYHA osztályuk ≥ 1 -gyel javult, életben voltak, és akiket a CRT-től a követéses vizsgálatig eltelt 6 hónap alatt nem kellett HF miatt hospitalizálni. Ezt a klinikai responder definíciót Packer (144) javasolta és több klinikai vizsgálatban (145-147) is alkalmazták a CRT-re adott válasz értékelésére. A betegeket a CRT-re a vizsgálat idején érvényben lévő ajánlások (148) alapján válogattuk, vagyis LVEF-juk $\leq 35\%$, a QRS szélességük ≥ 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 szívbiliptyű 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 aetiologiáját 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-któl 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

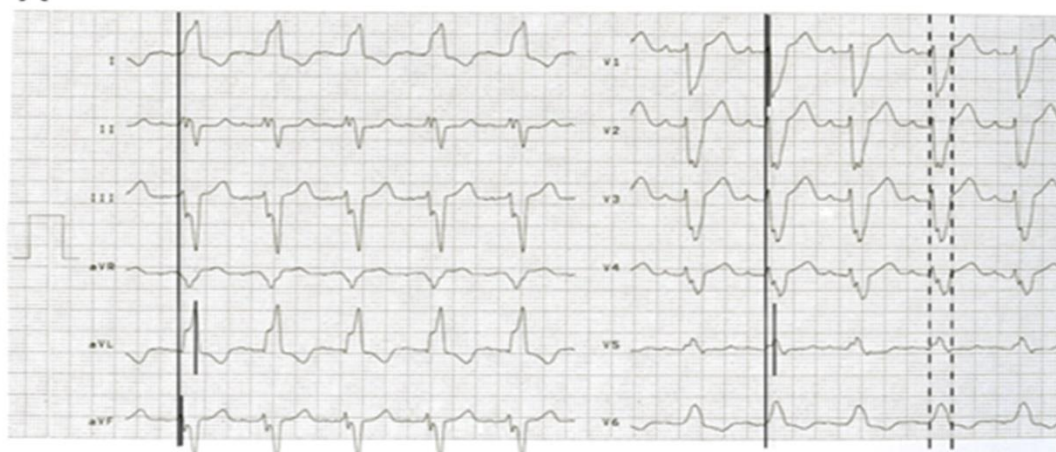
időtartamok különbségének abszolút értékét kiszámítottuk és elosztottuk a QRS szélességgel (QRSd):

$$[aVLID-aVFID]/QRSd (\%)$$

Az interD becslésére a LV és jobb kamra elektromos potenciáljait tükröző V₅ és V₁ elvezetésekben az intrinsicoid deflection (ID) kezdetéig eltelt időtartamok különbségének abszolút értékét kiszámítottuk és elosztottuk a QRSd-vel:

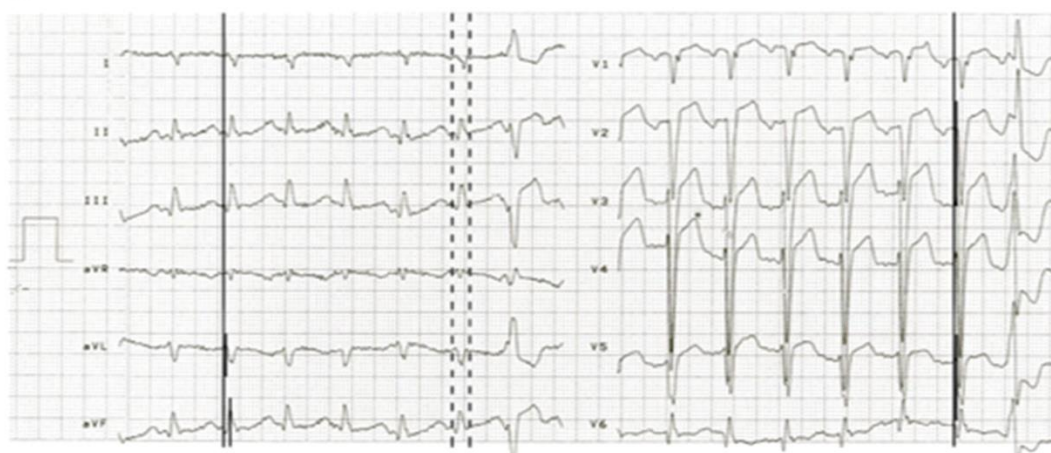
$$[V_5ID-V_1ID]/QRSd (\%)$$

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 ≤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. A 8. ábrán mutatjuk be az új EKG dyssynchronia kritériumok alkalmazását a klinikai gyakorlatban.

A

aVLID=140 ms
aVFID= 40 ms
V₁ID= 80 ms
V₂ID= 20 ms
QRSd=190 ms

- $[aVLID-aVFID]/QRSd=[140-40]/190=53\%$
LV intraventricularis dyssynchronia van
- $[V_1ID-V_2ID]/QRSd=[80-20]/190=32\%$
interventricularis dyssynchronia van

B

aVLID= 20 ms
aVFID= 70 ms
V₁ID= 20 ms
V₂ID= 20 ms
QRSd=160 ms

- $[aVLID-aVFID]/QRSd=[20-70]/160=31\%$
LV intraventricularis dyssynchronia van
- $[V_1ID-V_2ID]/QRSd=[20-20]/160= 0\%$
interventricularis dyssynchronia nincs

8. ábra Az új EKG dyssynchronia kritériumok gyakorlati alkalmazása. A hosszú, folyamatos, függőleges vonalak a QRS komplexusok kezdetét jelölik, a rövid folyamatos, függőleges vonalak pedig az intrinsicoid deflection (ID) kezdetét, ezért az általuk behatárolt időtartam megfelel az ID kezdetéig eltelt időtartamnak. Szaggatott vonalak mutatják a QRS szélesség mérését. 8/A ábra: LBBB morfológiájú beteg EKG-ja. Az LV intraventricularis dyssynchronia kritériummal, mivel értéke 53% ($>25\%$), ED+ diagnózist állíthatunk fel. Az interventricularis dyssynchronia kritérium alkalmazása szintén ED+ diagnózist ad, mert értéke 32% ($>25\%$). Ha a 2 új EKG dyssynchronia kritériumot együttesen alkalmazzuk, végső ED+ diagnózist akkor állíthatunk fel, ha legalább az egyik EKG kritériummal ED+ diagnózist állapítottunk meg. Ha mindkét EKG kritérium alkalmazásával ED- diagnózist kapunk, akkor végső ED- diagnózis állítható fel. Tehát a bemutatott példán alkalmazva a 2 új EKG dyssynchronia kritériumot végső ED+ diagnózist kapunk, ami azt jelenti, hogy a beteg várható R. 8/B ábra: NICD morfológiájú beteg EKG-ja. Mivel V₁ elvezetésben QS komplexus van, ezért a V₁ID helyett V₂ID-t mérünk. Az LV intraventricularis dyssynchronia kritérium alkalmazásával ED+ diagnózist kapunk, mert értéke 31% ($>25\%$), az interventricularis dyssynchronia kritérium értéke 0% ($\leq 25\%$), ami ED-diagnózist jelent. Tehát a 2 dyssynchronia kritérium együttes alkalmazásával ED+ végső diagnózist kapunk, ami azt jelenti, hogy a beteg várható R.

3.5.1.3. Gyakorlati útmutató a két új intra- és interventricularis dyssynchronia EKG kritérium alkalmazásához

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 (≤ 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 legnagyobb QRS szélesség értéket választottuk a számításokhoz, mivel a QRS szélesség minden elvezetésben egyenlő kell, hogy legyen.

3.5.1.4. Az új EKG dyssynchronia kritériumok magyarázata

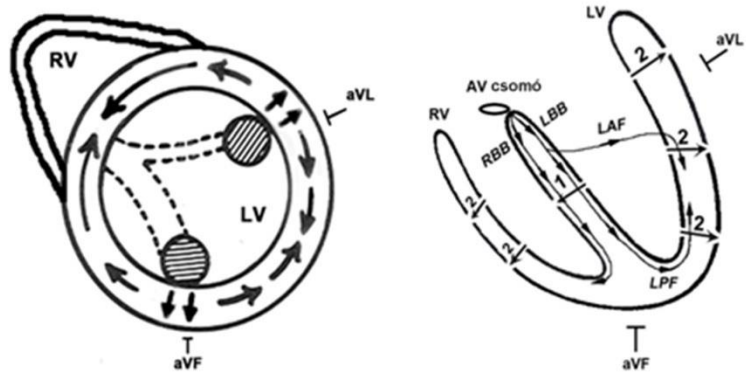
Egy unipolaris elvezetésben mért, az ID kezdetéig eltelt időtartam az addig eltelt időtartamot jelenti, amíg a kamrai aktiváció kezdetétől az elektromos ingerület a vizsgálo unipolaris elektróda alatt közvetlenül elhelyezkedő myocardium területhez ér (149). Normális esetben a bal anterior és posterior fasciculusokon keresztül odajutó elektromos ingerület következtében az anterior és posterior papillaris izmok szinkron és legkorábban aktiválódnak a LV-ban, és kis késéssel a papillaris izmok aktivációját követi közel egyidőben a LV többi területének elektromos aktivációja (9. ábra, felső panel). A 9. ábra bal felső panele hasonlít az echocardiographiás vizsgálat során látható parasternalis rövid tengelyű metszetre.. Az aVL és aVF unipolaris elvezetések az anterior és posterior papillaris izmokhoz közel helyezkednek el, ezért az ezekben az elvezetésekben mért ID kezdetéig eltelt időtartam a kamrai aktiváció kezdetétől a papillaris izmok aktivációjának kezdetéig eltelt idő surrogate (helyettesítő) markereként használható. Mivel physiologiás körülmények között a papillaris izmok

szinkron aktiválódnak, az aVLID és aVFID különbsége 0 vagy ahhoz nagyon közeli érték kell hogy legyen. Az LV intraventricularis dyssynchronia következtében, amikor a normális LV myocardialis aktivációs sorrendhez képest legalább egy LV myocardialis régió aktivációja késik, általában az egyik papillaris izom elektromos aktivációja a másikéhoz képest késni fog. Ezért vagy az aVLID vagy az aVFID megnyúlik a másikhoz képest, és emiatt a különbségük abszolút értéke $\gg 0$ lesz. Tehát az $[aVLID - aVFID]$ bármilyen fajta LV intraventricularis dyssynchronia jó jelzője lehet, függetlenül attól, hogy azt milyen típusú intraventricularis vezetési zavar okozza. LBBB morfológiájú betegekben a jobb kamra (RV) aktiválódik kezdetben, a LV a RV felől az intraventricularis septumon keresztül aktiválódik, amit a septum bal oldalán lassú izomvezetéssel járó elektromos aktiváció követ, amíg az elektromos ingerület eléri a septum bal oldalához közli eső Purkinje rostokat (9. ábra középső panel). A septum legkorábban aktiválódó része LBBB-ban közelebb van a posterior mint az anterior papillaris izomhoz, ezért a LV lateralis és anterior szabad fal később aktiválódik mint az inferior LV myocardium, ami azt eredményezi, hogy az aVLID jelentősebb nagyobb lesz mint az aVFID, ezért a $[aVLID - aVFID] \gg 0$ lesz.

A 9. ábra alsó panele mutatja be az interventricularis dyssynchronia EKG kritérium magyarázatát. Az ID kezdetéig tartó időtartam V_1 és V_5 elvezetésekben közelítőleg a kamrai aktiváció kezdetétől a jobb illetve a bal kamra aktivációjáig eltelt időt reprezentálja, mivel a V_1 unipolaris elvezetés a jobb, a V_5 unipolaris elvezetés a bal kamra elektromos aktivációját tükrözi. A V_5ID és V_1ID különbsége kicsi, de nem 0 normális kamrai aktiváció esetén (kb. 20 ms), mert V_1 és V_2 elvezetésekben az ID normálisan ≤ 30 ms, V_5 és V_6 elvezetésekben ≤ 50 ms (150). Ezért az interDC-nek is normális kamrai aktiváció esetén vagy interventricularis dyssynchronia hiányában az értéke alacsony ($\leq 25\%$), interventricularis dyssynchronia esetén azonban $>25\%$, amit az okoz, hogy a $[V_5ID - V_1ID]$ értéke megnő, $\gg 20$ ms lesz.

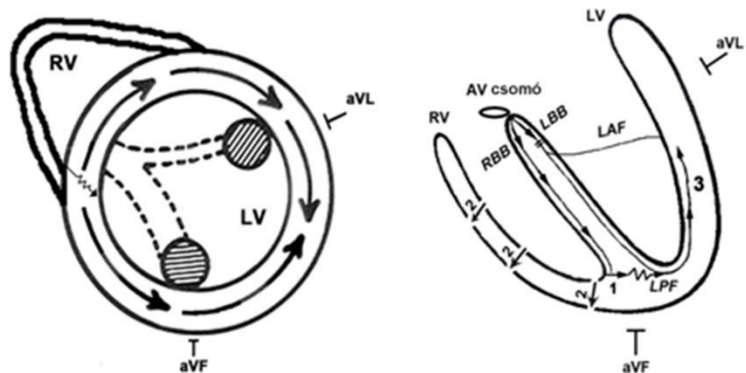
**Normális kamrai
aktiváció**

$$[aVLID-aVFID]/QRSd \sim 0\%$$

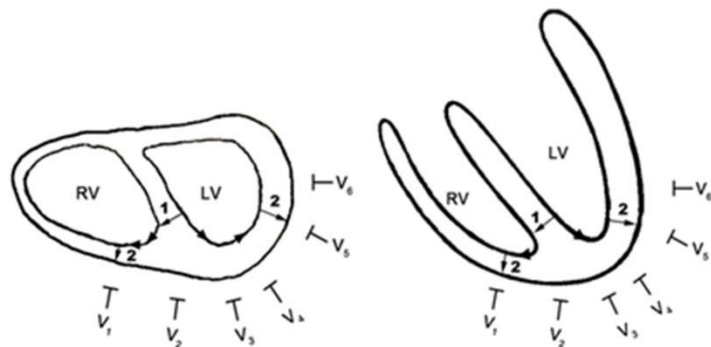


LBBB

$$[aVLID-aVFID]/QRSd >> 0\%$$



$$[V_5ID-V_1ID]/QRSd$$



9. ábra. Az új EKG dyssynchronia kritériumok magyarázata. Az ábra jobb oldalán a szív sematikus hosszmetseti nézetei láthatóak. A bal oldali felső és középső sematikus ábrázolások a transthoracalis echocardiographia során nyerhető papillaris izmok szintjén készült parasternalis rövid tengelyű metseteknek felelnek meg közelítőleg. A bal alsó rajz a szív sematikus horizontális metsete. A bevonalkázott körök az anterior és posterior papillaris izmokat jelzik, amelyek elektromos aktivációja a szaggatott vonallal jelölt bal anterior és posterior fasciculusok útján jön létre. Az egyenes vonallal rajzolt nyilak normális ingerületvezetési sebességet jelölnek, míg az egyes nyilak hullámos vonallal jelölt részei meglassult ingerületvezetési sebességet jelölnek. LAF=bal anterior fasciculus, LBB=bal Tawara szár, LBBB=bal Tawara szár block, LPF=bal posterior fasciculus, LV=bal kamra, RBB=jobb Tawara szár, RV=jobb kamra. A további magyarázatot ld. a szövegben.

3.5.1.5. Az intraventricularis vezetési zavarok meghatározása

Az intraventricularis vezetési zavarokat a 2009-ben publikált AHA/ACCF/HRS ajánlás (151) 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.

3.5.1.6. Statisztikai értékelés

Az LBBB és NICD alcsoportok jellemző tulajdonságait Student féle nem párosított kétmintás t-tesztel, az alcsoportok nemi megoszlását és az aetiológiát χ^2 tesztel hasonlítottuk össze.

A diagnosztikus pontosságot, amelyet az összes felállított diagnózis százalékában fejeztünk ki, úgy vizsgáltuk, hogy először 2X2 –es keresztábrázolatokat alkottunk, amelyek mutatták, hogy a két alkalmazott módszer hol adott egyező vagy eltérő diagnózisokat, ezután a nonparametrikus McNemar teszt alkalmazásával döntöttük el, hogy melyik módszer diagnosztikus pontossága a jobb. Az ED+ diagnózis pozitív prediktív értékeinek alcsoportok közötti összehasonlítását Z tesztel végeztük. A $p < 0.05$ értéket tartottuk statisztikailag szignifikánsnak. A folytonos változókat átlag $\pm$ SD formában adtuk meg. Az interobserver egyezés értékelésére a Kappa statisztikát a 3.3.1.-ben leírttal megegyező módon végeztük. A statisztikai elemzéseket a GraphPad Prism5 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) program segítségével végeztük.

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

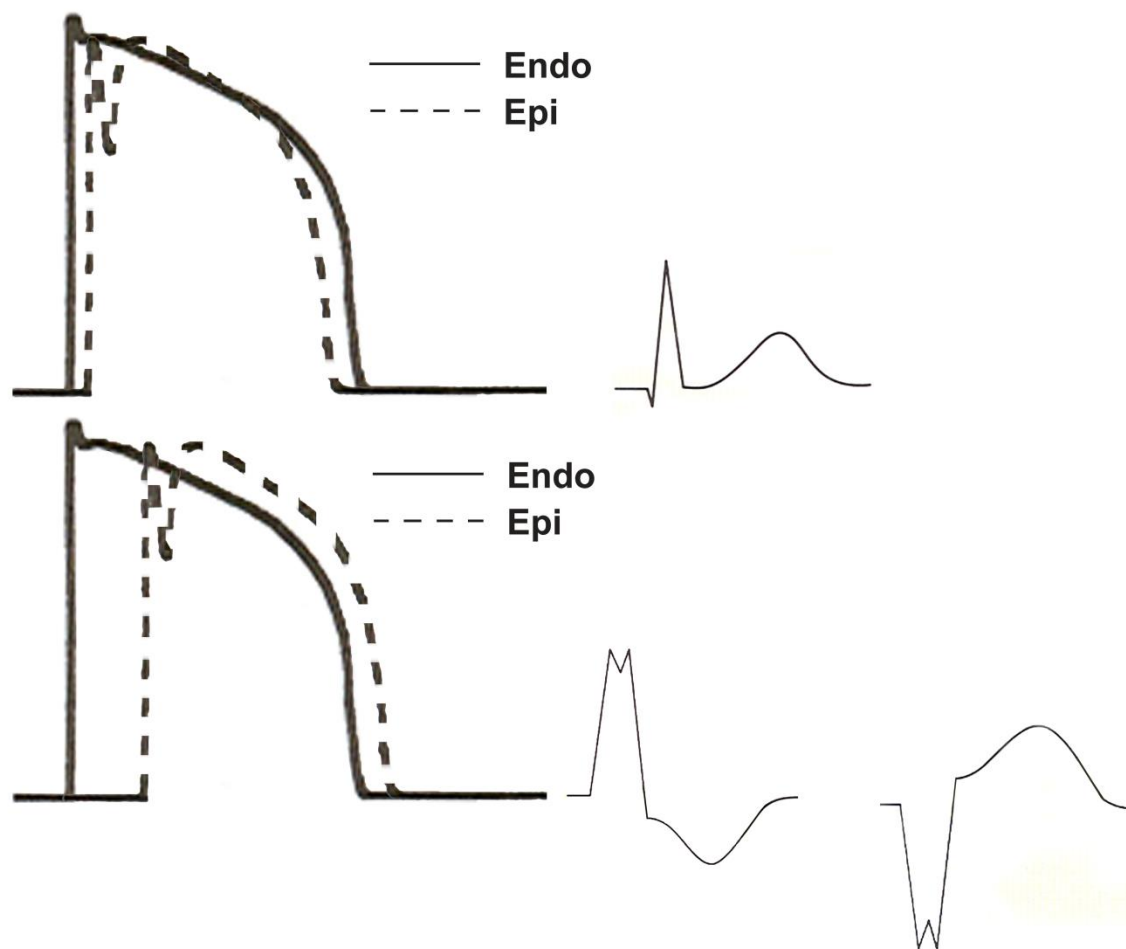
A célkitűzéseknél leírt munkahypothesisünk tesztelése céljából egy felszíni EKG módszert dolgoztam ki, amely alkalmas lehet a legkésőbb aktiválódó LV régió közelítő lokalizációjának becslésére (84). Az EKG módszer alapelve az volt, hogy a térbeli eredő secundaer ST vektor a legkésőbb aktiválódó LV régiótól 180°-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 (84 és közlésre

beküldött, elbírálás alatt lévő közlemény). 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 (151) szerint definiáltuk bizonyos módosításokkal amelyeket Strauss és mtsai (152) javasoltak a LBBB meghatározására vonatkozóan. Tehát az RBBB-t a 2009-es AHA/ACCF/HRS ajánlás (151) szerint definiáltuk. A komplett LBBB kritériumai a következők voltak: 1) QRS szélesség ≥ 130 ms, 2) Széles, hasadt vagy slurred (meglassult) R hullámok I, aVL, V₅₋₆-ban, esetleg az eltolódott QRS átcsapási zóna miatt RS komplexusok is lehetnek V₅₋₆-ban, ahol az R/S arány akár <1 is lehet, és/vagy QS vagy rS komplexusok V₁₋₂-ben, és/vagy V₁₋₂-ben a Q vagy S hullám nadírján hasadtság van. A QRS középső részén hasadtság kell, hogy jelen legyen ≥ 2 elvezetésben a V₁, V₂, V₅, V₆, I, aVL elvezetések közül, 3) A QRS kezdetétől az R hullám csúcsáig terjedő időtartam (ID kezdete) V₅₋₆ elvezetésekben >60 ms, míg V₁, V₂, és V₃ 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) V₅₋₆ 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.

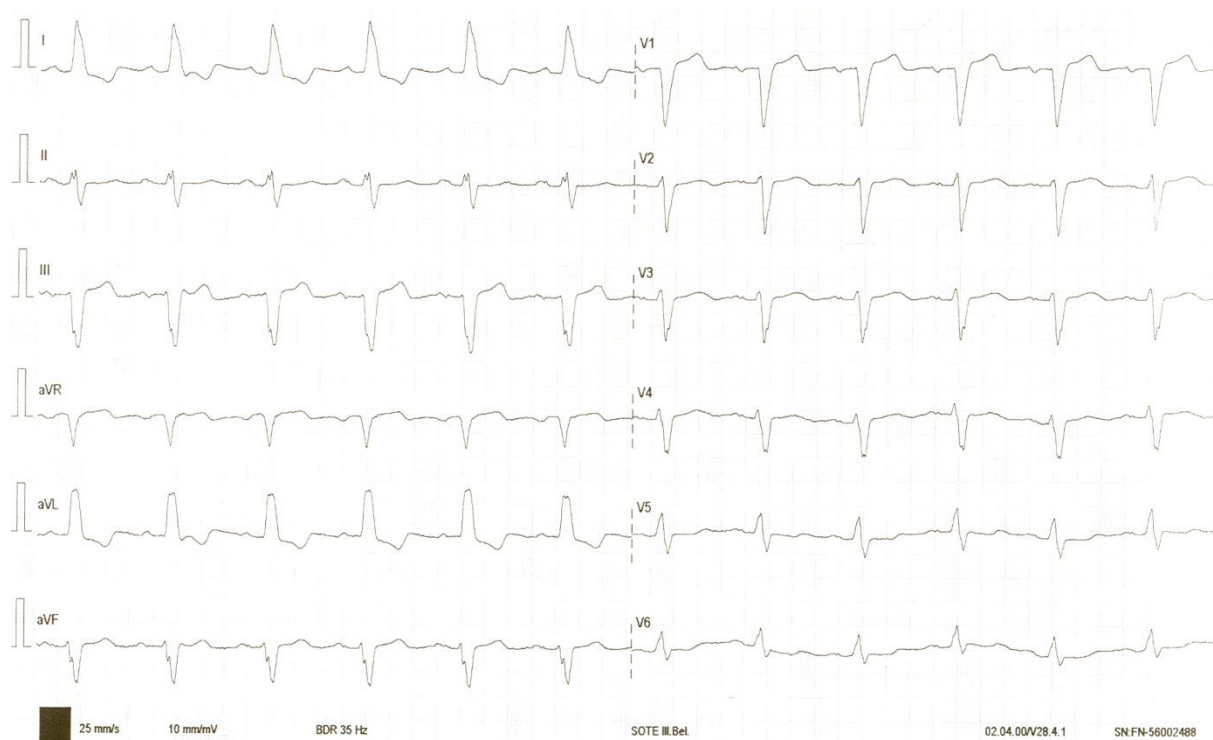
3.5.2.1. A legkésőbb aktiválódó LV régió lokalizációjának becslésére kidolgozott új EKG kritérium magyarázata

A secundaer ST-T eltérések EP magyarázata a legkorábban és legkésőbban aktiválódó kamrai területek akciós potenciáljainak potenciál különbségein alapul. A legkorábban és legkésőbban aktiválódó kamraterületek akciós potenciáljainak fázis 0 depolarizációi közötti időkülönbség határozza meg az EKG QRS komplexusainak szélességét. A 10. ábra felső panele azt mutatja, hogy normális esetben a legkorábban aktiválódó endocardialis és a legkésőbban aktiválódó epicardialis akciós potenciálok fázis 0 depolarizációi közötti időkülönbség kicsi, ezért a QRS komplexusok keskenyek. Az akciós potenciálok plateau szakaszai közötti potenciálkülönbség iránya és nagysága határozza meg az ST szakasz deviatiojának irányát és az ST eltérés nagyságát. Normál körülmények között a legkorábban aktiválódó endocardialis terület és a legkésőbban aktiválódó epicardialis terület akciós

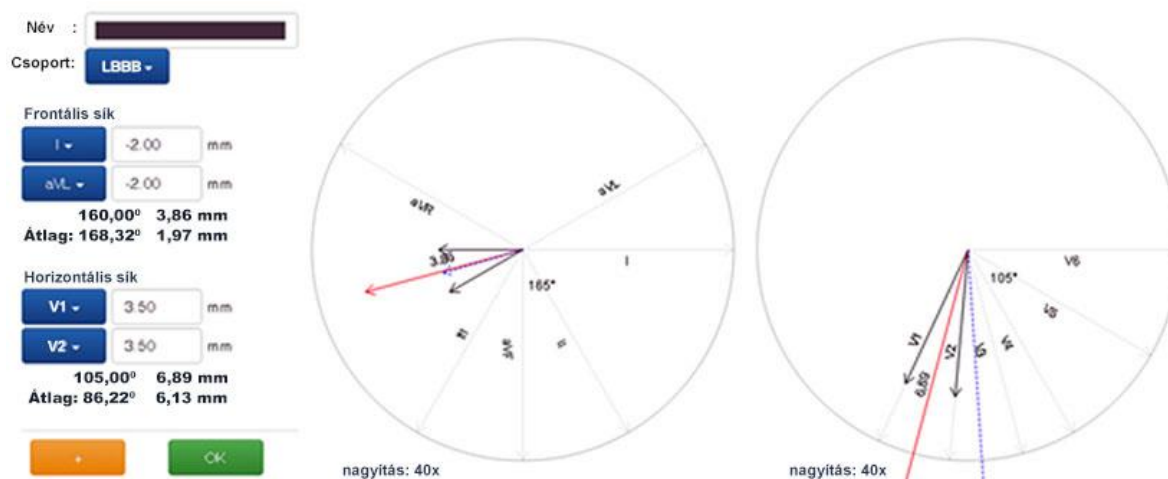
potenciáljainak plateau-i között nincs potenciál különbség, mert az epicardialis akciós potenciál rövidebb időtartama miatt az endocardialis akciós potenciál később végződik mint az epicardialis akciós potenciál (153), ezért a ST szakasz isoelektromos lesz. Széles QRS komplexus esetén a legkésőbb aktiválódó epicardialis terület akciós potenciáljának fázis 0 depolarizációja olyan jelentős mértékben késik a legkorábban aktiválódó endocardialis terület fázis 0 depolarizációjához képest, hogy az epicardialis akciós potenciál rövidebb tartama ellenére ebben az esetben az epicardialis akciós potenciál az endocardialis akciós potenciál után végződik, ezért a plateau-ja is magasabb lesz az endocardialis akciós potenciálénál (10. ábra alsó panel). Tehát az ST szakasz, amely a magasabb potenciálú plateau felől az alacsonyabb potenciálú felé mutat, a legkésőbb aktiválódó epicardialis területtől a legkorábban aktiválódó endocardialis terület felé fog mutatni, vagyis a legkésőbb aktiválódó kamrai területtől elfelé fog mutatni. A felszíni EKG-ból meg tudjuk határozni az eredő secundaer ST vektorokat a frontális és horizontális síkokban, majd ezekből vektorialis összeadás segítségével megszerkeszthetjük a térbeli eredő secundaer ST vektort, amely a legkésőbb aktiválódó kamrai régiótól elfelé mutat. A11. ábra demonstrálja, hogy hagyományos EKG módszerrel hogyan tudjuk megbecsülni a frontális és horizontális secundaer ST vektorok irányát. Kifejlesztettünk egy software-t (12. ábra), amely automatikusan és a hagyományos EKG 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_1 elvezetés 115° -nál, a V_2 95° -nál, a V_3 75° -nál, a V_4 60° -nál, a V_5 30° -nál és a V_6 0° -nál (153, 154). 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.



10. ábra. A legkésőbb aktiválódó bal kamra régió lokalizációjának becslésére kidolgozott EKG módszer magyarázata. Endo=endocardialis, Epi=epicardialis. A további magyarázatot ld. a szövegben.



11. ábra. A frontális és horizontális síkú eredő ST vektorok hagyományos EKG módszerrel történő becslése. Az eredő ST vektorok irányának meghatározása a QRS vektorokéhoz hasonlóan történik, úgy, hogy megkeressük a legnagyobb ST szakasz deviációt és az equifázisos (isoelektromos) ST szakaszt mutató elvezetéseket. Az ábrán egy LBBB morfológiájú EKG látható. Mivel a II. elvezetésben látható isoelektromos ST szakasz, és a legnagyobb ST eltérések az I és aVL elvezetéseken vannak (mindkettőben $-0,1$ mV) az eredő frontális síkú ST vektor kb. $+165^\circ$ -os. Az eredő horizontális ST vektor V_1 felé mutat, mert ebben az elvezetésben látható a legnagyobb horizontális síkú ST eltérés ($0,125$ mV). Vizsgálatunkban azonban nem ilyen módon határoztuk meg az eredő frontális és horizontális síkú ST vektorokat, hanem a 12. ábrán bemutatott software segítségével, amellyel nemcsak a vektor irányát, hanem a nagyságát is meg tudtuk határozni.



12. ábra. Az általunk kifejlesztett software működésének bemutatása. A bal oldali ábra mutatja a frontális, a jobb oldali ábra a horizontális síkot. Manuálisan minden EKG értékelésekor 2-2 tetszőleges frontális és horizontális elvezetésben megállapítottuk a secundaer ST eltérések nagyságát és irányát (polaritását) (amelyeket a fekete nyilak jelölnek), és bevittük ezeket az adatokat a software-be (a bevitt adatokat az ábra bal oldalán láthatjuk). Piros nyilak jelölik a bevitt adatokból a software által kiszámított, az adott betegre jellemző eredő frontális és horizontális síkú secundaer ST vektorokat. Ezeknek a vektoroknak a nagyságát és irányát leíró adatokat normál betűkkel kiírva láthatjuk az ábra bal oldalán a manuálisan mért, bevitt adatok alatt. Kék szaggatott vonalak jelölik annak a betegcsoportnak a számított átlagos eredő frontális és horizontális síkú secundaer ST vektorait, amelybe az adott beteg tartozik (jelen esetben az LBBB csoportját). Ezeknek a vektoroknak a nagysága és iránya az ábra bal oldalán félkövér betűkkel van kiírva. Ezt követően a software vektorialis összeadással kiszámította és megszerkesztette az adott betegcsoport átlagos eredő frontális és horizontális síkú secundaer ST vektoraiból a csoportra jellemző térbeli eredő secundaer ST vektort (ezt az ábra nem mutatja).

3.5.2.2. Statisztikai analízis

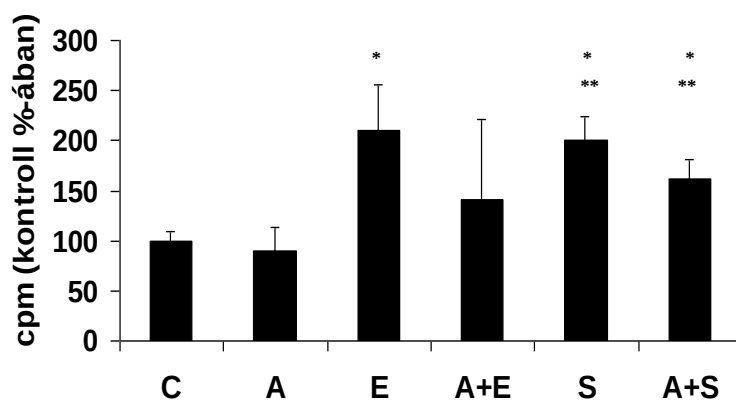
Az LBBB és NICD betegcsoportok jellemző tulajdonságait a folytonos változók esetében Student féle nem párosított kétmintás t-tesztel, a diszkrét változók esetében Mann Whitney féle U tesztel hasonlítottuk össze. A betegcsoportok nemi megoszlását és az aetiológiát χ^2 tesztel hasonlítottuk össze. Az átlagos frontális és horizontális eredő secundaer ST vektor adatok csoportok közötti összehasonlítását Kruskal-Wallis tesztet követő Dunn féle többszörös összehasonlítási teszt alkalmazásával végeztük. A $p < 0.05$ értéket tartottuk statisztikailag szignifikánsnak. A folytonos változókat, ahol másként nem jeleztük, átlag $\pm$ SD formában adtuk meg. A statisztikai elemzéseket a GraphPad Prism version 6 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) program segítségével végeztük.

4. Eredmények

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

4.1.1. Spontán splenocyta blastos transformatio

Az AM kezelés nem hatott a splenocyták spontán blastos transformációjára (13. ábra) (100). Mindkét antioxidáns (az E és S) önmagában fokozta a splenocyták spontán blastos tranformatióját az AM kezeléshez képest ($p < 0,05$ az E és $p < 0,005$ az S kezelés vonatkozásában), ezen kívül a S kezelés a kontrollal összehasonlítva is fokozta a spontán blastos tranformatiót ($p < 0,005$). 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 ($p < 0,05$ mindkét esetben) fokozta a splenocyta spontán blastos tranformatiót. Az AM+E csoportban a csak AM-nal és E-nal kezelt csoportokhoz képest a spontán blastos transformationak csak nem szignifikáns fokozódását tapasztaltuk, valószínűleg az AM+E-nal kezelt csoport nagyobb standard errorjának következtében.

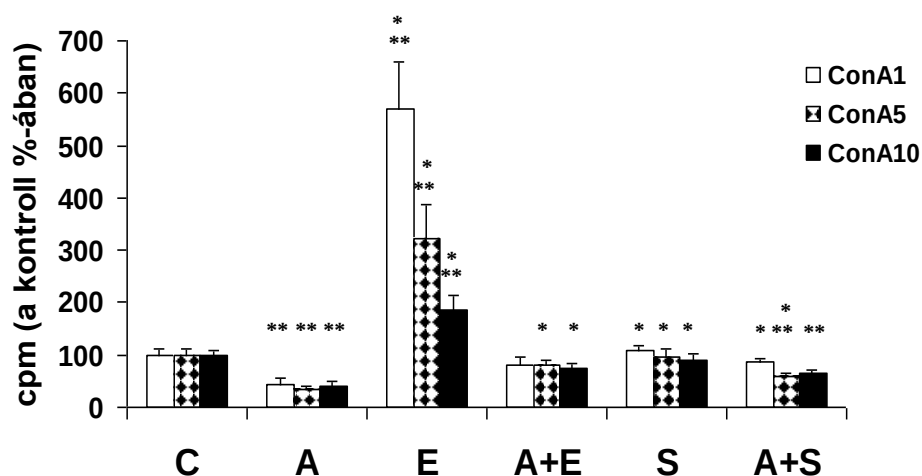


13. ábra. Spontán splenocyta blastos transformatio.

A=amiodaron, C=kontroll, * szignifikáns különbség az amiodaronnal kezelt csoporthoz, ** szignifikáns különbség a kontrollhoz képest

4.1.2. Con-A által indukált splenocita blastos transformatio

A con-A által indukált splenocita proliferációt az AM kezelés mindhárom lektin koncentráció mellett szignifikánsan ($p < 0,01$ 1 $\mu\text{g/ml}$ -es, $p < 0,001$ 5 $\mu\text{g/ml}$ -es, $p = 0,001$ 10 $\mu\text{g/ml}$ -es lektin koncentrációnál) csökkentette (14. ábra). Az AM+S és AM+E csoportokban a con-A által indukált blastos transformatio szignifikánsan ($p < 0,05$ -től $< 0,005$ -ig terjedő tartományban) 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 ($0,001 \leq p < 0,05$) fokozta a splenocita proliferációt mindhárom lektin koncentráció mellett.

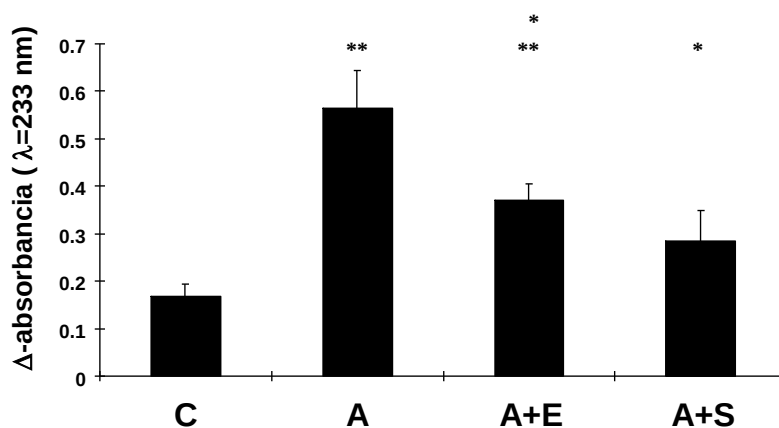


14. ábra. Con-A által indukált splenocita blastos transformatio.

A=amiodaron, C=kontroll, ConA1, ConA5, ConA10=1, 5, 10 $\mu\text{g/ml}$ Con-A koncentráció * szignifikáns különbség az amiodaronnal kezelt csoporthoz, ** szignifikáns különbség a kontrollhoz képest

4.1.3. Konjugált dién koncentráció

A májhomogenizátum konjugált dién koncentrációját az AM kezelés a kontrollhoz képest szignifikánsan ($p < 0,001$) növelte, az AM+S és AM+E kezelés viszont szignifikánsan ($p < 0,01$ AM+S, $p < 0,05$ AM+E) csökkentette a csak AM kezeléshez képest (15. ábra).



15. ábra. A májhomogenizátum konjugált dién koncentrációja.

A=amiodaron, C=kontroll * szignifikáns különbség az amiodaronnal kezelt csoporthoz, ** szignifikáns különbség a kontrollhoz képest

4.2. 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 (102). 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 (2. táblázat). 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.

2. táblázat. A 4 hetes antioxidáns és/vagy amiodaron oralis előkezelés hatásai patkány reperfúziós arrhythmia modellen.

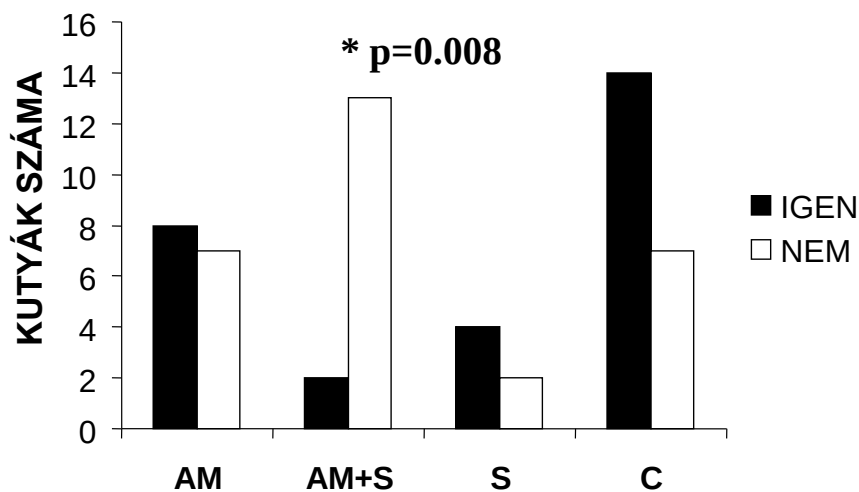
Csoport	n	MDSR sec/min	MDVT+VF sec/min	VT inc.	VF inc.	Arrhythmia score	Mortalitás
MC kontroll	9	14,5±16 [#]	39,7±18,8	5/9, (56%)	9/9, (100%) [#]	6,6±1,6	6/9, (67%) [#]
SSO kontroll	13	35,3±23,5*	22,3±22,9	0/13, (77%)	7/13, (54%)*	4,5±3	4/13, (31%)*
Silymarin	13	41,1±25,5*	17,7±24*	9/13, (69%)	5/13, (38%)*	4,2±3,2*	4/13, (31%)*
Amiodaron	13	39,6±24,3*, ⁺	17,7±22,4*, ⁺	10/13, (77%)	8/13, (62%)	4,5±2,2*, ⁺	4/13, (31%)*
Amiodaron+Silymarin	14	48±20,1*	10,1±17,1*	9/14, (64%)	6/14, (43%)*	3±2,4*	1/14, (7%)*
E-vitamin	12	35,6±25*, ⁺	17,4±23*, ⁺	9/12, (75%)	5/12, (42%)*	3,8±2,8*	4/12, (33%)*
Amiodaron+E-vitamin	11	56,7±4,9*, ^{#,+}	1,6±2,87*, ^{#,+}	6/11, (55%)	2/11, (18%)*	2±1,8*, ^{#,+}	0/11, (0%)*

MC=metilcellulóz, SSO=napraforgó olaj, MDSR=átlagos sinus ritmusban eltöltött idő, MDVT+VF=átlagos kamrai tachycardiában és kamrafiibrillációban eltöltött idő, VT inc.=kamrai tachycardia incidencia, VF inc.=kamrafiibrilláció incidencia
 * szignifikáns különbség az MC kontrollhoz képest, [#] szignifikáns különbség a SSO kontrollhoz képest, ⁺ szignifikáns különbség a csak antioxidáns vagy csak amiodaron kezelést kapó és az amiodaron+adott antioxidánst kapó csoportok között.

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

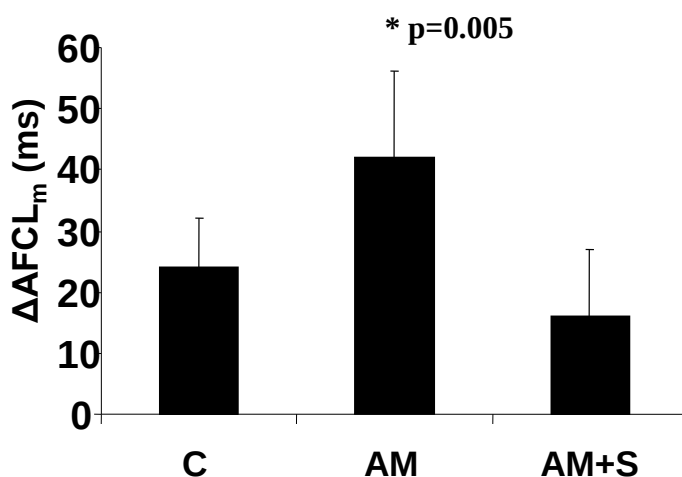
A tartós (>30 percig tartó) AF indukálhatóságában nem volt különbség az AM-nal kezelt (8/15 [53%]), S-nal kezelt (4/6 [67%]) és kontroll (15/21 [71%]) csoportok között, viszont az AM+S kezelés (2/15 [13%]) a másik három csoporthoz képest szignifikánsan

($p=0,008$) csökkentette a tartós AF indukálhatóságát (16. ábra) (106). A nem tartós AF indukálhatósága tekintetében nem volt különbség az AM és AM+S csoportok között, ami arra utal, hogy az AM+S kezelés a tartós AF indukálhatóságát valójában nem az AF indukció hanem az AF fennmaradásának meggátlásával érte el (3. táblázat).



16. ábra. Tartós AF indukálhatóság.
C=kontroll

Az $AFCL_m$ változása [$(\Delta AFCL_m) = \text{postoperatív} - \text{preoperatív } AFCL_m$] szignifikánsan ($p=0.005$) kisebb volt az AM+S és kontroll csoportban mint az AM-nal kezelt csoportban (16 ± 11 ms az AM+S, 24 ± 8 ms a kontroll és 42 ± 14 ms az AM-nal kezelt csoportban) (17. ábra), egyéb EP paraméterben az AM és az AM+S csoport között nem volt szignifikáns különbség.



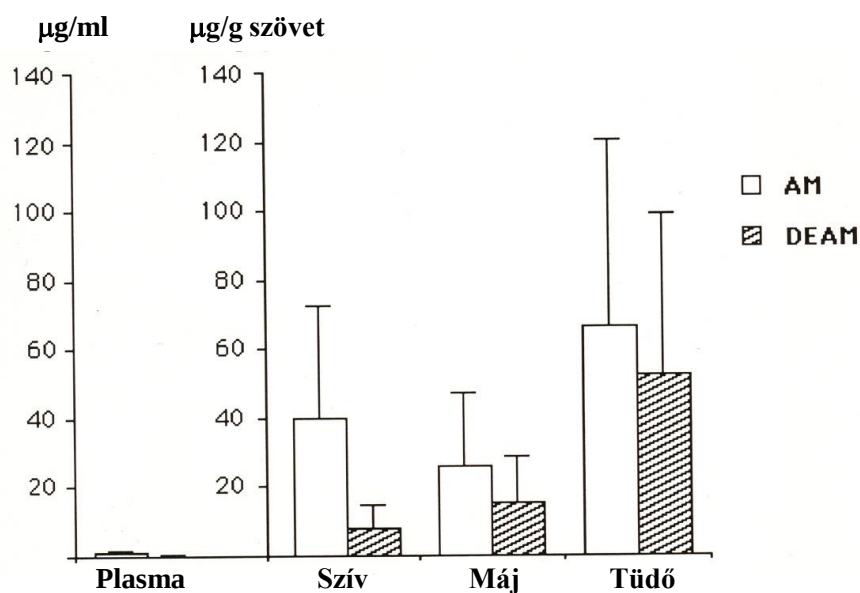
17. ábra. $\Delta AFCL_m$ a különböző csoportokban. C=kontroll

3. táblázat. Pre- és postoperatív electrophysiológiai paraméterek.

EP paraméter		AM	AM+S	S	C
SRCL (ms) [†]	pre	437±70 (15)	439±99 (15)	424±57 (8)	384±49 (24)
	post	722±237 (8)	660±366 (8)	450±42 (6)	615±385 (18)
AH (ms)	pre	77±27 (15)*	78±17 (15)*	81±17 (7)*	61±8 (23)**,**
	post	100±62 (8)*	73±17 (8)*	74±7 (6)*	56±12 (19)**,**
HV (ms)	pre	31±4 (15)	33±6 (5)	32±6 (7)	33±5 (23)
	post	30±4 (12)	32±5 (9)	31±5 (6)	29±4 (21)
RA-ERP (ms)	pre	140±18 (15)*	143±18 (15)*	128±25 (8)**,**	127±16 (24)**,**
	post	149±24 (12)*	155±13 (12)*	138±19 (8)	125±18 (23)**,**
RV-ERP (ms) [†]	pre	157±13 (15)	164±9 (15)*	143±13 (8)**,**	152±11 (24)
	post	170±15 (12)	173±15 (13)*	159±11 (8)**	161±13 (23)**
SNRT 300 (ms)	pre	554±84 (15)*	516±109 (15)	485±55 (8)	476±61 (22)**
SNRT 250 (ms)	pre	562±73 (15)*	515±115 (15)	480±41 (8)	477±77 (22)**
SNRT 200 (ms)	pre	525±90 (15)	504±137 (15)	460±92 (8)	442±67 (21)
AFCL _m (ms) [†]	pre	129±18 (7)*	144±15 (4)*	-*	110±7 (13)**,**
	post	174±33 (9)*	154±19 (10)	151±15 (6)	142±14 (19)**
AF MAX DUR (s) [†]	pre	263±482 (13)	404±693 (12)	914±1254 (2)	311±519 (18)
	post	1011±892 (13)	390±461 (12)*	1606±421 (6)**	1239±744 (21)**
RA-ERP/ AFCL _m [†]	pre	1,08±0,19 (7)	1,06±0,09 (4)	-*	1,16±0,14 (13)
	post	0,87±0,13 (8)	0,97±0,1 (9)	0,89±0,12 (6)	0,89±0,14 (19)
Tartós AF [†] indukálhatóság	pre	1 (15)	1 (15)	1 (6)	1 (21)
	post	7 (15)**	1 (15)*,**	4 (6)**	14 (21)**

Az egyes oszlopokban az átlag+SD értéket tüntettük fel és zárójelben a kutyák számát.
 C=control,, SRCL=sinus ritmus CL, RA-ERP=jobb pitvari ERP, RV-ERP=jobb kamrai ERP, SNRT 300, 250, 200= sinus csomó feléledési idő 300, 250, 200 ms hajtási CL-oknál (a postoperatív SNRT értékek nincsenek feltüntetve, mert a sinus csomót roncsoltuk), AFCL_m=AF átlagos CL, AF MAX DUR=AF maximális időtartama [†]=a pre- és postoperatív EP paraméterek közötti szignifikáns különbség, *=szignifikáns különbség a kontrollhoz képest **= szignifikáns különbség az az AM csoporthoz képest ***= szignifikáns különbség az AM+S csoporthoz képest*=csak 1 kutyából van eredmény ezért az átlag+SD érték nincs feltüntetve

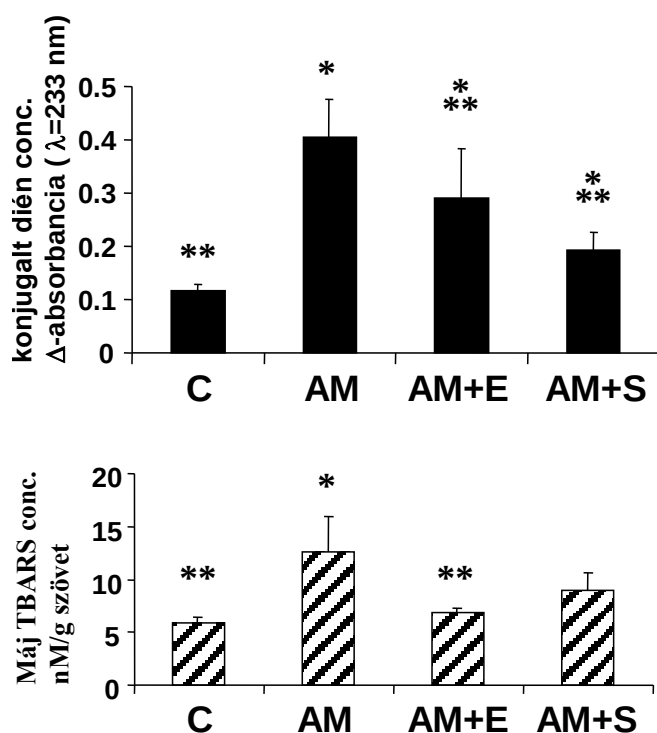
A kontrollhoz képest mind az AM mind az AM+S kezelés megnyújtotta a preoperatív és postoperatív AH intervallumot, jobb pitvari ERP-t, AFCL_m-t (az AM+S kezelés csak a preoperatív AFCL_m-t nyújtotta meg a postoperatívot nem), a jobb kamrai ERP-t csak az AM+S kezelés nyújtotta meg (3. táblázat). A AF maximális időtartamát (AF MAX DUR) az AM+S kezelés szignifikánsan csökkentette a kontrollhoz képest. Az AM+S csoportban a postoperatív jobb pitvari ERP (155±13 ms) hosszabb volt mint a AFCL_m (154±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_m hosszabb volt a postoperatív jobb pitvari ERP-nél, ami a reentry fennmaradásának előfeltétele. A postoperatív jobb pitvari ERP/ AFCL_m hányados, amely a jobb pitvari hullámhossz becslésére alkalmas paraméter az AM+S csoportban nem szignifikánsan (p=0,316) megnőtt a másik három csoporthoz képest. 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 (18. ábra). Azok a preoperatív EP paraméterek, amelyek az AM-t kapó csoportokban szignifikánsan megemelkedtek (AH, jobb pitvari kamrai ERP, AFCL_m) korreláltak ($0,02 \leq p < 0,05$) a plasma és szív DEAM koncentrációkkal, de nem mutattak korrelációt a. plasma és szöveti AM koncentrációkkal.



18. ábra. Plasma és szöveti AM, DEAM koncentrációk.

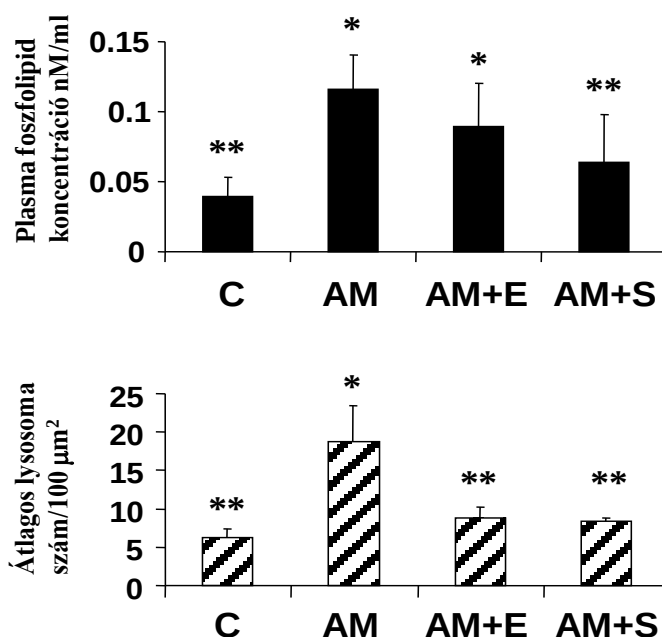
4. 4. AM-nal kombinált S vagy E in vivo előkezelés hatása az AM kezelés által indukált máj lysosomalis phospholipidosisra patkányokban

Az AM kezelés szignifikánsan növelte a máj konjugált dién, TBARS és plasma teljes foszfolipid koncentrációkat a kontrollhoz képest (19. és 20. ábra) (110). Az AM-nal kombinált antioxidánsok jelentősen csökkentették a máj konjugált dién és TBARS koncentrációkat (a S esetében a TBARS koncentráció csökkentő hatása csak a szignifikancia határán volt, $p=0,053$) és a plasma teljes foszfolipid koncentrációt (az E plasma foszfolipid koncentráció csökkentő hatása csak a szignifikancia határán volt, $p=0,058$) a csak AM kezeléssel összehasonlítva.



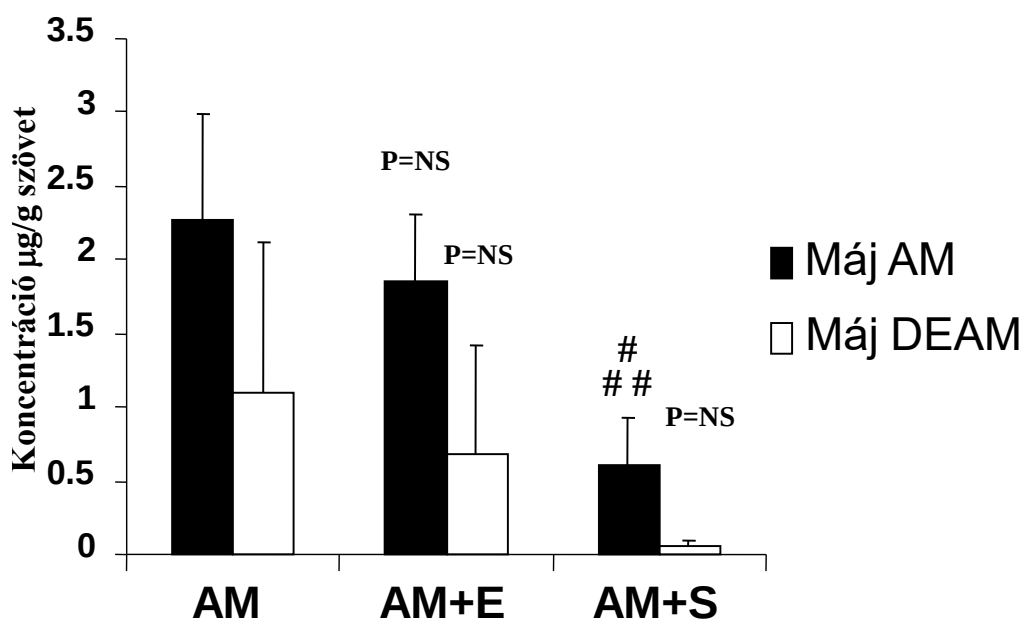
19. ábra. Konjugált dién és TBARS koncentrációk a májban.

C=kontroll, conc.=koncentráció, TBARS=thiobarbitursavval reagáló szubsztanciák, * szignifikáns különbség a kontrollhoz képest, ** szignifikáns különbség az AM kezeléshez képest



20. ábra. Plasma teljes foszfolipid koncentráció és az átlagos pathológiás lysosoma szám a májban. C=kontroll, * szignifikáns különbség a kontrollhoz képest, ** szignifikáns különbség az AM-hoz képest

A S kezelés szignifikánsan 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 (21. ábra).



21. ábra. AM és DEAM koncentrációk a májban.

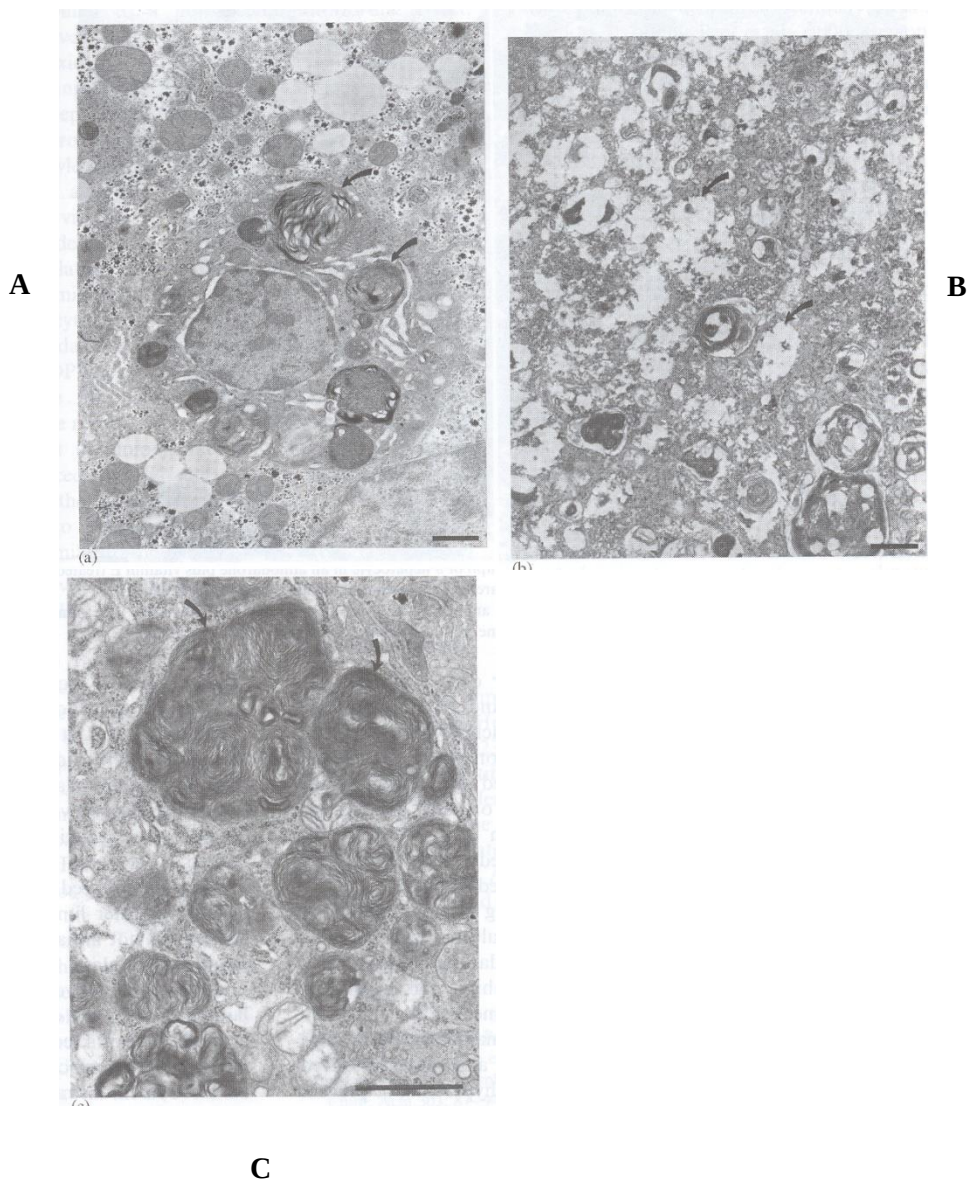
szignifikáns különbség a kontrollhoz képest, ## szignifikáns különbség a AM kezeléshez képest, NS=nem szignifikáns

Az AM kezelés semiquantitatív elektron mikroszkópos módszerrel vizsgálva fokozta a lysosomalis phospholipidosist (20. ábra), ugyanakkor mindkét antioxidáns AM-nal együtt adva jelentősen csökkentette az AM által indukált lysosomalis phospholipidosist. Az elektronmikroszkópos vizsgálattal a kontroll állatok májsejtjeinek cytoplasmájában nagy számban lehetett látni endoplasmaticus reticulumot, mitochondriumokat és glycogen szemcséket valamint kevés, kisméretű ($0,4-1,0\ \mu\text{m}$ átmérőjű) lysosomát, amelyek belső szerkezete vékony, parallel concentricus lamellákból állt. A kontroll állatokban pathológiás lysosomák nem fordultak elő, és csak kevés lipid cseppecske volt látható (22. ábra). Az AM kezelés hatására megnövekedett számú és méretű pathológiás lysosoma megjelenését lehetett látni, amelyek elektrondenz depositumokat és örvényszerű elrendeződést mutató membrán struktúrákat (ún. myelin testeket) tartalmaztak, amelyek lysosomalis phospholipidosis jelenlétére utalnak. A myelin testeket tartalmazó lysosomák oválisak vagy irreguláris formájúak voltak, átmérőjük nagyobb ($0,5-2,0\ \mu\text{m}$) volt (23. ábra A-C). Amiodaron toxicitásra utaló necroticus hepatocyttakat szétesett cytoplasmával és nagyszámú pathológiás lysosomával is meg lehetett figyelni (23. ábra B). Mind az E mind az S kezelés AM-nal kombinálva csökkentette a pathológiás lysosomák számát és méretét ($0,5-1,5\ \mu\text{m}$ -ra) (24. ábra) a csak AM kezeléssel összehasonlítva, de a myelin testek és elektrondenz depositumok kialakulását nem tudta teljesen meggátolni.



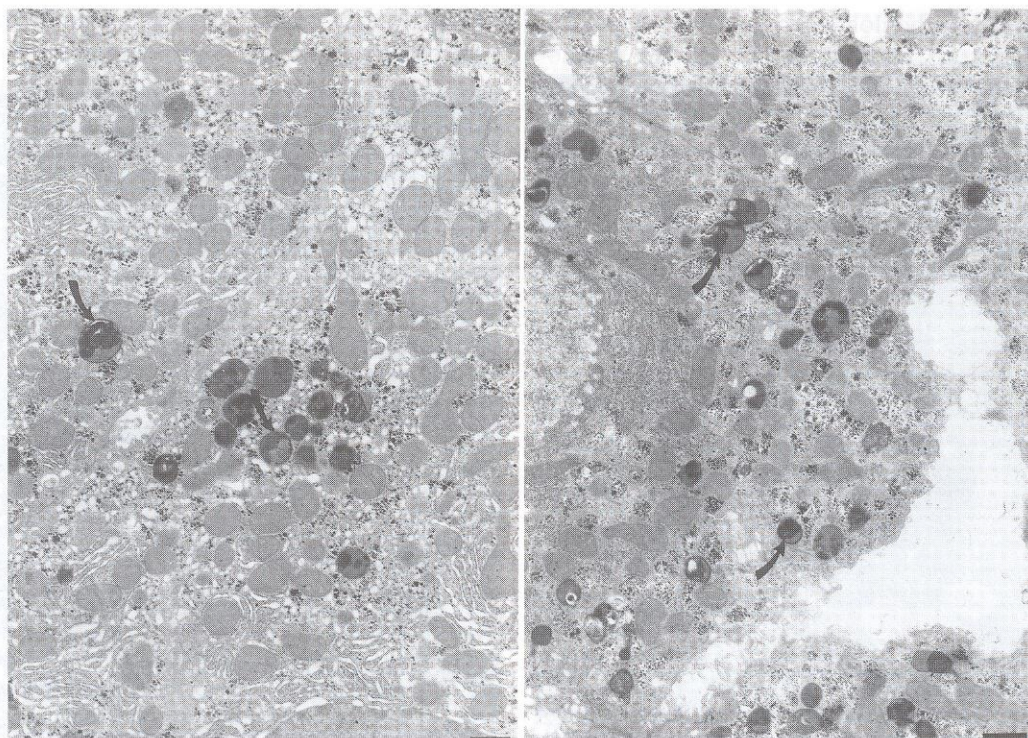
22. ábra. Kontroll állat májsejtjének elektronmikroszkópos képe.

A nyilak a kevés, kisméretű lysosomát, a nyílhegyek a kevés lipid cseppecskét mutatják. Az ábra alsó részén látható szakasz= $1\ \mu\text{m}$ (11000X-es nagyítás)



23. ábra. AM kezelést kapó állatok májsejtjeinek elektronmikroszkópos képe.

Az A ábrán a nyilak myelin testeket, elektrondenz depositumokat tartalmazó pathológiás lysosomákat mutatnak (15000X-es nagyítás). A B ábrán necroticus májsejt látható szétesett cytoplasmával, nagyszámú pathológiás lysosomával (16000X-es nagyítás). A C ábrán nagy nagyítással lysosomalisan utaló myelin testeket tartalmazó lysosomák láthatók (44000X-es nagyítás). Az ábrák alsó részén látható szakasz=1 μm.

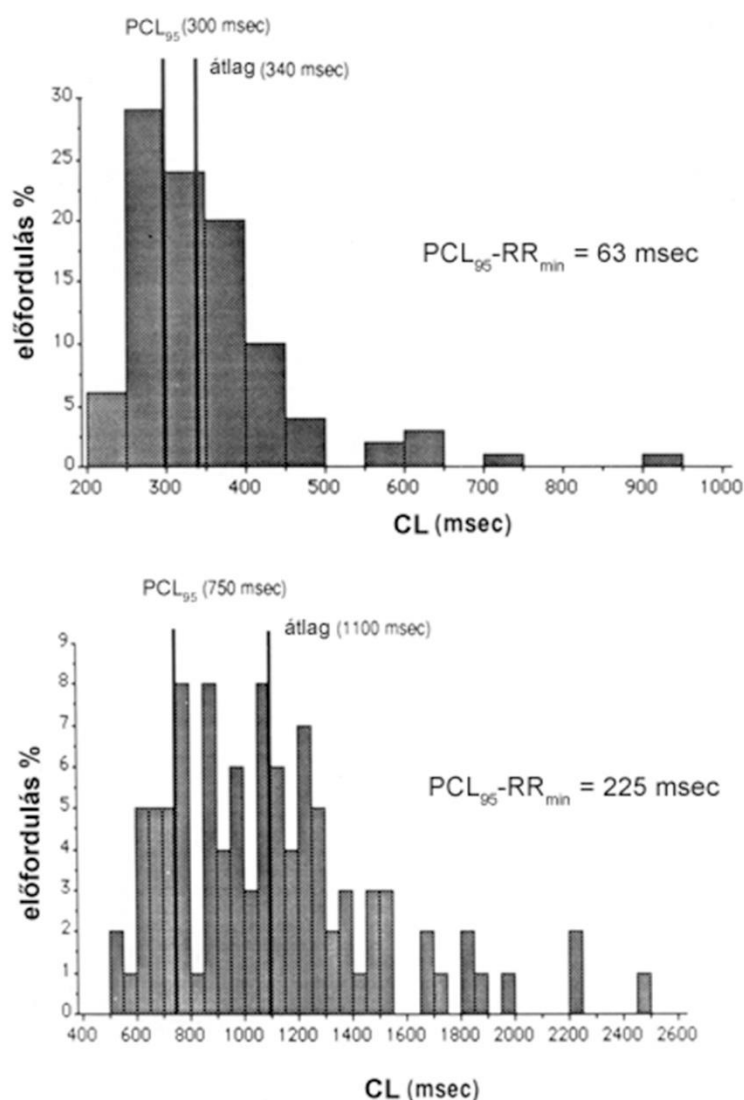


24. ábra. AM+E és AM+S kezelést kapó állatok májsejtjeinek elektronmikroszkópos képei. Bal oldalon AM+E, jobb oldalon AM+S kezelést kapó állat, májsejtje látható (11000X-es nagyítás mindkettő). A nyilak lysosomákat mutatnak, amelyek száma és mérete csökkent a csak AM kezelést kapó állatokéhoz képest. Az ábrák alsó részén látható szakasz=1 μm .

4.5. 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 (90), amelyben felvetették, hogy az AV csomóban elhelyezkedő, pitvari ingerület által elektrotónusosan 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 (113). 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, ha a spontán átlagos kamrai CL rövid, akkor a $PCL_{95}-RR_{\min} \leq 120$ ms (25. ábra).



25. ábra. Az Afib kamrai CL-ának frekvencia eloszlási histogrammjai két kutyából.

Az egyikben a $PCL_{95}-RR_{\min} > 120$ ms (=225 ms), a másikban < 120 ms (=63 ms) volt.

Az abszcissa az egyes Afib alatti RR intervallum tartományokat mutatja 50 ms lépésként.

Az ordináta az egyes RR intervallum tartományok %-os előfordulását mutatja.

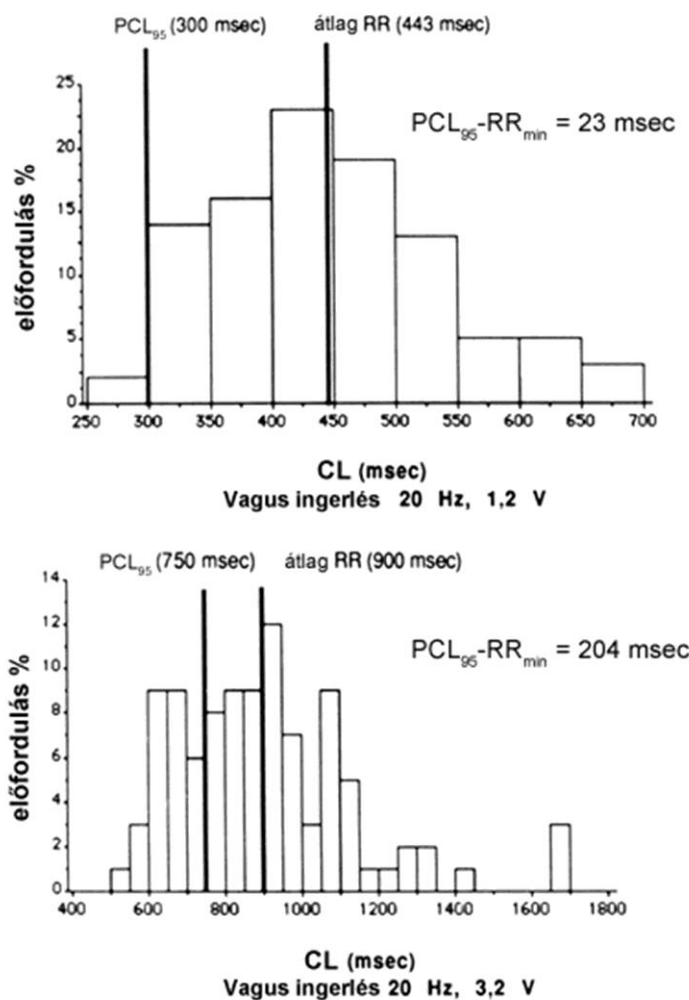
átlag=átlagos kamrai CL az Afib alatt, PCL_{95} =pitvarfibrillatio alatti jobb kamrai pacelésnek

az a ciklushossza, amely az anterográd vezetett QRS komplexusok $> 95\%$ -át megszünteti,

CL=ciklushossz, $RR_{\min}$ =a pitvarfibrillatio legrövidebb R-R távolsága

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 V-ról 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 (26. ábra).

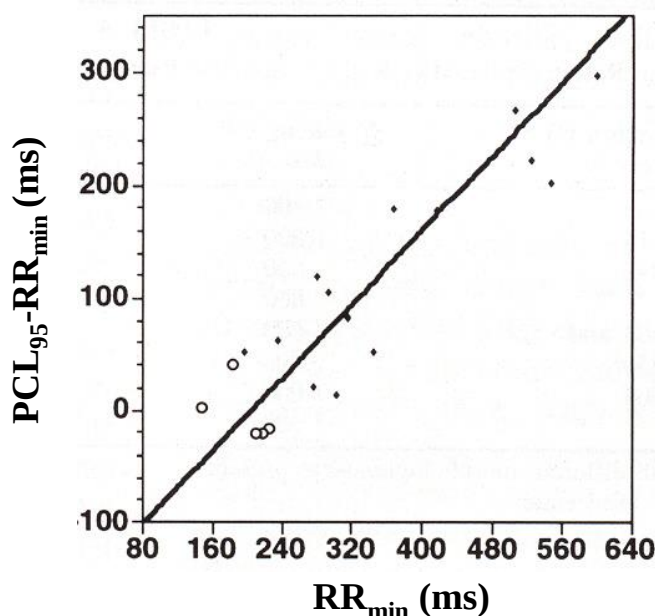


26. ábra. Példa látható arra, hogy ugyanabban a kutyában a vagus stimuláció intenzitásának fokozásával, amely a Afib kamrai CL-át is növelte, a kezdeti $PCL_{95}-RR_{min} < 120$ ms-mal (=23 ms) járó Afib epizód átalakítható $PCL_{95}-RR_{min} > 120$ ms-mal (=204 ms) járó Afib epizóddá. átlag=átlagos kamrai CL az Afib alatt, PCL_{95} =pitvarfibrillatio alatti jobb kamrai pacelésnek az a ciklushossza, amely az anterográd vezetett QRS komplexusok >95%-át megszünteti, CL=ciklushossz, RR_{min} =a pitvarfibrillatio legrövidebb R-R távolsága.

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 függvényében valójában 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 (27. ábra). 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 (4. táblázat).

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 (5. táblázat).



16. ábra. Példa egy $PCL_{95}-RR_{\min}$ és $RR_{\min}$ korrelációját ábrázoló regressziós analízis függvényre, amely folyamatos egyenes vonalat mutat, megtörés nélkül, bizonyítva, hogy az adatok continuumot alkotnak. A rombuszok Afib az üres körök AF értékeket képviselnek.

4. táblázat. Afib alatt végzett jobb kamrai pacelés leállítása után észlelt visszatérési RR CL-ok.

Kutya	Kamrai pacelés CL (ms)	Visszatérési RR CL ms-ban az alábbi ideig tartó V pacelés után:			
		30 s	60 s	90 s	120 s
1	150	314	274	340	—
2	320	427	625	579	377
	350	551	369	676	664
	400	525	333	426	—
3	500	831	1022	492	436
	550	662	917	515	—
4	425	633	660	509	589
	500	674	730	439	461
5	800	1361	2203	2473	2469
	900	1900	1556	2018	1144
	1000	975	1629	1466	1381

V=kamrai

5. táblázat. Escape ritmus visszatérési CL-ok komplett AV blockkal járó Afib alatt végzett jobb kamrai pacelés leállítását követően.

Kutya	Escape ritmus CL (ms)	V pacelés CL (ms)	Escape ritmus visszatérési CL ms-ban az alábbi ideig tartó V pacelést követően:			
			30 s	60 s	90 s	120 s
1	3160	1800	6023	10600	12345	—
2	1715	1500	4135	2904	5078	4716
3	891	600	1533	1612	1652	1719
		800	1090	1138	1178	1249
4	1163 és	600	2187	2519	2916	3283
	1330*	800	1883	2092	2212	2222
5	1864	1000	1090	2977	3443	4030
		1300	2586	2804	3000	3030

* 2 különböző morfológiájú escape ritmus volt látható.

V=kamrai

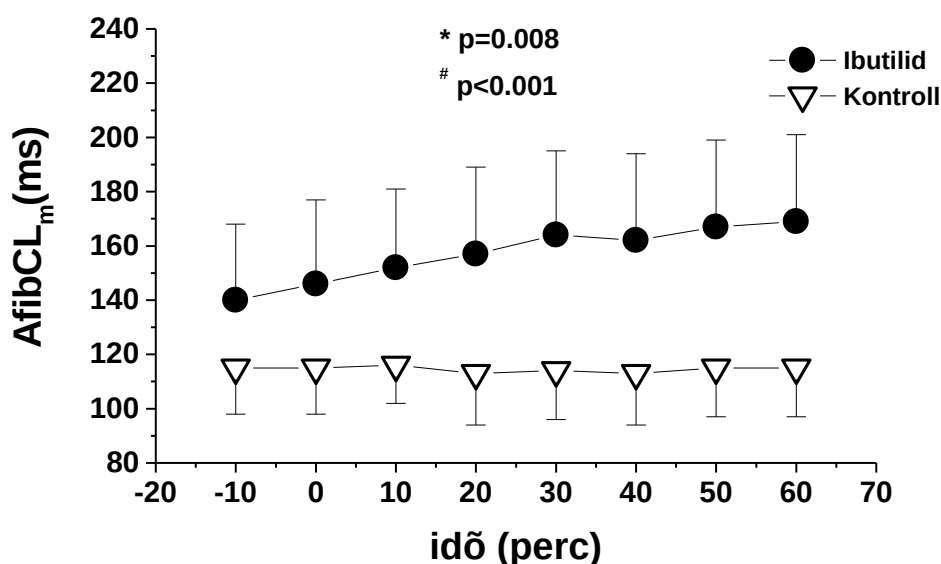
4.6. Procainamid és ibutilid akut IA és IV adásának hatása az EP paraméterekre, gyógyszer koncentrációkra, Afib terminációra

A vizsgálatban (114) 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, MAPD₇₀, MAPD₉₀ 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).

4.7. Intrapericardialis (IP) ibutilid adagolás hatása a tartós Afib terminációjára gyors pitvari paceléssel indukált tartós Afib kutya

modelljében

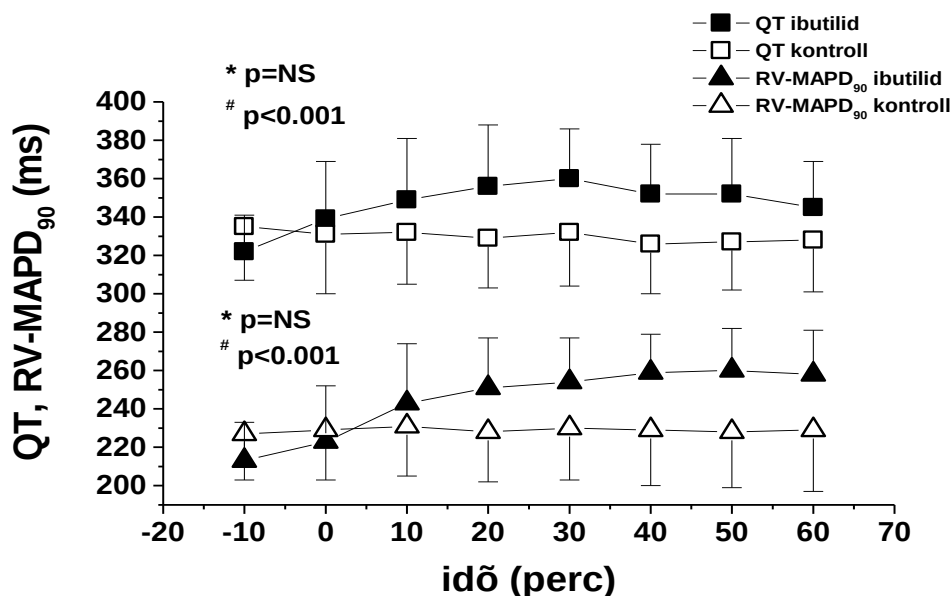
A Afib termináció tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között [5/9 (56%) Afib termináció történt az ibutiliddel kezelt és 3/10 (30%) a kontroll kuttyákban], csak enyhe trend volt a több Afib terminációra az ibutiliddel kezelt csoportban (115). Az egyidejű HRA-ból és CS-ből történő gyors pitvari pacelés sohasem tudta megszüntetni a Afib-t. A Afib időtartama (184 ± 79 perc volt az ibutiliddel kezelt és 220 ± 79 perc a kontroll csoportban) nem különbözött ($p=0.209$) a két csoportban. Az ibutilid kezelés szignifikánsan ($p=0,008$) megnyújtotta a AfibCL_m-t (28. ábra) a kontroll csoporttal összehasonlítva végig az első 60 percben amíg az Afib-ot optikai lemezen folyamatosan rögzítettük.



28. ábra. A AfibCL_m változása a két csoportban az ibutilid infúzió kezdetétől számított 70 percben. A * a szignifikancia érték előtt szignifikáns csoport hatásra utal, ami azt jelenti, hogy a vizsgált paraméterben a két csoport között szignifikáns különbség van, a # pedig szignifikáns interakciós hatást jelez, ami azt jelenti, hogy a vizsgált paraméter időbeli alakulása szignifikánsan eltér a két csoportban.

A AfibCL_m az ibutiliddal kezelt csoportban már a 10. percnél szignifikánsan megnyúlt és folyamatosan növekedett 60 percig ($p<0,001$). A kontroll csoportban az AfibCL_m nem változott. Az ibutilid kezelés szignifikánsan megnyújtotta a QT intervallumot ($p<0,001$) és a jobb kamrai MAPD₉₀-et ($p<0,001$) az idő függvényében, de a két csoport között nem volt szignifikáns különbség a QT intervallumban és a jobb kamrai MAPD₉₀-ben (29. ábra). 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 MAPD₉₀ 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.

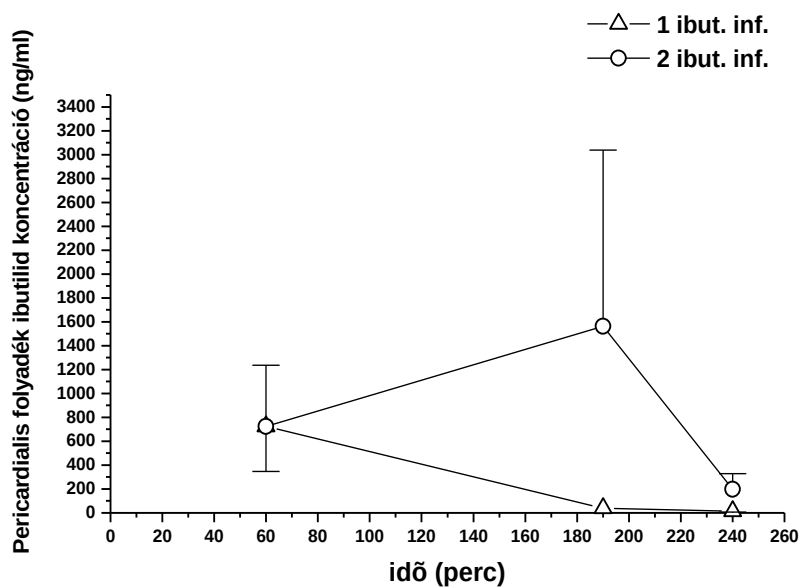


29. ábra. A QT intervallum és RV-MAPD₉₀ időbeli változása a két csoportban.

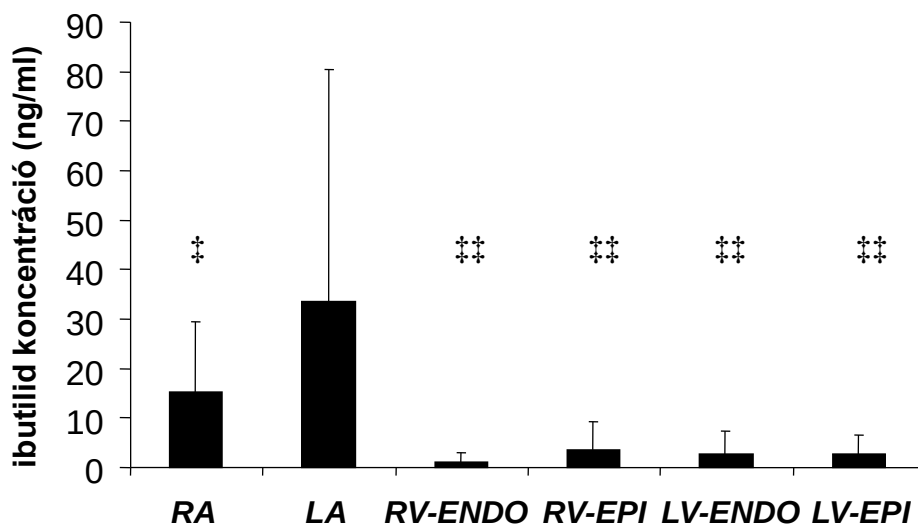
RV-MAPD₉₀=jobb kamrai monofázisos akciós potenciál időtartama a repolarizáció 90%-ánál, NS=nem szignifikáns. A * a szignifikancia érték előtt szignifikáns csoport hatásra utal, ami azt jelenti, hogy a vizsgált paraméterben a két csoport között szignifikáns különbség van, a # pedig szignifikáns interakciós hatást jelez, ami azt jelenti, hogy a vizsgált paraméter időbeli alakulása szignifikánsan eltér a két csoportban.

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 ábrán ez nincs feltüntetve). Az ibutilid koncentráció csökkenése a pericardialis folyadékban gyors volt (30. ábra). 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



30. ábra. A pericardialis folyadék ibutilid koncentrációja az 1 és 2 ibutilid infúziót kapó kutyákban.
ibut.=ibutilid, inf.=infúzió

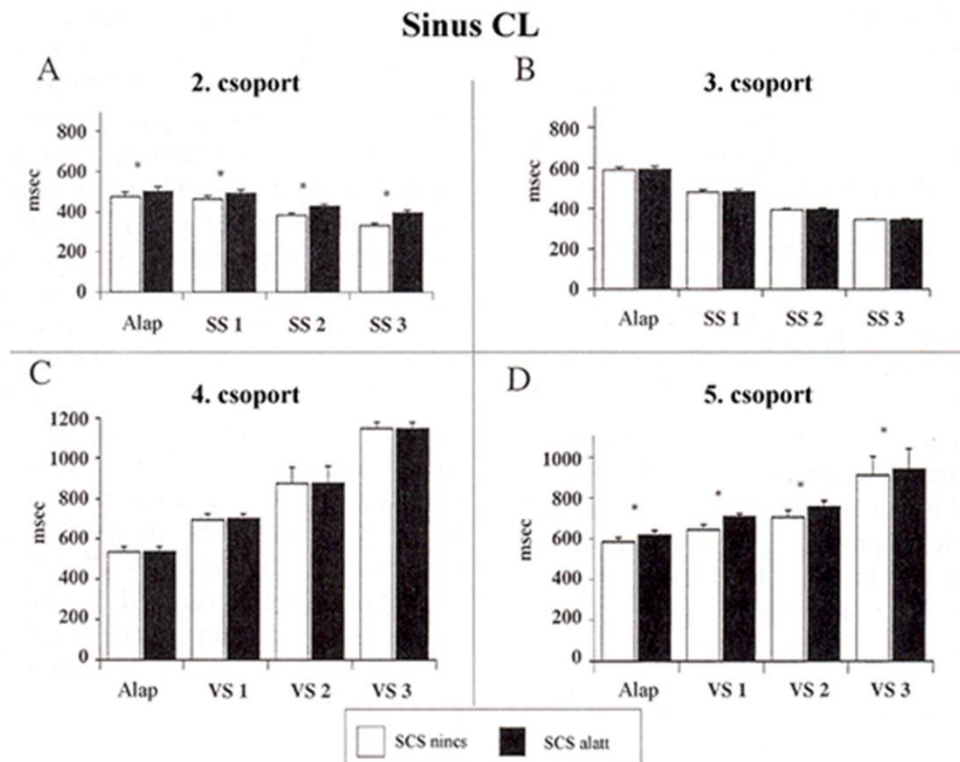


31. ábra. Ibutilid koncentrációk a myocardiumban.

‡ szignifikáns ($p < 0.05$) különbség a bal pitvarhoz képest, ** szignifikáns ($p < 0.01$) különbség a bal pitvarhoz képest, RA=jobb pitvar, LA=bal pitvar, RV-ENDO=jobb kamrai endocardium, RV-EPI=jobb kamrai epicardium, LV-ENDO=bal kamrai endocardium, LV-EPI=bal kamrai epicardium

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

Intakt autonóm idegrendszerű állatokban autonóm idegrendszeri ingerlés vagy átmetszés nélkül (1. csoport=kontroll) a SCS a sinus ritmus CL szignifikáns ($p=0,02$) növekedését eredményezte 507 ± 23 ms-ról 544 ± 22 ms-ra, és az AH intervallum szignifikáns ($p=0,03$) megnyúlását 71 ± 4 ms-ról 74 ± 4 ms-ra (116). Ezeket a hatásokat fokozott parasympathicus aktiváció vagy sympathicus gátlás vagy mindkettő együtt eredményezheti. A különböző kísérleti csoportokban alkalmazott autonóm idegrendszeri beavatkozásokat röviden a 6. táblázat összegzi. A 2.-5. csoport eredményeit a 32. és 33. ábra mutatja. 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 sympathicus 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 akcentuált 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.

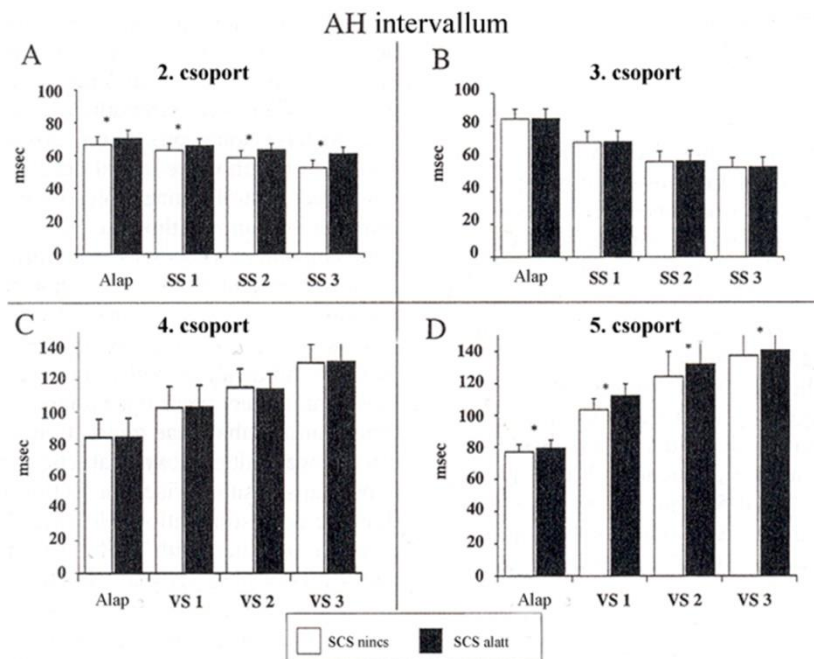


32. ábra. A sinus CL az egyes csoportokban egyidejű SCS mellett vagy anélkül.

* szignifikáns különbség ($p < 0,05$), CL=ciklushossz, üres oszlopok: SCS nélkül, fekete oszlopok: SCS mellett, alap=alap érték,

SS1=sympathicus stimuláció 1. szint, SS2=sympathicus stimuláció 2. szint, SS3=sympathicus stimuláció 3. szint,

VS1=vagus stimuláció 1. szint, VS2=vagus stimuláció 2. szint, VS3=vagus stimuláció 3. szint



33. ábra. Az AH intervallum az egyes csoportokban egyidejű SCS mellett vagy anélkül.

* szignifikáns különbség ($p < 0,05$), üres oszlopok: SCS nélkül, fekete oszlopok: SCS mellett, alap=alap érték,

SS1=sympathicus stimuláció 1. szint, SS2=sympathicus stimuláció 2. szint, SS3=sympathicus stimuláció

3. szint, VS1=vagus stimuláció 1. szint, VS2=vagus stimuláció 2. szint, VS3=vagus stimuláció 3. szint

6. táblázat. Kísérleti csoportok a SCS vizsgálatban.

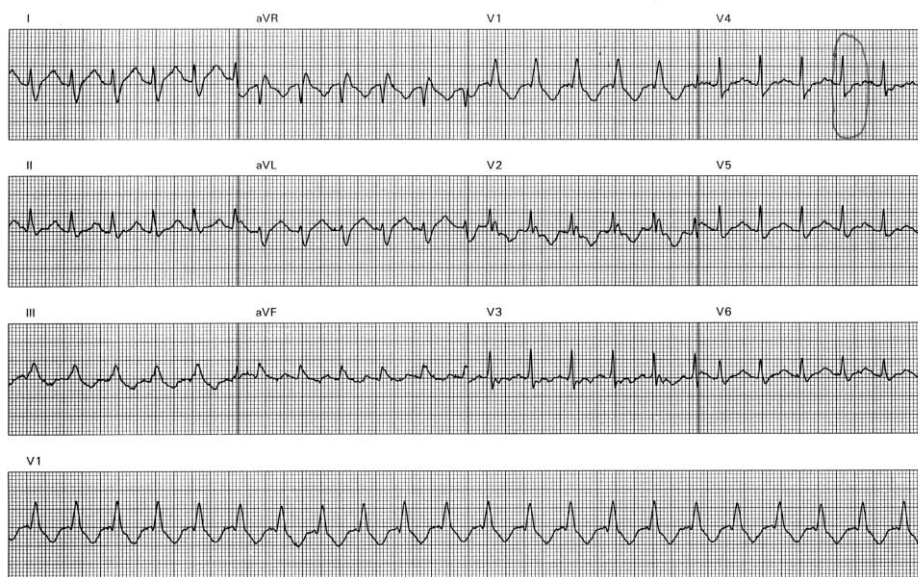
Csoport	n	g. stell. stim.	g. stell. átmetszés	vagus stim.	vagus átmetszés
1.	16	-	-	-	-
2.	9	+	+	-	-
3.	9	+	+	-	+
4.	6	-	-	+	+
5.	7	-	+	+	-

g. stell.=ganglion stellatum, stim.=stimuláció

4.9. Új algoritmusok alkalmazása a WCT-k differenciál diagnózisában

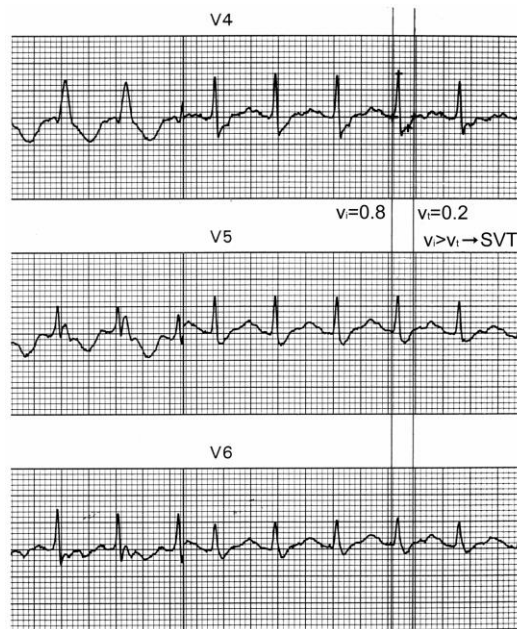
4.9.1. Első új algoritmus

Első új algoritmusunkat, ennek későbbi egyszerűsített, továbbfejlesztett változatát (új aVR algoritmus) és a Brugada algoritmust a 4. ábra szemlélteti. A v_i/v_t kritérium és az első új algoritmus gyakorlati alkalmazását a 34., 35., 36. és 37. ábrák mutatják be.



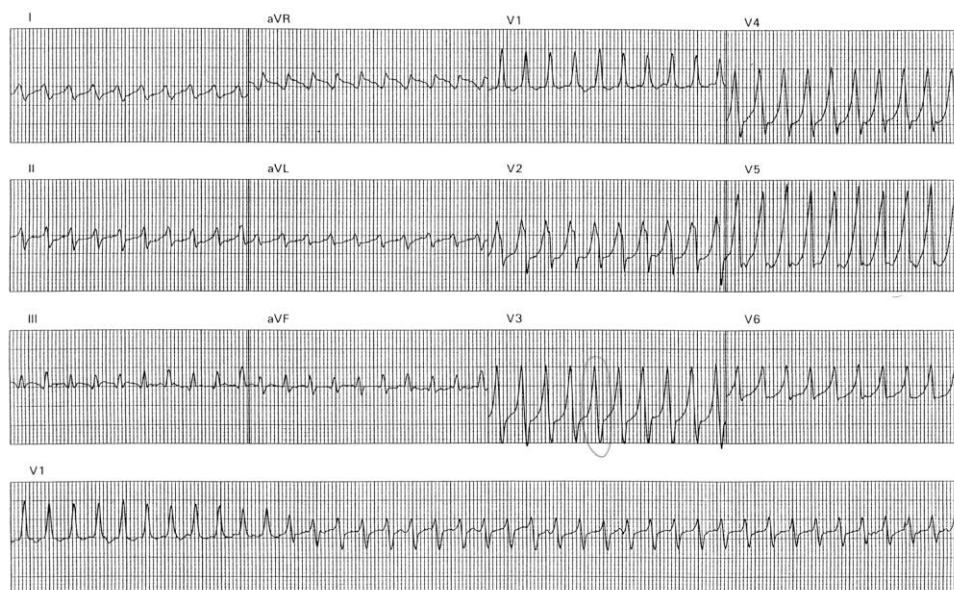
34/A. ábra. A v_i/v_f kritérium alkalmazása.

A 12 elvezetéses EKG-n megkeressük azt az elvezetést, amelyben a QRS kezdeti 40 ms-a alatt az ingerület által verticalis irányban megtett távolság (v_i) mV-ban kifejezve a legnagyobb, és jól látszik a QRS kezdete és vége. Ez jelen példában a V_4 elvezetés, és benne bekarikázással kijelöltük azt a QRS komplexust, ahol legjobban látszik a QRS kezdete és vége, és ebből fogjuk meghatározni a $v_i/v_i\text{-t}$.



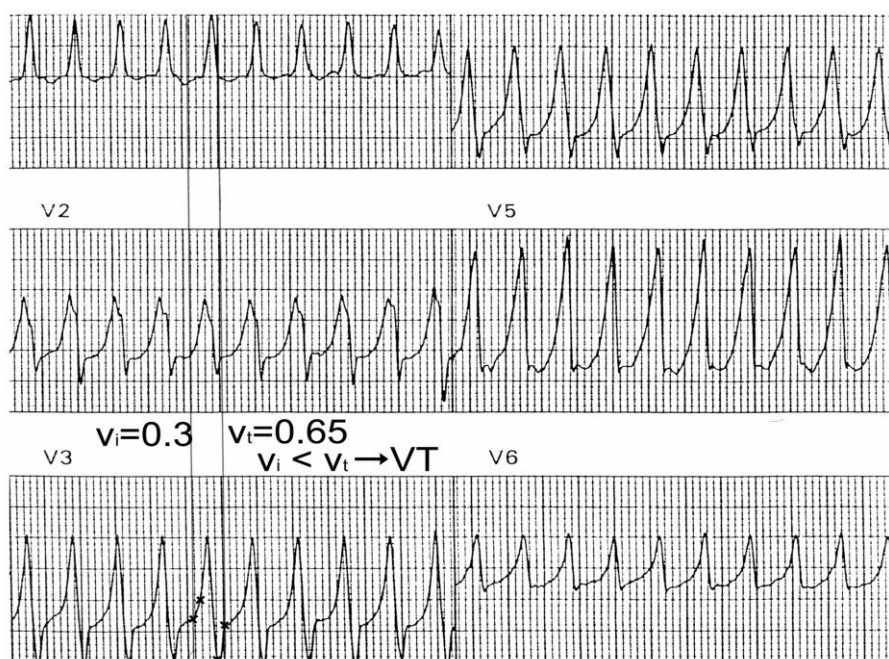
34/B. ábra. A v_i/v_f kritérium alkalmazása.

A 34/B ábra a 34/A ábrán látható EKG V_4 - V_6 elvezetését mutatja nagyobb nagyításban. A V_4 -ben kiválasztott QRS komplexus kezdetét és végét függőleges vonalak jelölik, kis +-ek jelölik a QRS kezdetétől és végétől számított 40 ms-ot (a QRS iniciális és terminális 40 ms-a). A QRS kezdeti 40 ms-a alatt az ingerület verticalisan 0,8 mV-ot tett meg, ezért a $v_i=0,8$, a QRS terminális 40 ms-a alatt az ingerület 0,2 mV-ot tett meg verticalisan, ezért a $v_t=0,2$ mV, tehát a $v_i/v_t>1$ -nél, ami SVT diagnózisra utal.



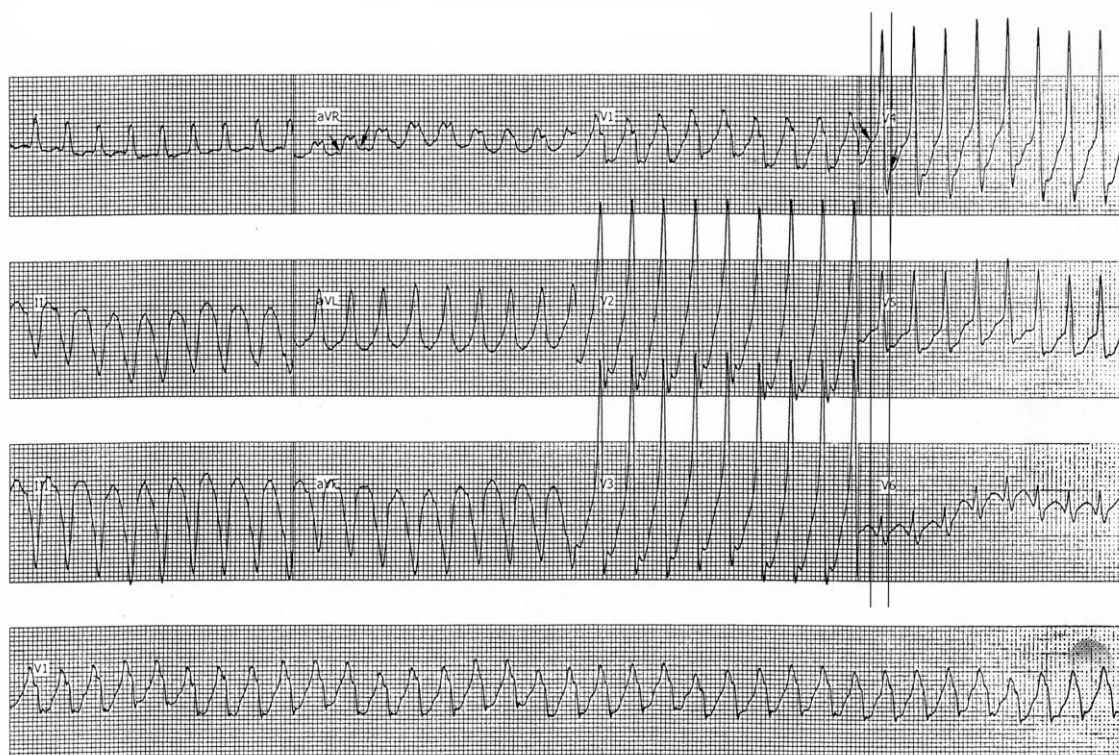
35/A. ábra. A v_i/v_t kritérium alkalmazása.

A 34/A ábrán leírtaknak megfelelően egy másik 12 elvezetéses EKG-n megkeressük azt az elvezetést, amelyben a QRS kezdeti 40 ms-a alatt az ingerület által verticalisan megtett távolság (v_i) mV-ban kifejezve a legnagyobb, és jól látszik a QRS kezdete és vége. Ez jelen példában a V_3 elvezetés, benne bekarikázással kijelöltük azt a QRS komplexust, ahol legjobban látszik a QRS kezdete és vége, és ebből fogjuk meghatározni a v_i/v_t -t.



35/B. ábra. A v_i/v_t kritérium alkalmazása.

A 35/B ábra a 35/A ábrán látható EKG V_1 - V_6 elvezetését mutatja nagyobb nagyításban. A V_3 -ben kiválasztott QRS komplexus kezdetét és végét függőleges vonalak jelölik, kis x-ek jelölik a QRS kezdetétől és végétől számított 40 ms-ot (a QRS iniciális és terminális 40 ms-a). A QRS kezdeti 40 ms-a alatt az ingerület verticalisan 0,3 mV-ot tett meg, ezért a $v_i = 0,3$, a QRS terminális 40 ms-a alatt az ingerület 0,65 mV-ot tett meg verticalisan, ezért a $v_t = 0,65$ mV, tehát a $v_i/v_t \leq 1$ -nél, ami VT diagnózisra utal.



36. ábra. Az első új algoritmus alkalmazása. AV disszociáció nem látható, ezért tovább kell lépni az algoritmus következő lépcsőjére. Kezdeti R hullám látható aVR-ben, így a végső diagnózis VT, az elemzés leállítható. Az ábra példát mutat be a QRS kezdetének és végének meghatározásánál tapasztalt nehézségekre is. Ebben a relatíve gyors VT-ben csak V4-5-ben van olyan bi- vagy multifázisos QRS komplexus, amelynek kezdete és vége jól megállapítható. A QRS kezdete legjobban a V4 elvezetés első QRS-én látszik, amit egy élesebb megtörés (nyíl jelöli) jelez az előző QRS ST szakaszának felfelé haladó részén, a QRS végét ismét egy megtörés (nyíl mutatja) jelzi saját ST szakaszának kezdete előtt. A QRS kezdetének és végének helyes meghatározását megerősíti, ha az ezeken áthaladó függőleges vonalak az egyidejűleg felvett elvezetésekben is olyan töréspontokon mennek keresztül, amelyek megfelelnek QRS kezdetnek és végnek. A másik QRS kezdet és vég helyes megállapítására alkalmazható módszer azon alapul, hogy a QRS szélességnek minden elvezetésben azonosnak kell lennie. Jól látható, hogy aVR elvezetésben a QRS szélesség 170 ms (nyílak jelölik), és ez megegyezik a V4 elvezetés első QRS-ének kezdetét és végét jelölő két nyíl közötti intervallummal. A $v_i/v_t \leq 1$ V4-ben (0,075/0,75), ami szintén támogatja a végső VT diagnózist.



37. ábra. Az ábrán egy SVT mechanizmusú WCT látható, amelyet az első új algoritmus jól, a Brugada algoritmus helytelenül diagnosztizált. RS komplexus látható a mellkasi elvezetésekben, ezért az 1. Brugada kritérium nem pozitív, az RS intervallum >100 ms ($RS=110$ ms V_3 -ban), tehát a 2. Brugada kritérium pozitív, így a Brugada algoritmussal VT a végső diagnózis. Az első új algoritmus első 3 kritériuma közül egyik sem utal VT-re, a $v_f/v_t >1$ -nél ($0,85/0,4$ mV V_5 -ben), tehát az első új algoritmus a helyes SVT diagnózist állította fel.

4.9.1.1.A betegcsoportok jellemzői

A betegcsoportok abban különböztek egymástól hogy a PXT és SVT csoportokban a betegek fiatalabbak voltak, több volt köztük a nő, és kevesebb beteg anamnesisében szerepelt előzetes myocardialis infarctus, cardiomyopathia, valamint sokkal többen közülük nem szenvedtek strukturális szívbetegségben a VT csoporttal összehasonlítva (7. táblázat) (118). Szemben a VT csoport betegeinél relative jelentős százalékban előforduló antiarrhythmias kezeléssel, a PXT csoportban egy beteg sem szedett, míg az SVT csoportban a VT csoporthoz képest lényegesen kevesebben szedtek antiarrhythmias szert.

7. táblázat. A vizsgált csoportok klinikai jellemzői.

	SVT n=105	VT n=331	PXT n=17
Kor (év) (átlag±szórás)	45±20	57±17	36±17
Nő/férfi (%)	44/56	17/83	31/69
Antiarrhythmias gyógyszer (%)	4	45	0
Preexistáló BBB (%)	25	35	0
Anamnesis			
post MI (%)	4	61	0
cardiomyopathia (%)	1	15	0
nincs strukturális szív-			
betegség (idiopathiás) (%)	93	11	100

BBB=Tawara szár block, MI=myocardialis infarctus, PXT=preexcitált tachycardia, SVT=supraventricularis tachycardia, VT=ventricularis tachycardia

4.9.1.2. Teszt pontosság

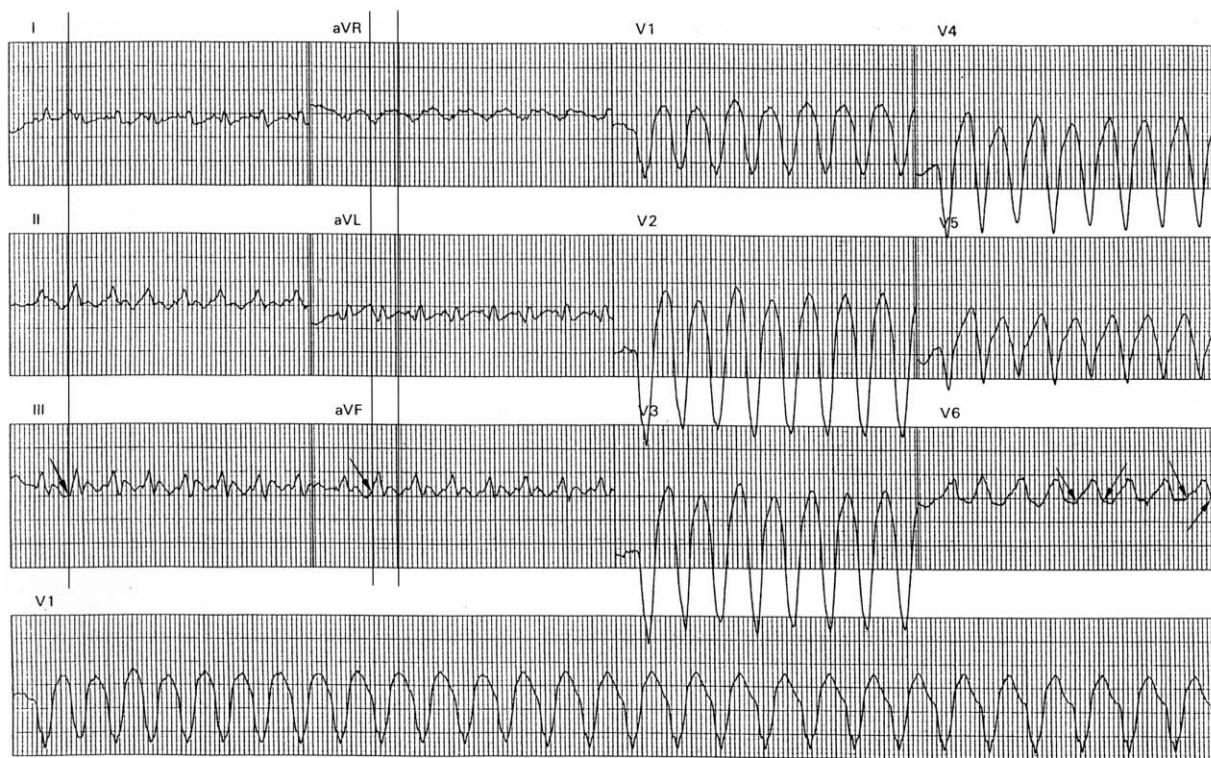
Az első új algoritmusunk segítségével helyesen diagnosztizáltunk 409/453 (90,3%-os teszt pontosság) WCT epizódot és algoritmusunk teszt pontossága felülmúlta ($p=0.006$) a Brugada algoritmusét [384/453 (84,8%-os teszt pontosság)] (8. táblázat). Az első lépésben az AV disszociáció kritérium az esetek 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 egyes kritériumok teszt pontosságát nemcsak az algoritmus egyes lépcsőiben történt tényleges alkalmazásuk során, hanem az összes WCT-EKG-ra alkalmazva is értékeltük. Az egyes kritériumok utóbbi módon számított teszt pontossága mindkét fenti módon értékelve hasonló volt (8. táblázat). 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%, $p=0,004$). Az összes WCT-EKG vonatkozásában a v_i/v_t kritérium 16/453 (3,5%) esetben nem volt alkalmazható, vagy csak azért mert a 12 EKG elvezetés egyikében sem volt bi- vagy multifázisos QRS komplexus, vagy mert egyes gyors WCT-k esetén a QRS kezdete és/vagy vége nem volt megállapítható. Tehát a v_i/v_t kritérium az összes WCT-EKG vonatkozásában 437/453 (96,5%) esetben volt alkalmazható, teszt pontossága 359/437 (82,2%) volt, ami hasonló volt a Brugada algoritmuséhoz (84,8%) és kisebb ($p<0,001$) mint az első új algoritmus összes kritériumáé együttesen alkalmazva (90,3%). Érdekes, hogy mind a 16 eset, amikor a v_i/v_t kritérium nem volt alkalmazható, VT-nek bizonyult. Összesen 18 olyan WCT epizód volt, amelyeket mind a Brugada, mind az új algoritmus helytelenül diagnosztizált (38. ábra). A két vizsgáló eredményei nagyon hasonlóak voltak, az interobserver variabilitás, akárcsak a két algoritmussal a vizsgálók által helytelenül diagnosztizált EKG-k száma közötti különbség nem volt szignifikáns, ezért a további analízishez csak az 1. vizsgáló (V. A.) eredményét használtuk. A 33. ábra mutatja az új algoritmus egyes lépcsőiben hány VT-t és SVT-t diagnosztizáltak, és ezek közül hány volt valódi és fals pozitív diagnózis.

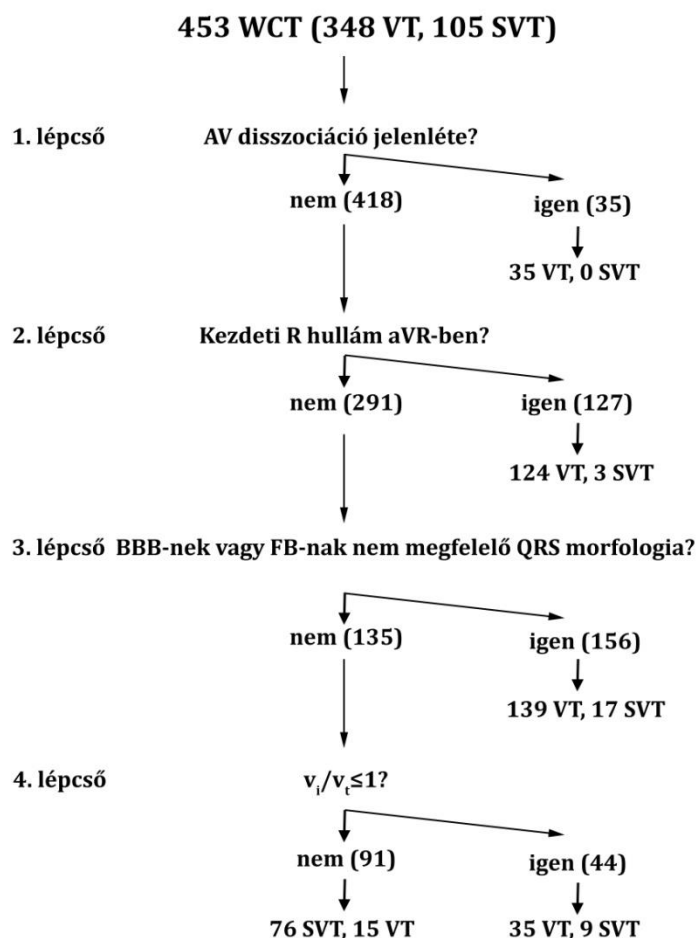
8. táblázat. A különböző EKG kritériumokkal felállított helyes diagnózisok százalékos aránya (teszt pontosság).

Kritérium	Helyes diagnózis
Az első új algoritmus mind a 4 kritériuma	409/453 [90,3 (87,6-93)]
A-V disszociáció = 3.Brugada	35/35 [100 (100-100)]
aVR (az összes EKG-n)	135/138 [97,8 (95,4-100,3)]
aVR (a 2. lépcsőben)	124/127 [97,6 (95-100,3)]
BBB, FB (az összes ECG-n)	273/293 [93,2 (90,3-96,1)]
BBB, FB (a 3. lépcsőben)	139/156 [89,1 (84,2-94)]
v_i/v_t (az összes EKG-n)	359/437 [82,2 ^{**} (78,6-85,7)]
v_i/v_t (a 4. lépcsőben)	111/135 [82,2 (75,8-88,7)]
1. Brugada	79/85 [92,9 (87,5-98,4)]
2. Brugada	195/212 [92,5 (88,3-95,6)]
4. Brugada	100/147 [68 [§] (60,5-75,6)]
összes Brugada	384/453 [84,8 [*] (81,5-88,1)]

BBB, FB=Tawara szár block, fascicularis block. A számok a helyes diagnózisok/az összes vizsgált WCT-EKG számát jelölik [százalék=teszt pontosság (95%-os konfidencia intervallumok)]. Az első új algoritmus mind a 4 kritériumának, az összes Brugada kritériumnak és az összes EKG-ra alkalmazott v_i/v_t kritériumnak mindkét (SVT és VT) diagnózisra vonatkozó teszt pontosságát hasonlítottuk össze statisztikailag. Ezen kívül a 4. lépcsőben alkalmazott v_i/v_t kritérium és a 4. Brugada kritérium mindkét diagnózisra vonatkozó általános teszt pontosságát is összehasonlítottuk. * $p<0.01$, ** $p<0.001$ vs. az első új algoritmus összes kritériuma, § $p<0.01$ a 4. Brugada kritériumot a 4. lépcsőben alkalmazott v_i/v_t kritériummal összehasonlítva.



38. ábra. Az ábrán egy SVT mechanizmusú WCT látható, amelyet mind az első új algoritmus, mind a Brugada algoritmus helytelenül diagnosztizált. A mellkasi elvezetésekben nincs RS komplexus, ezért az 1. Brugada kritérium pozitívítása alapján a Brugada algoritmussal VT a végső diagnózis. Az első új algoritmust alkalmazva nincs AV disszociáció, és kezdeti R hullám sem aVR-ben, a QRS morfológia nem felel meg semmilyen szárblock vagy fasciculáris block mintának (I-es elvezetésben RS komplexus van, ami nem felel meg BTSZB-nak), ezért a végső diagnózis VT. Érdekes, hogy a $v_i/v_t > 1$ (aVF-ben 0,3/0,2), ami a helyes SVT diagnózisra utal. A görbén a mellkasi elvezetésekben nem látható bi- vagy multifázisos QRS komplexus, ezért a $v_i/v_t - t$ a végtagi elvezetésekben kell kiszámítani, amelyekben nehéz megtalálni a QRS kezdetét és végét. V6-ban az 5. és 8. QRS komplexusokon mérve a QRS szélessége 220 ms (ld. nyilak). A QRS kezdetét az EKG kontúr éles megtörései jelzik, a legjobban III, aVF elvezetésekben látható (nyilak és a függőleges vonalak QRS-sel való metszéspontjai jelzik). A QRS kezdet helyes meghatározását az erősíti meg, hogy az ezen keresztül húzott függőleges vonal az egyidejűleg felvett elvezetésekben is olyan töréspontokon megy keresztül, amelyek megfelelnek QRS kezdetnek ezekben az elvezetésekben (ld. balról az 1. és 2. függőleges vonal). A v_i a legnagyobb az aVF elvezetés 2. QRS-ében, ha ennek a QRS-nek a kezdetétől a 220 ms-ot lemérünk a QRS vége felé, akkor egy másik éles törésponthoz jutunk (balról a 3. függőleges vonal metszéspontja az aVF elvezetéssel), amely megfelel a QRS végének.



39. Ábra. Az első új algoritmus egyes lépcsőiben diagnosztizált VT és SVT, valódi és fals pozitív diagnózisok számai. BBB=Tawara szár block, FB=fascicularis block

4.9.1.3. Sensitivitás, specificitás és prediktív értékek

Mivel mindkét algoritmussal 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 az alábbiakban 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 (9. táblázat). A v_1/v_t kritérium VT diagnózisra vonatkozó specificitása az összes WCT-EKG-ra alkalmazva nagyobb volt mint az

első új algoritmus összes kritériumáé és a Brugada algoritmusé (81,9% vs. 72,4% és 73,3%; $p=0,004$ az első új és $p=0,0173$ a Brugada algoritmussal összehasonlítva). De az első új algoritmusnak a VT diagnózisra vonatkozó sensitivitása (95% vs. 82,2%, $p<0,001$) és negatív prediktív értéke [83,5% (95% CI 75,9-91,1%) vs. 59,7% (95% CI 51,7-67,7%)] és a Brugada algoritmus sensitivitása (88,2% vs. 82,2%, $p=0,0277$) szignifikánsan jobb volt az összes EKG-n alkalmazott v_i/v_t kritériuménál. A többi kritérium közül csak a szárblock, fascicularis block kritériumnak volt elég nagy sensitivitása (74,7%). Az összes többi kritériumoknak jó specificitásuk ellenére relative alacsony volt a sensitivitása (9. táblázat). Az aVR kritérium a 17 PXT közül egyik esetben sem volt pozitív, ami arra utal, hogy nemcsak a VT SVT-től, hanem a VT PXT-től történő elkülönítésében is hasznos lehet. 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.

4.9.1.4. Alcsoport analízis

Mivel az irodalomból ismert volt, hogy a WCT algoritmusok teszt 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 (9. táblázat). Ha mind preexistáló szárblock, mind I-es osztályú 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 osztályú 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 új algoritmus VT diagnózisra vonatkozó sensitivitása idiopathiás VT jelenlétében a szignifikancia határán volt csak jobb (86,3% vs. 67,6%, $p=0,065$) a Brugada algoritmusénál.

9. táblázat. A különböző WCT differenciál diagnózisra alkalmazott EKG kritériumok sensitivitása, specificitása és prediktív értékei

Kritérium	Sensitivitás		Specificitás		(+) Prediktív érték		(-) Prediktív érték	
	VT dg	SVT dg	VT dg	SVT dg	VT dg	SVT dg	VT dg	SVT dg
első új alg. összes krit.	95,7	72,4	72,4	95,7	92	83,5	83,5	92
	(93,6-97,8)	(63,8-80,9)	(63,8-80,9)	(93,6-97,8)	(89,2-94,8)	(75,9-91,1)	(75,9-91,1)	(89,2-94,8)
A-V disszociáció	10,1		100		100		25,1	
	(6,9-13,2)		(100-100)		(100-100)		(21-29,3)	
aVR (a 2. lépcsőben)	39,6		97,1		97,6		35,1	
	(34,2-45)		(94-100,3)		(95-100,3)		(29,6-40,5)	
BBB, FB (a 3. lépcsőben)	74,7		83,3		89,1		64,4	
	(68,5-81)		(76,1-90,6)		(84,2-94)		(56,2-72,6)	
v _i /v _t (a 4. lépcsőben)	70	89,4	89,4	70	79,5	83,5	83,5	79,5
	(57,3-82,7)	(82,9-96)	(82,9-96)	(57,3-82,7)	(67,6-91,5)	(75,9-91,1)	(75,9-91,1)	(67,6-91,5)
v _i /v _t (az összes EKG-n)	82,2***,†	81,9†	81,9***,†	82,2**	93,2	59,7#	59,7#	93,2
	(78,1-86,3)	(74,5-89,3)	(74,5-89,3)	(78,1-86,3)	(90,3-96,1)	(51,7-67,7)	(51,7-67,7)	(90,3-96,1)
1. Brugada	22,8		94,3		92,9		27,2	
	(18,4-27,2)		(89,9-98,7)		(87,5-98,4)		(22,6-31,7)	
2. Brugada	56,5		84,9		92,5		37,3	
	(51,3-61,7)		(78,1-91,7)		(88,9-96)		(31,2-43,5)	
4. Brugada	39,4 ^{§§§}	91,5	91,5	39,4 ^{§§§}	78,8	65,2†	65,2†	78,8
	(27,6-51,2)	(85,4-97,5)	(85,4-97,5)	(27,6-51,2)	(64,8-92,7)	(56,5-73,9)	(56,5-73,9)	(64,8-92,7)
összes Brugada	88,2***	73,3	73,3	88,2*	91,6	65,3#	65,3#	91,6
	(84,8-91,6)	(64,9-81,8)	(64,9-81,8)	(84,8-91,6)	(88,7-94,6)	(56,7-73,8)	(56,7-73,8)	(88,7-94,6)

alg.=algorithmus, BBB=Twara szár block, fascicularis block, dg=diagnózis, krit=kritérium. A félékőv számok százalékos értékeket jelölnek, alatta a dőlt számok zárójelben 95%-os konfidencia intervallumok. Statisztikai összehasonlítást az új és a Brugada algoritmusok mind a 4 kritériumának és az összes EKG-n alkalmazott v_i/v_t kritériumnak a sensitivitás, specificitás és prediktív értékei között végeztünk, és külön összehasonlítottuk az új algoritmus 4. lépcsőjében alkalmazott v_i/v_t kritérium és a 4. Brugada kritérium fenti értékeit is. A prediktív értékekben mutatózó szignifikáns csoportok közötti különbséget (* az új algoritmus összes kritériumához képest, † A 4. Brugada kritérium vs. a 4. lépcsőben alkalmazott v_i/v_t kritérium) csak az egymást nem átfedő 95%-os konfidencia intervallumok jelzik. A sensitivitás és specificitás vonatkozásában: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 az új algoritmus összes kritériumához képest, † szignifikáns (* p<0,05, †† p<0,01, ††† p<0,001) különbség az összes EKG-n alkalmazott v_i/v_t kritérium és az összes Brugada kritérium között, § p<0,05, §§ p<0,01, §§§ p<0,001 a 4. Brugada kritérium vs. a 4. lépcsőben alkalmazott v_i/v_t kritérium.

10. táblázat. Az első új és Brugada algoritmusok teszt pontossága, sensitivitása, specificitása és prediktív értékei különböző alcsoportokban

	I-es osztályú antiarrhythmias szer vagy amiodaron n=151				Preexistáló BBB n=141				I-es osztályú antiarrhythmias szer vagy amiodaron + preexistáló BBB n=84				Idiopathiás VT n=37			
	új alg.	Brugada	új alg.	Brugada	új alg.	Brugada	új alg.	Brugada	új alg.	Brugada	új alg.	Brugada	új alg.	Brugada	új alg.	Brugada
teszt pontosság	% (95% CI)	98,7 (96,9-100,5)	95,4 (92-98,7)	92,2* (87,8-96,6)	85,8 (80,1-91,6)	97,6† (p=0,063) (94,4-100,9)	92,9 (87,3-98,4)	86,5† (p=0,065) (75,5-97,5)	67,6 (52,5-82,7)							
a VT dg. sensitivitása	% (95% CI)	100* (100-100)	95,9 (92,7-99,1)	98,3† (p=0,065) (95,9-100,7)	92,2 (87,3-97,1)	100* (100-100)	93,8 (88,4-99,1)	86,5† (p=0,065) (75,5-97,5)	67,6 (52,5-82,7)							
a VT dg. specificitása	% (95% CI)	50 (1-99)	75 (32,6-117,4)	65,4 (47,1-83,7)	57,7 (38,7-76,7)	50 (1-99)	75 (32,6-117,4)									
a VT dg (+) pred. értéke	% (95% CI)	98,7 (96,8-100,5)	99,3 (97,9-100,7)	92,6 (88-97,3)	90,6 (85,3-95,9)	97,6 (94,2-100,9)	98,7 (96,1-101,2)	100 (100-100)	100 (100-100)							
a VT dg. (-) pred. értéke	% (95% CI)	100 [§] (100-100)	33,3 (2,5-64,1)	89,5 (75,7-103,3)	62,5 (43,1-81,9)	100 (100-100)	37,5 (4-71)									
a SVT dg. sensitivitása	% (95% CI)	50 (1-99)	75 (32,6-117,4)	65,4 (47,1-83,7)	57,7 (38,7-76,7)	50 (1-99)	75 (32,6-117,4)									
a SVT dg. specificitása	% (95% CI)	100 (100-100)	95,9 (92,7-99,1)	98,3 (95,9-100,7)	92,2 (87,3-97,1)	100 (100-100)	93,8 (88,4-99,1)									
a SVT dg (+) pred. értéke	% (95% CI)	100 (100-100)	33,3 (2,5-64,1)	89,5 (75,7-103,3)	62,5 (43,1-81,9)	100 (100-100)	37,5 (4-71)									
a SVT dg. (-) pred. értéke	% (95% CI)	98,7 (96,8-100,5)	99,3 (97,9-100,7)	92,6 (88-97,3)	90,6 (85,3-95,9)	97,6 (94,2-100,9)	98,7 (96,1-101,2)									

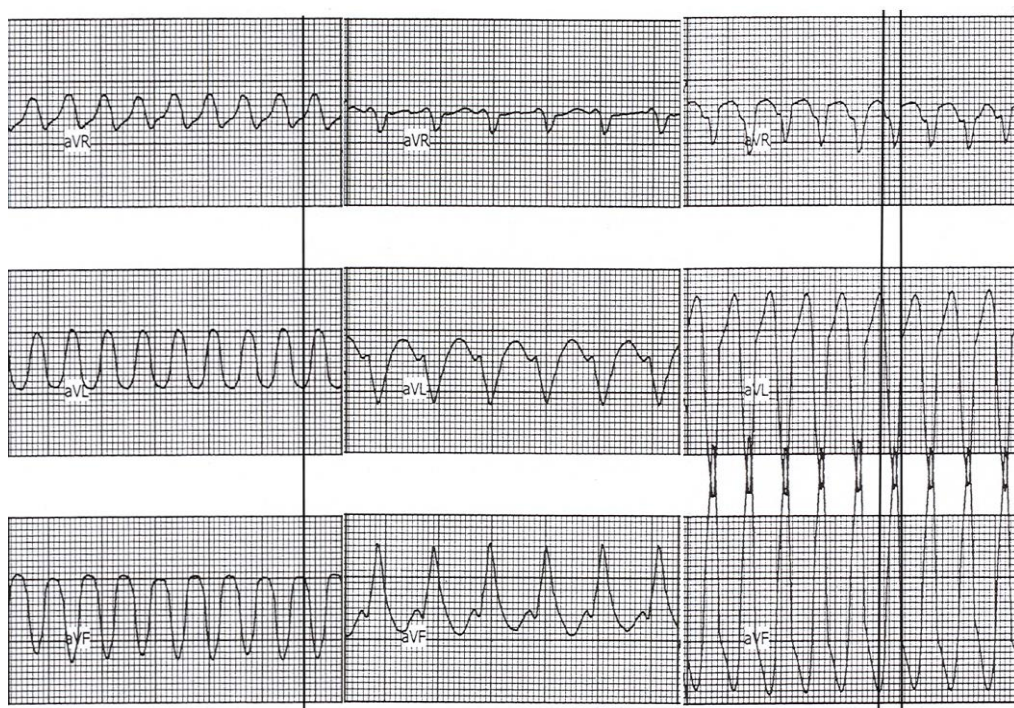
alg.=algorithmus, BBB=Twara szár block, Brugada=Brugada algoritmus, dg=diagnózis, pred. értéke=prediktív értéke, 95% CI=95%-os konfidencia intervallum, * =szignifikáns (p<0,05), †=a szignifikancia határán lévő különbség az új és Brugada algoritmusok között. § =Szignifikáns különbség az új és a Brugada algoritmusok prediktív értékeiben, amelyet a 95%-os konfidencia intervallumok egymást nem átfedő értékei jeleznek. Az idiopathiás VT oszlopban hiányzó értékeket vagy nem lehetett kiszámítani, mert a VT diagnózisra vonatkozó valódi negatív és az SVT diagnózisra vonatkozó valódi pozitív diagnózisok száma 0 volt, vagy mert kiszámításuknak nem volt értelme (SVT diagnosis paraméterek).

4.9.2. Az új, egyszerűsített aVR algoritmus vizsgálata

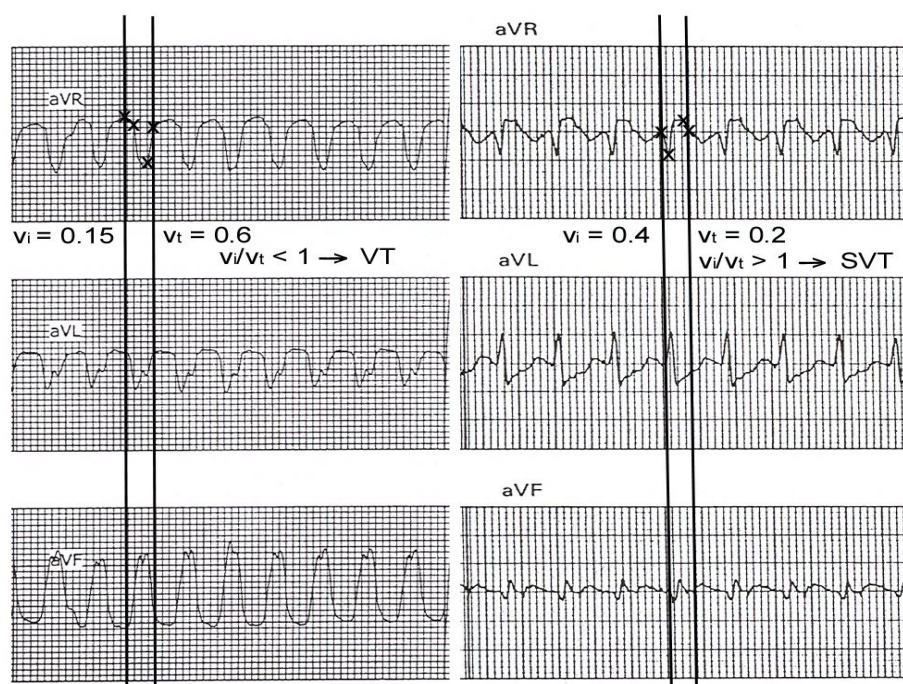
A 40. és 41. ábrák mutatják be az új aVR algoritmus alkalmazását

4.9.2.1. A betegcsoportok jellemzői

A betegcsoportok jellemzői lényegében megegyeztek az első új algoritmusnál leírtakkal (11. táblázat) (120), tekintettel arra, hogy az új aVR algoritmus tesztelésére felhasznált 483 WCT-EKG-ból 453 megegyezett az első algoritmus vizsgálatában alkalmazott EKG-kkal.



40.ábra. Példák az új aVR algoritmus első három lépésőjének pozitívítására. Három különböző WCT-EKG aVR, aVL, aVF elvezetései látszanak, amelyekben az első három kritérium közül valamelyik pozitív volt (tehát VT volt a végső diagnózis mindháromban). A bal oldali EKG-n kezdeti R hullám volt aVR-ben, tehát az első kritérium volt pozitív. A függőleges vonal metszéspontja az utolsó QRS-sel jelzi a QRS kezdetét. A középső EKG-n rS komplexus látható aVR-ben, az r hullám szélessége 70 ms, ezért a 2. kritérium pozitív. A jobb oldali EKG-n a negatív kezdetű, dominánsan negatív QRS leszálló szárán megtöretés látható, tehát a 3. kritérium pozitív. A függőleges vonalak metszéspontjai a 6. QRS komplexussal jelzik a QRS kezdetét és végét.



41. ábra. A v_i/v_t kritérium alkalmazása az új aVR algoritmus 4. lépésőjében. Mind a bal mind a jobb oldali a függőleges vonalak metszéspontjai a QRS-sel a QRS kezdetét és végét jelzik. A metszéspontokat és a QRS kezdeti és terminális 40 ms-át kis x-ekkel jelöltük. A bal oldali EKG-n a QRS kezdeti 40 ms-a alatt az ingerület verticalis irányban 0,15 mV-ot tett meg, ezért a $v_i=0,15$, a QRS terminális 40 ms-a alatt az ingerület 0,6 mV-ot tett meg verticalisan, ezért a $v_t=0,65$ mV, tehát a $v_i/v_t \leq 1$ -nél, ami VT diagnózisra utal. A jobb oldali EKG-n a $v_i=0,4$, a $v_t=0,2$, tehát a $v_i/v_t > 1$, ami SVT-re utal

11. táblázat. A vizsgált csoportok klinikai jellemzői.

	SVT n=112	VT n=350	PXT n=20
Kor (év) (átlag±szórás)	44±20	58±18	35±17
Nő/férfi (%)	44/56	16/84	35/65
Anamnesis			
post MI (%)	4	61	0
dilatatív			
cardiomyopathia (%)	1	15	0
nincs strukturális szív-			
betegség (idiopathiás) (%)	93	11	100

MI=myocardialis infarctus, PXT=preexcitált tachycardia, SVT=supraventricularis tachycardia, VT=ventricularis tachycardia

4.9.2.2. Teszt pontosság

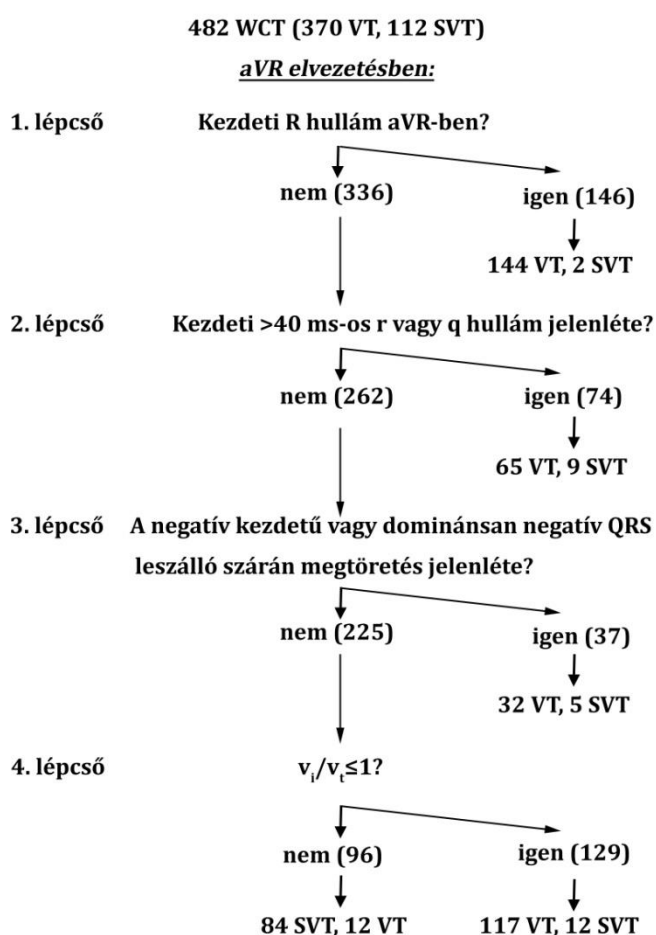
Az eredményeket a 12. táblázat mutatja. Az új aVR algoritmus csak 1 esetben nem volt alkalmazható a 483 WCT-EKG-ból (0,2%), mert az aVR elvezetés lényegében isoelektromos volt. Azért, hogy azonos esetszámú mintában tudjuk összehasonlítani a három vizsgált algoritmust, ezt a WCT-EKG-t kizártuk az értékelésből. 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 algoritmus 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 algoritmusaink 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 algoritmus, mind az új aVR algoritmus teszt pontossága jobbnak bizonyult a Brugada algoritmusénál az a felelős, hogy a mindkét új algoritmusban 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).

15 WCT epizódot diagnosztizált helytelenül mind az új aVR mind a Brugada algoritmus. A két vizsgáló eredményei között nem volt szignifikáns különbség a helytelenül diagnosztizált EKG-k számában a három algoritmus közül egyik használata során sem. Ezért itt is az 1. vizsgáló (V. A.) eredményeit használtuk fel a további analízishez. A 42. ábrán

látható az új aVR algoritmus egyes lépcsőiben diagnosztizált VT-k, SVT-k száma, és, hogy ezek közül mennyi volt valódi és fals pozitív diagnózis.

Az új aVR algoritmus hasonlóan az első új algoritmushoz, a Brugada algoritmushoz valamint a tradicionális EKG kritériumokhoz az esetek nagy részében nem képes elkülöníteni a VT-t a PXT-től. Mint az első új algoritmusnál is említettük, a kezdeti R hullám jelenléte aVR-ben ez alól kivétel lehet, mert úgy tűnik, hogy talán ki tudja zárni a PXT-t (kivéve a nagyon ritka epicardialis bal oldali paraseptalis vagy infero-posterior accessorius nyalábokat involváló PXT-ket, amelyek járhatnak kezdeti R hullámmal aVR-ben). Ennek megfelelően a 20 PXT esetünk közül egyiknél sem volt kezdeti R hullám aVR-ben, de ez a megfigyelés még további vizsgálatokban történő megerősítést igényel. Ezért az új aVR algoritmussal VT-nek diagnosztizált esetek közé PXT-k is bekerültek.



42. ábra. Az új aVR algoritmus egyes lépcsőiben diagnosztizált VT és SVT, valódi és fals pozitív diagnózisok számai.

12. táblázat. A különböző EKG kritériumokkal felállított helyes diagnózisok százalékos aránya (teszt pontosság).

Kritérium	Helyes diagnózis
új aVR algoritmus 1. krit. (kezdeti R hullám)	144/146 [98,6 [§] (96,7-100,5)]
új aVR algoritmus 2. krit. (r vagy q hullám >40 ms)	65/74 [87,8 (80,4-95,3)]
új aVR algoritmus 3. krit. (megtöretés)	32/37 [86,5 (75,5-97,5)]
új aVR algoritmus 4. krit. (v _i /v _t)	201/225 [89,3 ^{§§} (85,3-93,4)]
új aVR algoritmus összes kritérium	441/482 [91,5 (89-94)]
első új algoritmus 1. krit. (AV disszociáció)	43/43 [100 (100-100)]
első új algoritmus 2. krit. (kezdeti R hullám aVR-ben) 100,3]]	130/133 [97,7 ^{§, *} (95,2-100,3)]
első új algoritmus 3. krit. (BBB, FB krit.)	145/162 [89,5 (84,8-94,2)]
első új algoritmus 4. krit. (v _i /v _t)	120/145 [82,8 [§] (76,6-88,9)]
első új algoritmus összes kritérium	437/482 [90,7 (88,1-93,3)]
1. Brugada (RS hiánya)	83/89 [93,3 (88-98,5)]
2. Brugada (RS>100 ms)	208/225 [92,4 (89-95,9)]
3. Brugada (AV disszociáció)	6/6 [100 (100-100)]
4. Brugada (QRS morfológia V _{1,2} –ben és V ₆ -ban)	115/162 [71 (64-78)]
Brugada algoritmus összes kritérium	412/482 [85,5 ^{**, ##} (82,3-88,6)]

BBB, FB=Tawara szár block, fascicularis block, krit.=kritérium. A számok a helyes diagnózisok/az összes vizsgált WCT-EKG számát jelölik [százalék=teszt pontosság (95%-os konfidencia intervallumok)]. Az új aVR algoritmus, az első új algoritmus és a Brugada algoritmus mind a 4 kritériumának mindkét (SVT és VT) diagnózisra vonatkozó teszt pontosságát hasonlítottuk össze statisztikailag. Mindhárom algoritmus egyes lépcsőinek teszt pontosságát is összehasonlítottuk a másik két algoritmus azonos sorszámú lépcsőjében levő kritériumával. * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 az új aVR algoritmus összes kritériumához képest, # p<0,05, ## p<0,01, ### p<0,001 az első új algoritmus összes kritériumához képest, § p<0,05, §§ p<0,01, §§§ p<0,001 a Brugada algoritmus azonos lépcsőjében lévő Brugada kritériumhoz képest, * p<0,01 az első új algoritmus 2. kritériuma vs az új aVR algoritmus 2. kritériuma.

4.9.2.3. Sensitívitas, specificitás és prediktív értékek

Mint az első új algoritmus vizsgálatánál már írtuk, mivel csak két diagnózis (VT vagy SVT) volt lehetséges mindhárom algoritmussal, ezért a VT diagnózis specificitása és pozitív prediktív értéke megegyezett az SVT diagnózis sensitívitasával és negatív prediktív értékével, valamint a VT diagnózis sensitívitas és negatív prediktív értéke az SVT diagnózis specificitásával és pozitív prediktív értékével, ezért csak a VT diagnózisra vonatkozó adatokat adjuk meg itt is (13. táblázat). Mind az új aVR mind az első új algoritmus VT diagnózisra vonatkozó sensitívitas 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 új algoritmus 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 sensitívitas (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 sensitívitas 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 sensitívitas (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 (ezek az adatok a 13. táblázatban nem szerepelnek). Az összes kritérium kombinációját vizsgálva az új aVR algoritmus és az első új algoritmus között sem a sensitívitasban, sem a specificitásban sem a prediktív értékekben nem volt különbség.

13. táblázat. A különböző WCT differenciál diagnózisra alkalmazott EKG kritériumok sensitivitása, specificitása és prediktív értékei.

Kritérium	Sensitivitás VT dg	Specificitás VT dg	PPV VT dg	NPV VT dg
új aVR alg. 1. krit. (kezdeti R hullám)	38,9 (34-43,9)	98,2 (95,8-100,7)	98,6 (96,7-100,5)	32,7 (27,7-37,8)
új aVR alg. 2. krit. (r vagy q hullám >40 ms)	28,8 (22,9-34,7)	91,8 (86,7-96,9)	87,8 (80,4-95,3)	38,5 (32,7-44,4)
új aVR alg. 3. krit. (megtöretés)	19,9 (13,7-26)	95 (90,8-99,8)	86,5 (75,5-97,5)	42,7 (36,2-49,1)
új aVR alg. 4. krit. (v _i /v _t)	90,7 (85,7-95,7)	87,5 (80,9-94,1)	90,7 (85,7-95,7)	87,5 (80,9-94,1)
új aVR alg. összes kritérium	96,5 (94,6-98,4)	75 (82,9-96)	92,7 (90,1-95,3)	86,6 (79,8-93,4)
első új alg. 1. krit. (AV disszociáció)	11,6 (8,4-14,9)	100 (100-100)	100 (100-100)	25,5 (21,4-29,6)
első új alg. 2. krit. (kezdeti R aVR-ben)	39,6 (34,3-44,9)	97,3 (94,3-100,3)	97,7 (95,2-100,3)	35,5 (30,2-40,9)
első új alg. 3. krit. (BBB, FB krit.)	73,2 (67,1-79,4)	84,4 (77,6-91,2)	89,5 (84,8-94,2)	63,4 (55,6-71,3)
első új alg. 4. krit. (v _i /v _t)	69,8^e (57,5-82,2)	90,2 (84,1-96,3)	80,4 (69-91,9)	83,8 (76,6-91,1)
első új alg. összes kritérium	95,7 (93,6-97,7)	74,1 (66-82,2)	92,4 (89,8-95,1)	83,8 (76,6-91,1)
1. Brugada krit. (RS hiánya)	22,4 (18,2-26,7)	94,6 (90,5-98,8)	93,3 (88-98,5)	27 (22,6-31,4)
2. Brugada krit. (RS>100 ms)	72,5 (67,3-77,6)	84 (77-90,9)	92,4 (89-95,9)	53 (45,4-60,5)
3. Brugada krit. (AV disszociáció)	7,6 (34,3-44,9)	100 (100-100)	100 (100-100)	59,2 (52-66,4)
4. Brugada krit. (QRS morfológia V _{1,2} , V ₆ -ban)	45,2^{ccc, dd} (33,8-56,6)	92,1 (86,5-97,7)	82,5 (70,7-94,3)	67,2^{a, b} (58,9-75,5)
Brugada alg. összes kritérium	89,2^{***, **} (86-92,4)	73,2 (65-81,4)	91,7 (88,8-94,5)	67,2^{#, ¶} (58,9-75,5)

alg.=algoritmus, BBB, FB=Tawara szár block, fascicularis block, krit.=kritérium, dg=diagnózis. Mivel mind a három algoritmussal csak két végső diagnózis (VT vagy SVT) volt lehetséges, a VT diagnózis specificitása és pozitív prediktív értéke (PPV) azonos volt az SVT diagnózis sensitivitásával és negatív prediktív értékével (NPV), és fordítva a VT diagnózis sensitivitása és NPV-e megegyezett az SVT diagnózis specificitásával és PPV-ével. Ezért az alábbiakban csak a VT diagnózisra vonatkozó adatokat adjuk meg. A félkövér számok százalék értékeket jelölnek, alattuk a zárójelben lévő dőlt számok 95%-os konfidencia intervallumok.

Statisztikai összehasonlítást az új aVR, az első új és a Brugada algoritmusok mind a 4 kritériumának sensitivitás, specificitás és prediktív értékei valamint mindhárom algoritmus 4. kritériumának fenti értékei között végeztünk. A prediktív értékekben mutatkozó szignifikáns csoportok közötti különbséget ([#] az új aVR algoritmus összes kritériumához képest, [¶] az első új algoritmus összes kritériumához képest, ^a 4. Brugada kritérium vs. az új aVR algoritmus 4. lépcsője, ^b 4. Brugada kritérium vs. az első új algoritmus 4. lépcsője) csak az egymást nem átfedő 95%-os konfidencia intervallumok jelzik. A sensitivitás, specificitás vonatkozásában: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 vs. az új aVR algoritmus összes kritériuma, * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 vs. az első új algoritmus összes kritériuma, ^c p<0,05, ^{cc} p<0,01, ^{ccc} p<0,001 a 4. Brugada krit. vs. az új aVR algoritmus 4. lépcsője, ^d p<0,05, ^{dd} p<0,01, ^{ddd} p<0,001 a 4. Brugada kritérium vs. az első új algoritmus 4. lépcsője, ^{ee} p<0,01 az új aVR algoritmus 4. lépcsője vs. az első új algoritmus 4. lépcsője.

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

4.9.3.1. Betegcsoport jellemzők

A PXT és SVT csoportokba tartozó betegek fiatalabbak voltak mint a VT csoportba tartozók, és a VT csoportban sokkal több betegnek volt strukturális szívbetegsége, valamint korábbi myocardialis infarctus vagy cardiomyopathia az anamnesisében, mint a PXT vagy az SVT csoportban (14. táblázat) (121). A PXT csoportban egyik beteg sem szedett, és az SVT csoportban kevesebb beteg szedett antiarrhythmias gyógyszert mint a VT csoportban. Az SVT csoportban több nőbeteg volt mint a másik két csoportban, és a sinus ritmust mutató alap EKG-k 20-30%-ában preexistáló szárblock volt mind az SVT mind a VT csoportokban.

14. táblázat. Klinikai jellemzők

WCT-EKG-k Betegek	SVT n=62 n=58	VT n=142 n=79	PXT n=8 n=8
Kor (év) (átlag+szórás)	44±19	54±18	39±21
Nő/férfi	25/33	14/65	1/7
Antiarrhythmias gyógyszerek (betegszám %-a)	5	44	0
Preexistáló BBB (WCT-EKG szám %-a)	29	25	0
Anamnesis			
Régi MI (betegszám %-a)	2	44	0
Cardiomyopathia (betegszám %-a)	3	15	0
Nincs strukturális szívbetegség (idiopathiás) (betegszám %-a)	91	39	100

BBB=szárblock, MI=myocardialis infarctus, PXT=preexcitált tachycardia, SVT=supraventricularis tachycardia, VT=ventricularis tachycardia, WCT=széles QRS tachycardia

4.9.3.2. Teszt pontosság

Az eredmények a 15. táblázatban láthatók. 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 vizsgálót 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.

15. táblázat. A két EKG módszerrel felállított helyes diagnózisok százaléka (teszt pontosság).

EKG módszer	Helyes diagnózisok
új aVR algoritmus 7 vizsgáló	1251/1484 [84,3%*** (82-86)]
új aVR algoritmus 4 tapasztalt vizsgáló	738/848 [86,6%*** (84,4-88,7)]
új aVR algoritmus 3 tapasztalatlan vizsgáló	517/636 [81,3% (78,9-83,7)]
Pava kritérium 7 vizsgáló	1182/1484 [79,6% (77,2-82,1)]
Pava kritérium 4 tapasztalt vizsgáló	671/848 [79,1% (76,6-81,6)]
Pava kritérium 3 tapasztalatlan vizsgáló	511/636 [80,3% (77,9-82,8)]

A számok a helyes diagnózisok számát/az EKG módszerrel értékelt EKG-k számát [%=teszt pontosság (95%-os konfidencia intervallumok)] jelölik. Statisztikailag a két EKG módszer mind a VT mind az SVT diagnózisokra vonatkozó teszt pontosságát hasonlítottuk össze.

*** $p<0,001$ a Pava kritériumhoz képest az ugyanolyan számú vizsgáló által értékelt esetekben.

4.9.3.3. Sensitivitás, specificitás, prediktív értékek

A 16. táblázat mutatja be a két EKG módszer sensitivitását, specificitását és prediktív értékeit. Mivel mindkét EKG módszerrel 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 az alábbiakban csak a VT diagnózisra vonatkozó adatokat adjuk meg, ezekből az SVT diagnózisra vonatkozó adatok a fentiek alapján értelemszerűen következnek (16. táblázat)

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. 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. 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. A tapasztalatlan alcsoport értékelése során a VT diagnózis átlagos NPV-e az új aVR algoritmus esetében csak trendszerűen volt magasabb mint a Pava kritériumé (16. táblázat).

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].

16. táblázat. A két EKG módszer alkalmazásával kapott VT diagnózis sensitivitás, specificitás és prediktív értékek.

ECG módszer	Sensitivitás	Specificitás	PPV	NPV
új aVR algoritmus 7 vizsgáló	92,4**** (90,8-94)	64,7**** (60,3-69,2)	86,4[#] (84,4-88,4)	77,8[#] (73,6-82,1)
új aVR algoritmus 4 tapasztalt vizsgáló	93*** (91-95)	71*** (65,3-76,6)	88,6 (86,1-91,1)	80,7[#] (75,5-86)
új aVR algoritmus 3 tapasztalatlan vizsgáló	91,6*** (89-94,1)	56,5*** (49,3-63,6)	83,6 (80,3-86,8)	73,4 (66,2-80,7)
Pava kritérium 7 vizsgáló	79,1 (76,7-81,6)	80,9 (77,2-84,6)	90,9 (89,1-92,8)	61,6 (57,6-65,6)
Pava kritérium 4 tapasztalt vizsgáló	76,3 (72,9-79,7)	85,9 (81,6-90,2)	92,9 (90,6-95,2)	60 (54,9-65,1)
Pava kritérium 3 tapasztalatlan vizsgáló	82,9 (79,4-86,4)	74,2 (67,9-80,5)	88,6 (85,6-91,6)	64,2 (57,8-70,6)

A félkövér számok százalékos értékeket, az alattuk látható zárójelbe tett dőlt számok 95%-os konfidencia intervallumokat jelentenek. Az azonos vizsgáló csoportok által értékelt két EKG módszer prediktív értékei közötti szignifikáns különbséget([#]) az egymással átfedést nem mutató 95%-os konfidencia intervallumok jelzik. *** $p<0.001$, **** $p<0.0001$ az azonos vizsgáló csoport által értékelt Pava kritériumhoz képest. PPV=pozitív prediktív érték, NPV=negatív prediktív érték.

4.10. A megtartott ejektiós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) pathogenesisével kapcsolatos vizsgálataink

4.10.1. 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 (17. táblázat). A PWV mérés közben rögzített szívfrekvencia (67 ± 8 /min a kontroll csoport esetén, 66 ± 9 /min a HTDD- csoport esetén és 65 ± 7 /min a HTDD+ csoport esetén) (nincs feltüntetve a 17. táblázatban) 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 (17. táblázat).

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 betegek 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) (17. táblázat).

17. táblázat: A betegcsoportok jellemzői.

	Kontroll (n = 18)	HTDD- (n = 38)	HTDD+ (n = 56)
Kor (év)	66,1 ± 4,4	66,1 ± 5,6	76,1 ± 8,1 ^{*,##}
Nem (nő/férfi)	12/6	29/9	33/23
HT időtartama (év)	0	11,5 ± 11,6	14,4 ± 12,2
Testmagasság (cm)	169 ± 8	164 ± 8	165 ± 9
Testtömeg (kg)	70,1 ± 13,2	74,3 ± 18,0	80,2 ± 25,0
BMI (kg/m ²)	24,6 ± 3,7	27,6 ± 5,8 [*]	28,0 ± 4,0 ^{**,#}
BSA (m ²)	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,3
Serum kreatinin (μmol/l)	71,6 ± 14,8	70,3 ± 14,8	82,8 ± 25,2 [#]
eGFR (ml/min)	82,6 ± 19,9	88,4 ± 26,6	75,4 ± 27,1
HDL koleszterin (mmol/l)	1,6 ± 0,4	1,6 ± 0,4	1,5 ± 0,8
LDL koleszterin (mmol/l)	3,4 ± 0,7	3,0 ± 0,8	2,8 ± 1,1 [*]
SBP (Hgmm)	130 ± 17	147 ± 16 ^{**}	149 ± 18 ^{**}
DBP (Hgmm)	84 ± 9	86 ± 11	89 ± 11
Szívfrekvencia (1/min)	71,1 ± 8,3	74,9 ± 9,3	72,2 ± 8,0
Haemoglobin koncentráció (g/l)	140,9 ± 12,6	137,2 ± 13,1	138,9 ± 14,8
Gyógyszerek (betegek száma)			
Béta-blockoló	1	22	30
ACE-gátló	0	19	35
ARB	0	9	13
Kalcium csatorna blockoló	0	15	27
Diuretikum	0	22	35
Aldosteron-antagonista	0	0	0
Thrombocytá aggregáció gátló	0	14	24
Statin	3	13	29
Proton pumpa gátló	2	10	8
[*] p<0,05, ^{**} p<0,01 a kontrollhoz képest, [#] p<0,05, ^{##} p<0,01 a HTDD- csoporthoz képest. ACE: angiotensin convertase enzim, ARB: angiotensin II receptor blockoló, BMI: testtömegindex (body mass index), BSA: testfelszín (body surface area), DBP: diastolés vérnyomás (diastolic blood pressure), eGFR: becsült glomerulus filtrációs ráta (estimated glomerular filtration rate), HDL: high density lipoprotein, HT: hypertonia, HTDD-: hypertóniás bal kamra diastolés dysfunctió nélkül, HTDD+: hypertóniás bal kamra diastolés dysfunctióval, LDL: low density lipoprotein, SBP: systolés vérnyomás (systolic blood pressure)			

Az LDL koleszterin szint alacsonyabb trendet mutatott a HTDD- csoportban ($p=0,0558$) és szignifikánsan alacsonyabb volt a HTDD+ csoportban, amit a hypertóniás betegek gyakoribb statin szedése magyarázhatott.

4.10.2. Biokémiai mérések

A biokémiai mérések eredményeit a 18. táblázat mutatja be (123). 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.

18. táblázat. Biokémiai eredmények.

Paraméter	Kontroll (n = 18)	HTDD- (n = 38)	HTDD+ (n = 56)
PK ($\mu\text{mol/g}$)	$0,19 \pm 0,13$	$0,31 \pm 0,21^*$	$0,29 \pm 0,25^*$
Plasma BH ₄ ($\mu\text{mol/ml}$)	$0,92 \pm 0,35$	$1,98 \pm 2,10^{**}$	$2,04 \pm 1,99^{**}$
Összbiópterin ($\mu\text{mol/ml}$)	$2,01 \pm 0,86$	$3,05 \pm 2,80$	$2,98 \pm 2,46^*$
CRP (mg/l)	$1,97 \pm 1,67$	$2,91 \pm 2,63$	$4,17 \pm 4,21^{**}$
IL-6 (pg/ml)	$1,88 \pm 1,04$	$2,40 \pm 2,91$	$3,00 \pm 4,49$
TNF- α (pg/ml)	$0,85 \pm 0,78$	$1,75 \pm 2,19^*$	$2,26 \pm 4,62^*$
Fibrinogén (g/l)	$4,03 \pm 0,61$	$4,46 \pm 0,93$	$4,56 \pm 0,95$
PAI-I (ng/ml)	$11,62 \pm 5,44$	$21,11 \pm 11,21^{**}$	$21,23 \pm 16,16^{**}$
vWF:Ag (%)	$168,03 \pm 57,59$	$148,27 \pm 39,15$	$156,58 \pm 48,93$
cGA (ng/ml)	$75,85 \pm 17,30$	$136,04 \pm 162,71$	$148,16 \pm 166,34^{**}$
BNP (pg/ml)	$15,89 \pm 9,24$	$29,80 \pm 32,30^*$	$43,49 \pm 69,41^{**}$
* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ a kontrollhoz képest. BH ₄ : tetrahydrobiopterin, BNP: B-típusú nátriuretikus peptid, cGA: chromogranin A, CRP: C-reaktív protein, HTDD-: hypertóniás bal kamra diastolés dysfunctio nélkül, HTDD+: hypertóniás bal kamra diastolés dysfunctióval, IL-6: interleukin-6, PAI-I: plasminogen aktivátor inhibitor-I, PK: protein karboniláció, TNF- α : tumor necrosis factor- α , vWF:Ag: von Willebrand faktor antigén			

4.10.2.1. Oxidatív stresszt jellemző paraméterek

A protein karboniláció (PK) ($p < 0,05$ mindkét hypertóniás betegcsoportra vonatkozóan) és a plasma BH₄ szintek ($p < 0,01$ mindkét hypertóniás betegcsoportra vonatkozóan) emelkedtek mindkét betegcsoportban. A plasma teljes biopterin szint (BH₄ + BH₂ + biopterin) a HTDD+ csoportban magasabb volt ($p < 0,05$).

4.10.2.2. Gyulladásos paraméterek

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

4.10.2.3. Coagulációs paraméterek

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

4.10.2.4. Neuroendocrin aktivációs paraméterek

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.

4.10.3. Echocardiographiás eredmények

A hagyományos echocardiographiás adatokat és a szöveti Dopplerrel mért myocardialis deformációs paramétereket a 19. táblázat mutatja be.

4.10.3.1. 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.

4.10.3.2. 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 = diastolic left ventricular internal dimension; LVIDs: systolés bal kamrai belső átmérő = systolic left ventricular internal dimension), EF Simpson[EF(S)], verőtér fogat (SV=stroke volume), bal kamrai kiáramlási pálya sebesség-idő integrál (LVOT-VTI = left ventricular outflow tract velocity time integral), 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 ejectiók 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 systolés bal kamrai 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 contractiók 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 (19. táblázat).

19. táblázat. Hagyományos echocardiographiás adatok és szöveti dopplerrel mért myocardiális deformációs paraméterek.

Paraméter	Kontroll (n = 18)	HTDD- (n = 38)	HTDD+ (n = 56)
M-mód EF (%)	65,9 ± 8,0	66,2 ± 6,0	68,7 ± 8,2
EF Simpson (%)	67,6 ± 5,6	66,5 ± 4,8	64,5 ± 7,0
Verővolumen (ml)	71,40 ± 2	68,80 ± 17,90	63,70 ± 18,80
ESV (ml)	34,80 ± 12,40	34,70 ± 12,00	36,90 ± 14,60
EDV (ml)	106,20 ± 30,20	103,60 ± 28,20	101,70 ± 27,30
LVOT-VTI (cm)	23,75 ± 3,98	23,55 ± 2,91	23,55 ± 4,88
Mitralis annulus M-mód kitérés (mm)	15,30 ± 2,30	15,05 ± 2,26	15,00 ± 2,11
Mitralis annulus systolés csúcssebesség (cm/s)	8,44 ± 1,04	7,96 ± 1,06	8,12 ± 1,40
LVM (g)	166,20 ± 38,00	196,90 ± 77,60	226,40 ± 66,20 ^{***,#}
LVM/BSA (g/m ²)	91,60 ± 14,90	106,56 ± 35,90*	122,70 ± 31,00 ^{***,#}
LVM/BMI (g x m ² /kg)	6,78 ± 1,28	7,26 ± 2,61	8,25 ± 2,29 ^{**}
LAV (ml)	59,30 ± 18,20	63,50 ± 21,20	65,00 ± 21,00
LAV/BSA (g/m ²)	32,70 ± 8,50	33,70 ± 9,50	35,50 ± 10,40
LAV/BMI (ml x m ² /kg)	2,45 ± 0,79	2,32 ± 0,69	2,41 ± 0,83
Isovolumetriás sebesség (cm/s)	7,59 ± 1,46	6,58 ± 1,09	6,82 ± 1,82
Isovolumetriás gyorsulás (m/s ²)	1,91 ± 0,30	1,75 ± 0,27	1,83 ± 0,66
Átlagos maximális longitudinalis bal kamrai systolés S (%)	-16,5 ± 3,0	-14,7 ± 2,7*	-14,5 ± 2,0*
Átlagos maximális longitudinalis bal kamrai systolés SR (1/s)	-0,90 ± 0,14	-0,76 ± 0,16 ^{**}	-0,81 ± 0,12 ^{**,#}
Átlagos maximális longitudinalis bal kamrai kora diastolés SR (1/s)	1,12 ± 0,22	0,97 ± 0,20 ^{*,##}	0,84 ± 0,16 ^{**}
Átlagos pitvari contractió periódus SR (1/s)	-2,89 ± 0,65	-2,40 ± 0,59*	-2,45 ± 0,54*
Átlagos pitvari reservoir periódus SR (1/s)	1,95 ± 0,39	1,53 ± 0,42 ^{**}	1,55 ± 0,35 ^{**}

*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001 a kontrollhoz képest, #p < 0,05, ##p < 0,01 a HTDD- csoporthoz képest. BMI: testtömegindex (body mass index), BSA: testfelszín (body surface area), EDV: végdiastolés volumen (end diastolic volume), EF: ejekciós frakció, ESV: végsystolés volumen (end systolic volume), HTDD-: hypertóniás bal kamra diastolés dysfunctio nélkül, HTDD+: hypertóniás bal kamra diastolés dysfunctióval, LAV: bal pitvari volumen (left atrial volume), LVM: bal kamrai izomtömeg (left ventricular mass), LVOT-VTI: bal kamrai kiáramlási pálya sebesség-idő integrál (left ventricular outflow tract velocity time integral), S: strain. SR: strain rate

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 (20. táblázat) (125).

20. táblázat. Radialis falvastagodás és speckle tracking echocardiographiával mért myocardiális deformációs paraméterek.

Paraméter	Kontroll (n = 18)	HTDD- (n = 38)	HTDD+ (n = 56)
Globális maximális bal kamrai longitudinális systolés S (%)	$-17,3 \pm 2,2$	$-15,7 \pm 1,8^*$	$-15,4 \pm 1,9^{**}$
Globális maximális bal kamrai longitudinális systolés S/BMI (m^2/kg)	$-0,72 \pm 0,14$	$-0,59 \pm 0,14^{**}$	$-0,55 \pm 0,10^{***}$
Átlagos maximális bal kamrai circumferencialis systolés S (%)	$-20,3 \pm 3,2$	$-21,1 \pm 4,2$	$-20,4 \pm 4,1$
Átlagos maximális bal kamrai radialis systolés S (%)	$29,0 \pm 3,3$	$28,5 \pm 5,9$	$27,1 \pm 5,4$
Radialis falvastagodás (mm)	$9,8 \pm 1,9$	$10,0 \pm 1,9$	$10,8 \pm 1,9$
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ a kontrollhoz képest. BMI: testtömegindex (body mass index), HTDD-: hypertóniás bal kamra diastolés dysfunctio nélkül, HTDD+: hypertóniás bal kamra diastolés dysfunctióval, S: strain			

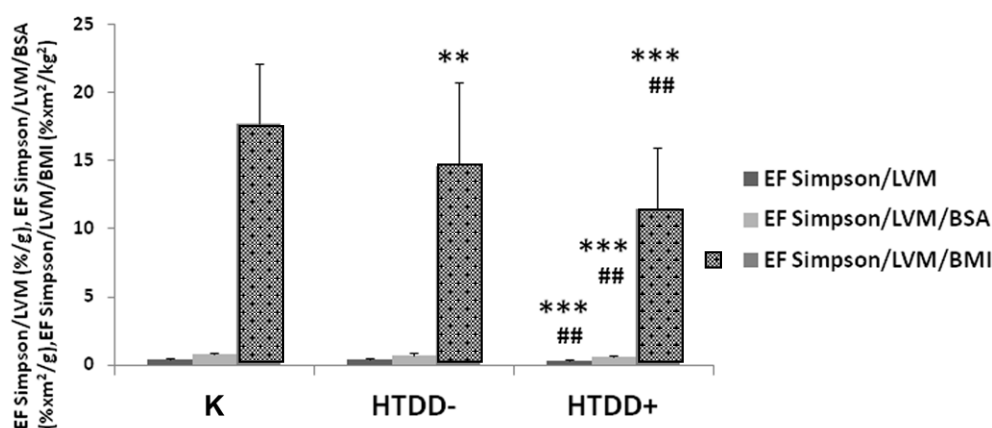
4.10.3.3. Bal pitvari, bal kamrai volumen és bal kamrai izomtömeg

A bal pitvari volumen (LAV = left atrial volume), a testfelszínre vonatkoztatott LAV (LAV/BSA), illetve a BMI-re normalizált LAV (LAV/BMI) tekintetében nem találtunk a csoportok között különbséget (19. táblázat) (125).

Nem volt különbség a bal kamrai volumenértékek (ESV=bal kamrai végsystolés volumen=left ventricular end systolic volume, EDV= bal kamrai végdiastolés volumen=left ventricular end diastolic volume) tekintetében sem (19. táblázat).

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 (19. táblázat).

A Simpson módszerrel mért ejeciós frakcióval [EF(S)] szemben az LVM-re, illetve az LVM-re és BSA-ra normalizált ejeciós 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 (43. ábra). Az LVM testmagasság^{2,7}-re ajánlott (155) normalizálásakor hasonló eredményeket kaptunk, mint az LVM BSA-ra normalizálása során.



43. ábra: Bal kamra systolés funkciót jellemző, különböző paraméterekre normalizált EF Simpson eredmények összehasonlítása a vizsgált csoportokban. * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ a kontrollhoz képest, # $p<0,05$, ## $p<0,01$, ### $p<0,001$ a HTDD- csoporthoz képest. BMI: testtömegindex (body mass index), BSA: testfelszín (body surface area), EF(S): Simpson módszerrel mért ejeciós frakció, HTDD-: hypertóniás bal kamra diastolés dysfunctio nélkül, HTDD+: hypertóniás bal kamra diastolés dysfunctióval, LVM: bal kamrai izomtömeg (left ventricular mass), K: kontroll

A hypertóniás betegcsoportot bal kamra hypertrophia (LVH=left ventricular hypertrophy) 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 (133). 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 (21. táblázat).

21. táblázat: A myocardialis deformációs paraméterek és az EF(S)/LVM/BMI kapcsolata a bal kamra hypertrophiával.

Paraméter	Kontroll	HT LVH-	HT LVH+	HT LVH+		
				HT enyhe LVH	HT közepes LVH	HT súlyos LVH
	(n = 18)	(n = 34)	(n = 60)	(n = 23)	(n = 15)	(n = 22)
GLS (%)	$-17,3 \pm 2,2$	$-15,5 \pm 1,8^*$	$-15,4 \pm 1,9^*$	$-15,5 \pm 1,9$	$-15,3 \pm 1,9$	$-15,1 \pm 2,0^*$
GLS/BMI (m^2/kg)	$-0,72 \pm 0,14$	$-0,59 \pm 0,13^{**}$	$-0,55 \pm 0,12^{***}$	$-0,52 \pm 0,11^{***}$	$-0,54 \pm 0,08^{**}$	$-0,56 \pm 0,15^{**}$
Circumferencialis S (%)	$-20,3 \pm 3,2$	$-20,9 \pm 4,0$	$-20,5 \pm 4,4$	$-19,8 \pm 4,0$	$-22,4 \pm 3,8$	$-19,4 \pm 4,5$
Radialis S (%)	$29,0 \pm 3,3$	$27,5 \pm 5,3$	$28,0 \pm 5,9$	$27,3 \pm 5,7$	$28,5 \pm 4,8$	$27,0 \pm 6,5$
EF(S)/LVM/BMI (m^2/kg^2)	$17,65 \pm 4,34$	$16,65 \pm 5,11$	$10,54 \pm 3,57^{***,###}$	$12,23 \pm 3,76^{*,##}$	$11,26 \pm 3,54^{*,##}$	$8,70 \pm 3,72^{***,###,§}$
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ a kontrollhoz képest, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ a HT LVH- csoporthoz képest, § $p < 0,05$ a HT enyhe LVH alcsoporthoz képest. BMI: testtömegindex (body mass index), circumferencialis strain: átlagos maximális circumferencialis bal kamrai systolés strain, EF(S): Simpson módszerrel mért ejectió frakció, GLS: globális bal kamrai longitudinális strain (global left ventricular longitudinal strain), HT: hypertónia, LVH: bal kamra hypertrophia (left ventricular hypertrophy), LVM: bal kamrai izomtömeg (left ventricular mass), radialis strain: átlagos maximális radialis bal kamrai systolés strain, S: strain						

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

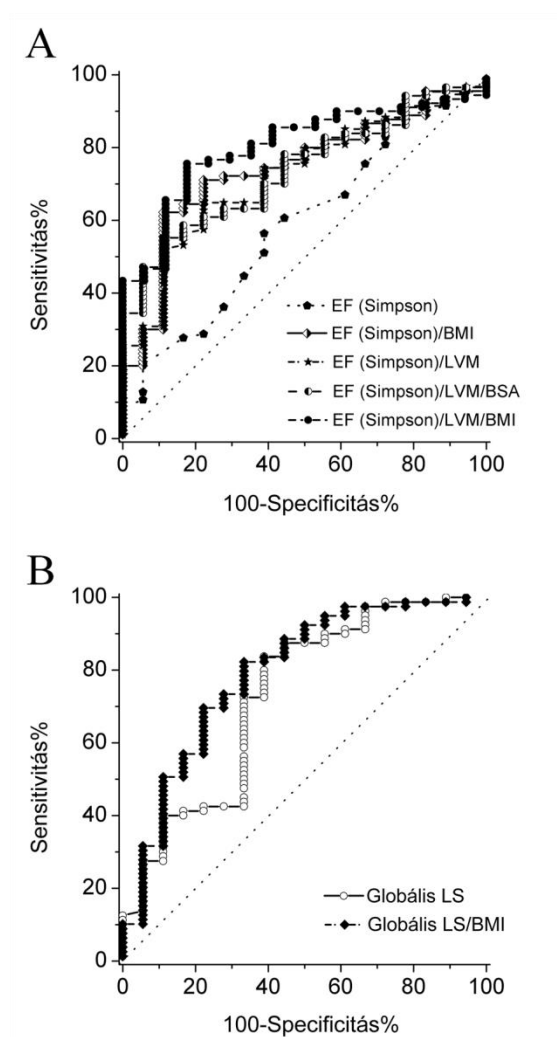
(1,02–11,5), $p < 0,05$] és a bal kamra diastolés dysfunctio [OR (95% CI) 4,29 (1,42–13,0), $p < 0,05$] bizonyult az EF(S)/LVM/BMI-vel kifejezett bal kamra systolés dysfunctio független prediktorának. A hypertóniás betegekben a bal kamra diastolés dysfunctio lett a GLS/BMI-vel kifejezett bal kamra systolés dysfunctio független prediktora [OR (95% CI) 3,26 (1,09–9,1), $p < 0,05$].

4.10.3.4. Az enyhe bal kamra systolés dysfunctio kimutatására alkalmas legjobb rutin echocardiographiás paraméter

A 44. ábra A része az LVM-re, BMI-re és/vagy BSA-ra normalizált EF(S) ROC görbéit mutatja [EF(S)/LVM, EF(S)/BMI, EF(S)/LVM/BSA, EF(S)/LVM/BMI], melyek a kontrollhoz képest vagy a HTDD+ csoportban vagy mindkét hypertóniás betegcsoportban csökkentek. 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 = area under curve: 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 $> -16,4\%$) (44. ábra B rész).

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.

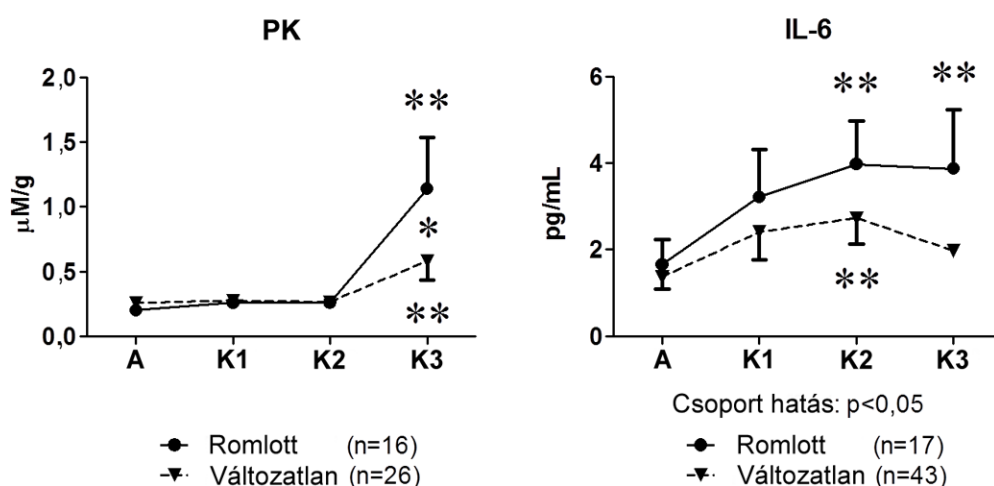


44. ábra. LVM-re, BMI-re és BSA-ra normalizált EF(S) ROC görbék és GLS, valamint BMI-re normalizált GLS ROC görbék. A: Az EF(S) és a különböző paraméterekre normalizált EF(S) paraméterek közül az EF(S)/LVM/BMI bizonyult a bal kamra systolés dysfunctiót legjobban jelző paraméternek. B: a GLS és a GLS/BMI ROC görbéi alapján a GLS/BMI jobban jelzi a bal kamra systolés dysfunctiót, mint a GLS. BMI: testtömegindex (body mass index), BSA: testfelszín (body surface area), EF: ejectiósi frakció, LS: longitudinális strain, LVM: bal kamrai izomtömeg (left ventricular mass)

4.10.3.5. 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 (136) 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) (45. ábra). Az egyéb biokémiai paraméterek tekintetében nem mutattunk ki különbséget az utánkövetés során a változatlan és a romló bal kamra diastolés funkciójú betegek között.

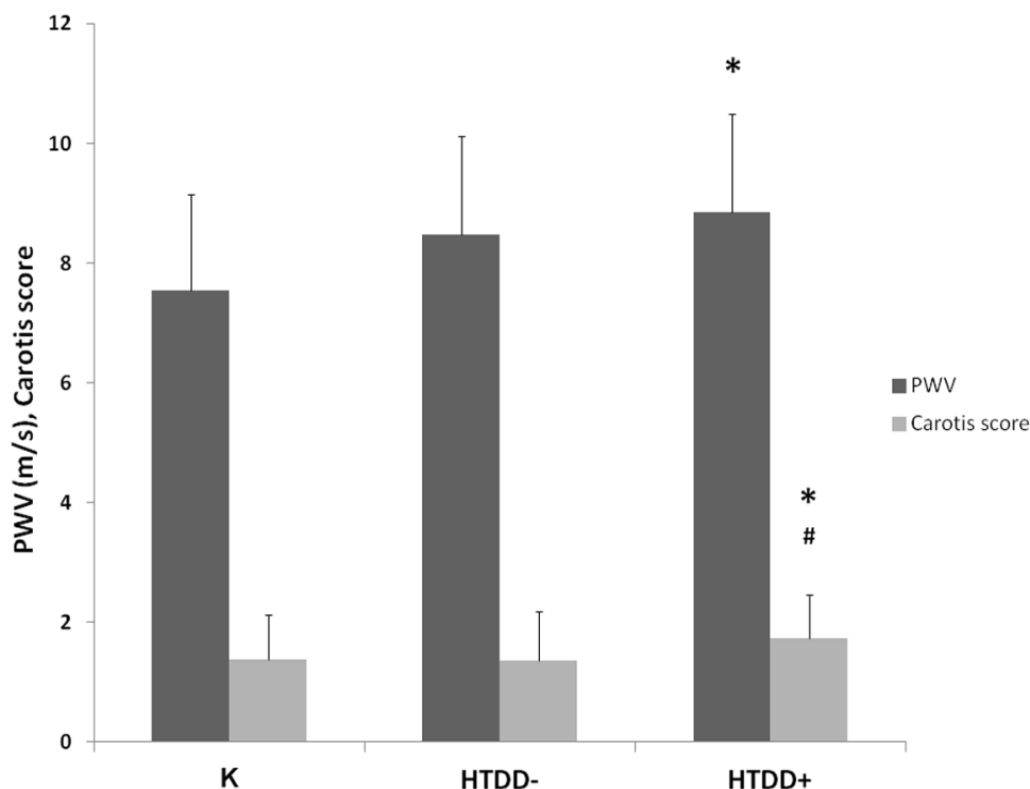


45. ábra. A PK és az IL-6 szintek összehasonlítása az utánkövetés során azokban a betegekben, akiknél a bal kamra diastolés funkció változatlan maradt vagy romlott. Az ábra csak olyan betegek adatait tartalmazza, akiknél a vizsgált paramétert az utánkövetés alatt legalább háromszor mértük. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. A: alap (első) vizsgálat, IL-6: interleukin-6, K1: első követés, K2: második követés, K3: harmadik követés, PK: protein karboniláció

4.10.4. 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 (46. ábra). 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 (46. ábra).



46. ábra. PWV és carotis score értékek a vizsgálati csoportokban. * $p < 0,05$ a kontrollhoz képest, # $p < 0,05$ a HTDD- csoporthoz képest. HTDD-: hypertóniás bal kamra diastolés dysfunctio nélkül, HTDD+: hypertóniás bal kamra diastolés dysfunctióval, K: kontroll, PWV: pulzushullám terjedési sebesség = pulse wave velocity

4.10.5. Releváns korrelációk a vizsgált paraméterek között

A 22. táblázat tartalmazza a legfontosabb korrelációkat. A BH_4 és a PAI-I szintek inverz korrelációt mutattak a longitudinális bal kamra systolés és kora diastolés myocardiális deformációs paraméterek abszolút értékeivel. A $TNF-\alpha$ és az IL-6 szintek szintén inverz korrelációban álltak a longitudinális bal kamra systolés myocardiális deformációs

paraméterek abszolút értékeivel. Az IL-6 szintek inverz korrelációt mutattak a longitudinális 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 (98) - 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 ejectiós 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.

22. táblázat. Releváns korrelációk a vizsgált paraméterek között.

Korrelációk a paraméterek között	P	r
BH ₄ és átlagos maximális longitudinalis bal kamrai S	0,020	0,251
átlagos maximális longitudinalis bal kamrai systolés SR	0,002	0,329
átlagos maximális longitudinalis bal kamrai kora diastolés SR	0,008	-0,285
PAI-I és átlagos maximális longitudinalis bal kamrai S	0,014	0,232
átlagos maximális longitudinalis bal kamrai kora diastolés SR	0,009	-0,246
IL-6 és átlagos maximális longitudinalis bal kamrai S	0,008	0,249
átlagos maximális longitudinalis bal kamrai kora diastolés SR	0,009	-0,285
TNF- α és átlagos maximális longitudinalis bal kamrai S	0,025	0,213
cGA és (P hullám-bal pitvari contractio)-(P hullám-jobb pitvari contractio)	0,026	0,220
carotis score	0,018	0,254
BNP és átlagos maximális pitvari contractiós periódus SR	0,004	0,274
átlagos maximális bal pitvari reservoir periódus S	0,016	-0,230
átlagos maximális bal pitvari reservoir periódus SR	0,004	-0,272
átlagos maximális mitralis annulus M-mód kitérés	0,036	-0,210
átlagos maximális mitralis annulus systolés sebesség	< 0,001	-0,352
átlagos E'	0,001	-0,301
átlagos E/E'	0,022	0,218
LVM/BSA	0,028	0,257
EF(S)/LVM	0,030	-0,207
EF(S)/LVM/BSA	0,013	-0,243
LAV	0,001	0,309
LAV/BSA	< 0,001	0,350
PWV és BNP	0,035	0,239
LVM	0,041	0,230
EF(S)	0,009	-0,294
ESV	0,010	0,293
átlagos maximális longitudinalis bal kamrai S	< 0,001	0,535
átlagos maximális longitudinalis bal kamrai systolés SR	< 0,001	0,510
átlagos maximális longitudinalis bal kamrai kora diastolés SR	< 0,001	-0,496
átlagos maximális pitvari reservoir periódus S	0,012	-0,282
átlagos maximális pitvari reservoir periódus SR	< 0,001	-0,389
BH ₄ : tetrahydrobiopterin, BNP: B-típusú natriureticus peptid, BSA: testfelszín (body surface area), cGA: chromogranin A, E: transmitralis áramlás maximális kora diastolés telődési sebesség, E': mitralis annulus maximális kora diastolés telődési sebesség, EF: ejectiós frakció, EF(S): Simpson módszerrel mért ejectiós frakció, ESV: végsystolés volumen (end systolic volume), IL-6: interleukin-6, LA: bal pitvar (left atrium), LAV: bal pitvari volumen (left atrial volume), LVM: bal kamrai izomtömeg (left ventricular mass), PAI-I: plasminogén aktivátor inhibitor-I, PWV: pulzushullám terjedési sebesség (pulse wave velocity), S: strain, SR: strain rate, TNF- α : tumor necrosis factor- α		

4.10.6. A vizsgált individuális genetikai polymorphismusok kapcsolata a hypertóniával és a bal kamra diastolés dysfunctióval

4.10.6.1. MAF eloszlás

Vizsgálataink (124) 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 (23. táblázat).

23. táblázat. Az individuális SNP-k minor allél frekvenciái.

Gén	SNP	Referencia MAF	Kontroll MAF	HTDD- MAF	HTDD+ MAF	p	HW p
GTPCH	rs841	0,23	0,13	0,11	0,16	0,580	0,702
GTPCH	rs8007267	0,48	0,13	0,12	0,14	0,907	0,927
GTPCH	rs3783641	0,25	0,16	0,14	0,15	0,939	0,914
GTPCH	rs10483639	0,23	0,13	0,11	0,16	0,580	0,702
eNOS	rs1799983	0,34	0,19	0,27	0,29	0,485	0,727
MnSOD	rs4880	0,46	0,69	0,57	0,50	0,161	0,792
GTPCH: guanozin trifoszfát cyclohydrolase, HTDD-: hypertóniás bal kamra diastolés dysfunctio nélkül, HTDD+: hypertóniás bal kamra diastolés dysfunctióval, HW p: p érték, mely azt jelzi, hogy a különböző SNP-k MAF-jai szignifikánsan eltérnek-e a Hardy-Weinberg egyensúlytól, MAF: minor allél frekvencia, MnSOD: mangán superoxid dismutase, referencia MAF: az általános kaukázusi populációra vonatkozó, a legfrissebb HapMap adatbázisban közölt minor allél frekvenciák, NOS: nitrogén monoxid synthase, SNP: single nucleotid polymorphismus							

4.10.6.2. 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 Doebling és munkacsoportja által publikált adatoknak (156) és a HapMap adatbázisnak megfelelően.

4.10.6.3. Az oxidatív stresszel és BH₄ metabolizmussal összefüggésben lévő SNP-k kombinált hatása a hypertoniára 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 hypertoniával 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 különböző csoportok genetikai pontszámait a 24. táblázat mutatja

24. táblázat: A különböző csoportok genetikai pontszámai.

Genetikai pontszám	Kontroll (n = 16)	HTDD- (n = 37)	HTDD+ (n = 54)
0	3	3	8
1	8	18	11
Oxidatív stressz szempontjából alacsony rizikó	11/16 (68,7%)	21/37 (56,8%)	19/54 (35,2%)
2	3	8	21
3	2	5	7
4	0	3	7
5	0	0	0
Oxidatív stressz szempontjából magas rizikó	5/16 (31,3%)	16/37 (43,2%)	35/54 (64,8%)
HTDD-: hypertoniás bal kamra diastolés dysfunctio nélkül, HTDD+: hypertoniás bal kamra diastolés dysfunctióval			

A hypertonia 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 predisposíciót 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 hypertoniára csak trendszerű volt (25. táblázat).

25. táblázat. Az oxidatív stressz genetikai kockázatának kapcsolata a bal kamra diastolés dysfunctióval.

Betegcsoport	Alacsony rizikó (%)	Magas rizikó (%)	OR (95% CI)	p	Illesztett OR (95% CI)*	p
Kontroll (n = 16)	11 (68,7)	5 (31,3)			1	
HTDD- (n = 37)	21 (56,8)	16 (43,2)	1,68 (0,48-5,80)	0,544	1,66 (0,38-7,16)	0,498
HTDD+ (n = 54)	19 (35,2)	35 (64,8)	4,05 (1,23-13,40)	0,023	4,79 (1,12-20,54)	0,035

CI: konfidencia intervallum, HTDD-: hypertoniás bal kamra diastolés dysfunctio nélkül, HTDD+: hypertoniás bal kamra diastolés dysfunctióval, OR: esélyhányados (odds ratio), vastagon szedett p érték: szignifikáns különbség, *életkorra, nemre, dohányzási státuszra, obesitasra, HDL és LDL koleszterin szintre és a GFR-re történt illesztés után

4.11. A reszinkronizációs therápiára történő jobb betegkiválasztást elősegítő új EKG módszereink

4.11.1. Új EKG dyssynchronia kritériumok a CRT-re történő betegkiválasztás javítására

4.11.1.1. A betegcsoportok jellemzői

Az LBBB és NICD alcsoportok között nem volt szignifikáns különbség korban, aetiologiában, 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 (26. táblázat) (143).

26. táblázat. A legfontosabb betegcsoport jellemzők.

Jellemzők	Összes beteg n=124	LBBB alcsoport n=70	NICD alcsoport n=43
Kor (év)	67.72±9.16	68.6±9.5	66.9±7.9
Nem (nő/férfi)	26/98	22/48	4/39 [†]
Aetiologia (ICM/NICM)	58/66	30/40	21/22
QRS szélesség (ms)	166.15±25.63	171±23.45	162.2±24.97 [‡]
LV ejectiós frakció (%)	27.1±6.6	27.6±6.9	26.4±6.1
Alapritmus			
sinus ritmus	97(78%)	60(86%)	33(77%)
pitvarfibrillatio	25(20%)	9(13%)	9(21%)
pitvari tachycardia	2(2%)	1(1%)	1(2%)

ICM=ischemiás cardiomyopathia, LBBB=bal Tawara szár block, LV=bal kamra, NICD=nonspecifikus intraventricularis vezetési zavar, NICM=nonischemiás cardiomyopathia. A szignifikáns különbségeket félkövér számokkal jelöltük. [†] $p=0.01$ vs. LBBB subgroup, [‡] $p=0.0617$ vs LBBB subgroup

4.11.1.2. 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 utánekvetés 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 (27. táblázat). Az intra+interDC+TC jobb TA-a az NICD alcsoportban elért jobb TA 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 (27. táblázat).

27. táblázat. Az intra+interDC TC-vel együtt történő alkalmazásának és a csak TC alkalmazásának teszt pontossága az összes betegben és az alcsoportokban.

Kritériumok	Klinikai responder status helyes dg (%)		
	Összes beteg n=124	LBBB alcsoport n=70/124(56%)	NICD alcsoport n=43/124(35%)
Intra+interDC+TC	100/124(81)^{†††}	54/70(77)	36/43(84)[†]
TC	89/124(72)	56/70(80)	29/43(67)

dg=diagnózis, intra+interDC=intraventricularis és interventricular dyssynchronia kritériumok, LBBB=bal Tawara szár block, NICD=nonspecifikus intraventricularis vezetési zavar, TC=hagyományos kritériumok. A szignifikáns különbségeket félkövér számokkal jelöltük.
[†] p<0,05, ^{††} p<0,01, ^{†††} p<0,001 a csak TC alkalmazásához képest

4.11.1.3. Sensitivitás, specificitás és prediktív értékek

A 28. táblázat a különböző módszerekkel felállított ED+ diagnózis sensitivitását, specificitását és prediktív értékeit mutatja. 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!

28. táblázat. Az elektronikus dyssynchronia jelen van (ED+) diagnózis sensitivitása, specificitása és prediktív értékei az intra+interDC+TC és a csak TC alkalmazása esetén az összes betegben és az alcsoportokban.

Kritérium-alcsoport	Sens.(%)	Spec.(%)	PPV(%)	NPV(%)
Intra+interDC+TC összes beteg	95,7	35,9	77,9	77,8
TC összes beteg	100	0	71,8	0
Intra+interDC+TC LBBB	100	14,3	82,4	100
TC LBBB	100	0	80	0
Intra+interDC+TC NICD	100	50	80,6	100
TC NICD	100	0	67,4	0

Intra+interDC=intraventricularis és interventricularis dyssynchronia kritériumok, LBBB=bal Tawara szár block, NICD=nonspecifikus intraventricularis vezetési zavar, NPV=negatív prediktív érték, PPV=pozitív prediktív érték, Sens.=sensitivitás, Spec.=specificitás, TC=tradicionális kritériumok. A TC-ok sensitivitása mindig 100%, specificitása és NPV-e mindig 0% volt, mert a betegek CRT-re történő kiválasztása a TC-ok alapján történt.

4.11.2. Új EKG kritérium a legkésőbb aktiválódó LV terület lokalizációjának becslésére

Az 29. táblázat mutatja a legfontosabb betegcsoport jellemzőket. 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 (84 és közlésre beküldött, elbírálás alatt lévő közlemény).

29. táblázat. A legfontosabb betegcsoport jellemzők

Jellemzők	LBBB csoport n=88	NICD csoport n=57
Kor (év)	70,1±10,3	65,1±12*
Nem (nő/férfi)	30/58	18/39
Aetiologia (ICM/NICM)	53/35	38/19
QRS szélesség (ms)	165,7±22,7	141,9±25,8**
LV ejektiós frakció (%)	33,9±12	32±14.1
Alapritmus		
sinus ritmus	77(88%)	46(80,7%)
pitvarfibrillatio	10(11%)	10(17,5%)
pitvari tachycardia	1(1%)	1(1,8%)

ICM=ischemiás cardiomyopathia, LBBB=bal Tawara szár block, LV=bal kamra, NICD=nonspecifikus intraventricularis vezetési zavar, NICM=nonischemiás cardiomyopathia. A szignifikáns különbségeket félkövér számokkal jelöltük.

* p=0.0102 vs. LBBB csoport, ** p<0.0001 vs. LBBB csoport

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±8,61° volt az NICD-1 alcsoportban, -107,9±9,69° az NICD-2 alcsoportban) (30. táblázat). Az átlagos frontális síkú secundaer ST vektor iránya az LBBB alcsoportban szintén szignifikánsan (p<0,001) különbözött az NICD-2 alcsoportétól (165,61±46,05° vs. -107,9±9,69°), de nem különbözött szignifikánsan az NICD-1 alcsoportétól (165,61±46,05° vs. 98,5±8,61°) (30. táblázat). Az átlagos horizontális síkú eredő secundaer ST vektor vonatkozásában csak az LBBB csoport és az NICD-1 alcsoport között volt szignifikáns különbség (88,7±1,36° vs. 66,5±8,21°, 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 (30. táblázat).

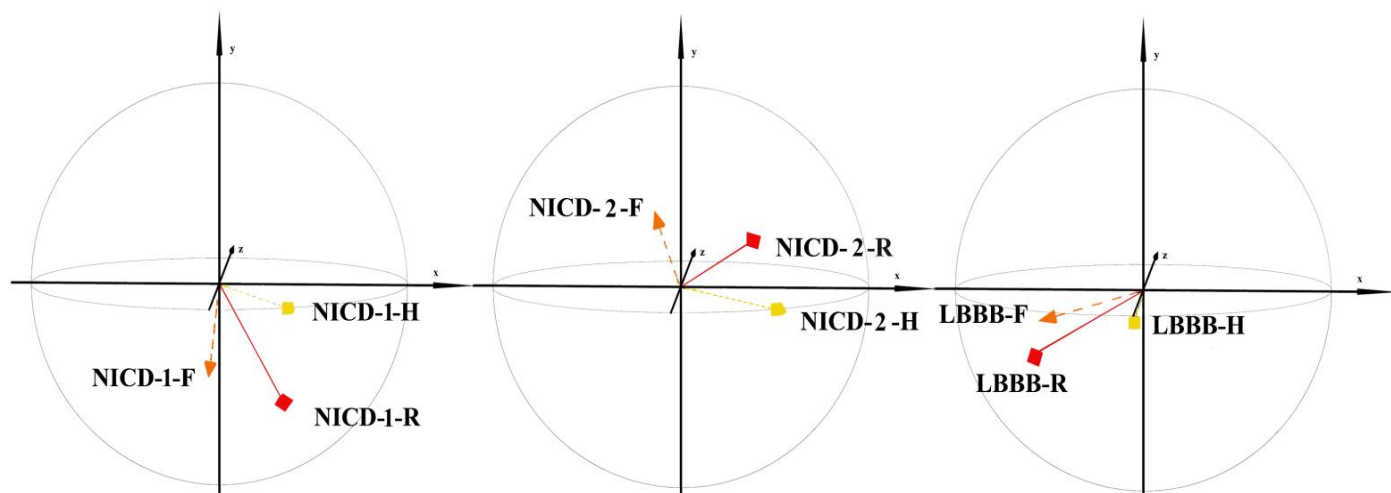
30. táblázat. A betegcsoportok frontális, horizontális síkú és térbeli eredő secundaer ST vektorainak koordinátái.

a vektor neve	LBBB csoport (n=88)	NICD-1 alcsoport (n=35)	NICD-2 alcsoport (n=22)
átlagos frontális síkú eredő secundaer ST vektor			
irány ($^\circ$)	$165,61 \pm 46,05^\circ$ ***	$98,5 \pm 8,61^\circ$ ***	$-107,9 \pm 9,69^\circ$
nagyság (mV)	$0,25 \pm 0,018$	$0,2 \pm 0,023$	$0,17 \pm 0,026$
átlagos horizontális síkú eredő secundaer ST vektor			
irány ($^\circ$)	$88,7 \pm 1,36^\circ$ **	$66,5 \pm 8,21^\circ$	$57,9 \pm 16,39^\circ$
nagyság (mV)	$0,63 \pm 0,053$	$0,46 \pm 0,085$	$0,47 \pm 0,092$
térbeli eredő secundaer ST vektor koordináták			
x tengely (mV)	-0,228	0,154	0,198
y tengely (mV)	-0,062	-0,198	0,162
z tengely (mV)	0,63	0,422	0,398

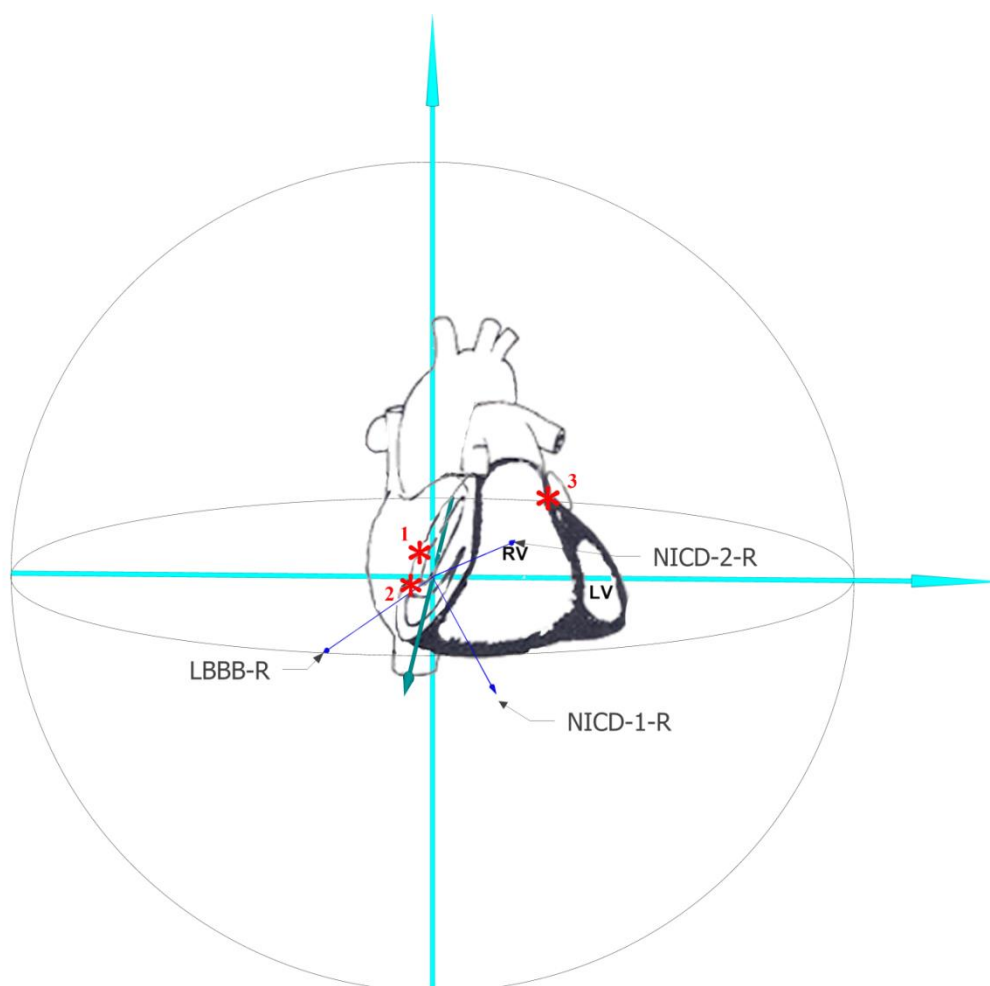
Az átlagos frontális és horizontális síkú eredő secundaer ST vektorok irányát és nagyságát átlag+SEM értékekkel fejezzük ki.

*** $p < 0.001$ az NICD-2 alcsoporthoz képest az átlagos frontális síkú eredő secundaer ST vektor adatokra vonatkozóan, ** $p < 0.01$ az NICD-1 alcsoporthoz képest az átlagos horizontális síkú eredő secundaer ST vektor adatokra vonatkozóan.

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 (47. ábra, 30. táblázat). 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 (48. ábra). 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.



47. ábra. Az egyes betegcsoportok átlagos eredő frontális (F), horizontális (H) síkú és térbeli (R) secundaer ST vektorai. A vektorok koordinátái a 27. táblázatban láthatóak.



48. ábra. Az egyes betegcsoportok legkésőbb aktiválódó LV régióinak becsült közelítő helyét piros csillagokkal jelöltük. Az 1-es, 2-es, 3-as piros számokkal jelölt piros csillagok az NICD-1, NICD-2, LBBB csoportok legkésőbb aktiválódó LV régióit jelzik. NICD-1-R, NICD-2-R, LBBB-R=eredő térbeli ST vektorok az NICD-1, NICD-2, LBBB betegcsoportokban. x, y, z =a 3D koordináta rendszer tengelyei, LV=bal kamra, RV=jobb kamra. A további magyarázatot ld. a szövegben.

5. Megbeszélés

5.1. Antioxidánsok szerepe az AM toxicitás és az AM sejtes immunválaszt csökkentő hatásának kivédésében és az AM antiarrhythmias hatásának esetleges fokozásában

5.1.1. Az AM sejtes immunválaszt csökkentő hatásának lehetséges pathomechanizmusa

Az AM sejtes immunválaszt csökkentő hatása ismert (157), ennek hátterében a gyógyszer phospholipase gátló vagy oxidatív stresszt indukáló hatása állhat. Vizsgálatunkkal (100) igazoltuk, hogy az AM kezelés, miközben oxidatív stresszt indukál (amit a fokozott májhomogenizátum konjugált dién koncentráció igazolt), jelentősen csökkentette a con A által indukált splenocita proliferációt a lektin mindhárom vizsgált koncentrációja mellett. Az AM-nal együtt adott mindkét strukturálisan különböző antioxidáns (E és S), miközben antioxidáns hatást fejtettek ki (csökkentették a májhomogenizátum konjugált dién koncentrációjának AM kezelés hatására létrejött emelkedését), meggátolta az AM kezelés con A által indukált splenocita blastos transformatiót csökkentő hatását és a splenocita proliferációt a kontroll értékhez közelre növelte. Tehát eredményeink támogatják azt a lehetőséget, hogy az AM által kiváltott oxidatív stressz szerepet játszhat az AM sejtes immunválaszt csökkentő hatásában. Ez nem meglepő, hiszen a prooxidáns-antioxidáns egyensúly az immunválasz fontos meghatározója, részben az immunsejtek jelátviteli mechanizmusának, gén expressziójának, apoptózisának szabályozásában, részben funkciójuk, integritásuk megőrzésében játszhat szerepet. Az immunrendszer sejtjei plasma membránjuk nagy szabad gyök reakciókra érzékeny többszörösen telítetlen zsírsav (PUFA) tartalma miatt különösen érzékenyek a prooxidáns-antioxidáns egyensúly megváltozására (158). Az aktívált macrophagok lymphocita proliferatio gátló hatásában részben reaktív oxigén intermedierek, mint a hidrogén peroxid (H_2O_2) részben a prostaglandin E_2 vesz részt (159, 160). A szabad gyök képződést indukáló vegyületek (pl.DDT, lindane, etanol) vagy szabad gyök képző rendszerek (pl. xantin/xantin oxidase) és oxidatív stresszel járó állapotok mint pl. a hyperlipidaemia, immunszuppresszív hatásúak, amelyet antioxidánsok (pl. aszkorbinsav, Sempervivum tectorum extractum, antioxidánsokat tartalmazó vörösbor) együttes adásával ki lehetett védeni (161-164). Az E immunfunkciót fokozó hatását is kimutatták mind állatkísérletekben mind humán vizsgálatokban (165-167). Az E kezelés fokozta a késői

típusú hypersensitivitási reakciót, a conA-ra létrejövő T-lymphocytá mitogén választ és a con A által stimulált IL-2 termelést (166). Lényegében idősebbekben az immunválaszt erősítő nutritionális beavatkozások többsége is antioxidáns természetű (158). Az E immunválaszt fokozó hatásának mechanizmusa a macrophagok hidrogén peroxid, prostaglandin E₂ termelésének csökkentése (az utóbbit cyclooxygenase gátló hatása révén csökkenti) és/vagy phospholipase A₂ gátló aktivitása lehet (168). Az AM sejtes immunválaszt csökkentő hatásának másik mechanizmusa phospholipase C gátló hatása lehet. Patkányokban az AM in vivo csökkentette a sejtes immunválaszt és in vitro a phytohaemagglutininre adott mitogén választ, valamint az izolált macrophagok Candida phagocytáló képességét. Mivel a lép proliferatív válaszát részlegesen vissza lehetett állítani a splenocyták ionomycinnel és phorbol myristat acetáttal történő stimulálásával, és az AM in vitro közvetlenül gátolta a phospholipase C-t, a szerzők azt a következtetést vonták le, hogy az AM kezelés a sejtes immunválaszt phospholipase C gátló hatása révén csökkenti (157).

5.1.2.-5.1.3. Vizsgálataink, amelyekkel igazoltuk, hogy az AM-nal együtt adott antioxidánsok nem csökkentik, sőt esetleg fokozzák, az AM antiarrhythmias és EP hatását

Korábbi vizsgálatainkkal (1) igazoltuk, hogy az AM kezelés hatására oxidatív stressz jön létre, amelynek lényeges szerepe lehet az AM toxicitás pathogenezisében, és azt is, hogy antioxidánsok (E, MTDQ-DS, CH 402) AM-nal történő együttes adásával az AM által okozott oxidatív stressz és az AM toxicitásban szerepet játszó lysosomal phospholipidosis legalább részlegesen kivédhető. Ezért ahhoz, hogy az antioxidánsokat biztonságosan együtt lehessen adni AM-nal az AM toxicitás csökkentése céljából, bizonyítani kellett, hogy az antioxidánsok kombinálása AM-nal nem rontja az AM EP és antiarrhythmias hatását. Ezt a kérdést két állatmodellen vizsgáltuk: 1) a patkány reperfüziós arrhythmia modellen, ahol LAD leköttetéssel, majd a leköttetés felengedésével kamrai tachyarrhythmiaakat (VT, VF) idéztünk elő, és nyitott mellkasú kutya tartós AF modellen, ahol a AF-t gyors jobb pitvari paceléssel indukáltuk, és jobb pitvari Y-incisio készítésével tartottuk fenn.

A patkány reperfüziós arrhythmia modellen végzett vizsgálattal (102) azt találtuk, hogy az AM-nal együtt adott két strukturálisan különböző antioxidáns az E és S nem gátolja az AM antiarrhythmias hatását, sőt az E együtt adása AM-nal talán fokozta is az AM antiarrhythmias hatását. Ismeretes, hogy ischaemiás-reperfüziós károsodásban és a reperfüziós arrhythmia előidézésében a szabad gyök reakciók fontos szerepet játszanak, és

hogy különböző, szerkezetileg teljesen eltérő antioxidánsokkal patkány reperfúziós
 arrhythmia modellben a kamrai tachyarrhythmia kivédhető vagy lényegesen csökkenthető
 (169-173). Ennek megfelelően mi is azt találtuk, hogy az E és S önmagában is védőhatást
 fejtett ki a reperfúziós arrhythmiaakkal szemben ebben a modellben. Ugyanakkor nemcsak az
 antioxidánsok, hanem az antiarrhythmias szerek is hatékonyaknak bizonyultak a reperfúziós
 arrhythmia kivédésében patkány reperfúziós arrhythmia modellen (174). Eredményeink ezt
 is alátámasztották, mert az AM kezelés önmagában is hatékony volt. A napraforgó olaj 68%
 linolsavat (18:2n-6) tartalmazott, amely az (n-6) zsírsav család [ahová az arachidonsav
 (20:4n-6) is tartozik] prekursora. Kimutatták, hogy az (n-6) többszörösen telítetlen
 zsírsavakban gazdag növényi olajok antiarrhythmias hatásúak patkány ischaemia-reperfúzió
 arrhythmia modellen és patkány myocita sejt kultúrában lysophosphatidylcholinnal vagy
 acylcarnitinnal indukált arrhythmia modellen (175-177). Ez magyarázza a napraforgó olaj
 mérsékelt antiarrhythmias hatását vizsgálatunkban. Az AM, AM+S, S kezelések ugyanolyan
 mértékben voltak hatásosak a patkány reperfúziós arrhythmia modellen vizsgálatunkban, bár
 az AM+S kezelés minden vizsgált paraméter tekintetében fokozottabb hatásra utaló tendenciát
 mutatott mint a csak AM vagy csak S kezelés, de a különbség nem volt szignifikáns. Mivel a
 napraforgó olaj kontroll csoport és az E-nal kezelt csoport között egy vizsgált paraméterben
 sem volt szignifikáns különbség, nem lehetett biztosan eldönteni, hogy az E kezelés kedvező
 hatásaiért az E vagy az oldószerként használt napraforgó olaj vagy mindkettő együtt felelős.
 Ezért bár az AM+E kezelés tovább csökkentette az MDVT+VF-et és tovább növelte a
 MDSR-t a csak AM, csak E kezeléshez és a napraforgó olaj kontroll csoporthoz képest,
 valamint tovább csökkentette az arrhythmia score-t az AM kezeléshez és a napraforgó olaj
 kontroll csoporthoz képest, nem állíthatjuk egyértelműen, hogy az E együtt adása AM-nal
 fokozta az AM antiarrhythmias hatását, mert nem tudjuk kizárni azt a lehetőséget, hogy csak a
 napraforgó olaj oldószer fokozta az AM antiarrhythmias hatását az AM+E csoportban, és az
 E-nak egyáltalán nem volt hatása. Az a tény azonban, hogy ebben a vizsgálatban a S, egy
 kémiai szerkezetét tekintve teljesen eltérő antioxidáns, is antiarrhythmias hatást fejtett ki, és
 hogy más kutatók (169-171, 173) is igazolták számos szerkezetileg egymástól teljesen
 különböző antioxidáns antiarrhythmias hatását patkány reperfúziós arrhythmia modellen,
 valószínűtlenné teszi, hogy az E együttes adása AM-nal egyáltalán nem járult volna hozzá az
 AM+E kezelés fokozott antiarrhythmias hatásához. Ezt támasztják alá az E antiarrhythmias
 hatását igazoló kísérletes vizsgálatok kutya és patkány ischaemia-reperfúziós arrhythmia
 modelleken (178-180). A fenti okokból a vizsgálat egyik lényeges korlátja, hogy az E
 oldószereként napraforgó olajat alkalmaztunk [sajnos csak a kísérlet befejezése után olvastuk

az (n-6) zsírsavak antiarrhythmias hatásáról beszámoló közleményeket], ezért a jövőben indokolt lenne a kísérlet megismétlése úgy, hogy az E-t antiarrhythmias hatással nem rendelkező pálmaolajban oldjuk, ami főként telített zsírsavakat és olajsavat tartalmaz.

A nyitott mellkasú kutya tartós AF modellen azt a meglepő eredményt kaptuk, hogy az AM kezelés önmagában nem volt hatékony a tartós AF kivédésében (és nem volt szignifikáns különbség a tartós AF indukálhatóságában az AM, S és kontroll csoportok között, tehát a csak S kezelés is önmagában hatástalan volt), az AM+S kezelés viszont szignifikánsan csökkentette a tartós AF indukálhatóságát a kontroll csoporthoz és a másik két kezelt csoporthoz képest (106). A preoperatív és postoperatív EP paraméterek tekintetében nem volt szignifikáns különbség az AM és az AM+S csoportok között, csak a $\Delta AFCL_m$ (=postoperatív mínusz preoperatív $AFCL_m$) volt szignifikánsan kisebb az AM+S csoportban mint az AM csoportban. A kontrollhoz képest mind az AM mind az AM+S kezelés megnyújtotta a preoperatív és postoperatív jobb pitvari ERP-t. A S önmagában nem fejtett ki számottevő EP hatást. A III-as Vaughan-Williams osztályba tartozó antiarrhythmias szerek, mint amilyen az AM, a AF-t úgy szüntetik meg, hogy a pitvari ERP-t oly mértékben megnyújtják, hogy a AF ingerelhetőségi rése ezáltal bezárul, és így a keringő ingerület elülső frontja az előző ingerület által refrakterré tett szövetbe akkor ér, amikor az még refrakter szakban van, tehát ingerelhetőségét még nem nyerte vissza (181-184). Az eredmények alapján arra lehetett következtetni, hogy az AM azért volt hatástalan a tartós AF meggátlásában ebben a modellben, mert a AF ingerelhetőségi részének szélességére ellenkező irányú hatásokat fejtett ki, és ezáltal nem tudta az ingerelhetőségi rést megfelelő mértékben csökkenteni illetve bezárni. Az AM kezelés mérsékelten megnyújtotta a postoperatív jobb pitvari ERP-t (ezáltal az ingerelhetőségi rést csökkentette) és a postoperatív $AFCL_m$ -t (ezáltal az ingerelhetőségi rést növelte). Az AM-nal együtt adott S viszont azért volt hatásos a tartós AF indukció kivédésében, mert a S megakadályozta a csak AM kezelés által létrehozott jelentős mértékű postoperatív $AFCL_m$ megnyúlást, ezáltal lehetővé téve, hogy a kezelés által az $AFCL_m$ -nál (154 ± 19 ms) nagyobb abszolút értékre megnyújtott jobb pitvari ERP (155 ± 13 ms) bezárja az ingerelhetőségi rést.

Az AM III-as osztályú hatásával nyújtotta meg a jobb pitvari ERP-t, az $AFCL_m$ megnyúlása az AM kezelés következtében az AM pitvari vezetési sebességet rontó hatásának tulajdonítható, amely az AM nátrium és calcium csatorna blockoló hatásának lehet a következménye. A S gátló hatásának mechanizmusa az AM kezelés hatására létrejövő postoperatív $AFCL_m$ megnyúlásra nem ismert. Mivel a S önmagában nem fejtett ki EP hatást, felmerül, hogy antioxidáns hatása révén valamilyen úton megakadályozza az AM pitvari

ingerületvezetést rontó hatását, ennek pontosabb mechanizmusa azonban még tisztázásra vár. A postoperatív AFCL_m preoperatív AFCL_m-hez képest minden csoportban létrejött bizonyos fokú megnyúlásban a jobb pitvari Y-incisio készítése is természetesen szerepet játszott, azáltal, hogy fix anatómiai barrier létrehozásával a reentry kör hosszát megnövelte, ugyanakkor az Y-incisio a jobb pitvari ERP-t, pitvari ingerületvezetési sebességet nem befolyásolta.

Valószínűtlen, hogy az AM nem elégséges dózisa állhat az AM kezelés hatástalanságának hátterében a nyitott mellkasú kutya tartós AF modellen, mert más szerzők szignifikáns antiarrhythmias és EP hatásokat írtak le hasonló AM dózist, hasonló ideig adagolva más kutya (185, 186) és nyúl (187) modelleken. A plasma és myocardialis AM és DEAM koncentrációk nem különböztek szignifikánsan a csak AM-nal és AM+S-nal kezelt csoportokban.

Eredményeink alátámasztották Mitchell és mtsai-nak (188) azt a megfigyelését, hogy a korai EP hatások a serum AM, a késői EP hatások a serum DEAM koncentrációval korrelálnak. Vizsgálatunkban is a késői hatásnak számító pitvari és kamrai ERP megnyúlás a plasma és myocardialis DEAM koncentrációkkal korrelált, az AM koncentrációkkal nem.

5.1.4. AM-nal kombinált S vagy E in vivo előkezelés hatása az AM kezelés által indukált lysosomal phospholipidosisra patkányokban

Eredményeink (110) igazolták, hogy két szerkezetileg egymástól eltérő antioxidáns, az E és a flavonoid antioxidáns S, miközben antioxidáns hatást fejtettek ki, amit a máj konjugált dién és TBARS koncentráció csökkentő hatásuk igazolt, csökkentették a plasma teljes phospholipid koncentrációt és az elektron mikroszkópos vizsgálat alapján a lysosomal phospholipidosist, amely nemcsak az AM kezelés markere, hanem az AM toxicitás egyik széles körben elfogadott lehetséges pathomechanizmusa is. A S együtt adása AM-nal csökkentette szignifikánsan a máj AM és nem szignifikánsan a máj DEAM koncentrációkat, míg az AM+E kezelés nem befolyásolta a máj AM és DEAM koncentrációt a csak AM kezeléssel összehasonlítva. A fenti eredmények alapján az a következtetés vonható le, hogy a S lysosomal phospholipidosist csökkentő hatásában mind antioxidáns mind a szöveti AM, DEAM koncentrációt csökkentő hatása szerepet játszhat, míg az E csak antioxidáns aktivitása útján csökkenti a lysosomal phospholipidosist. Tehát az antioxidánsok AM toxicitást mérséklő hatásában mind antioxidáns mind non-antioxidáns mechanizmusok szerepet játszhatnak.

Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy antioxidánsok mint pl. az E és a flavonoid típusú silibinin (1) AM-nal együtt adva csökkentik az AM kezelés által indukált lysosomal phospholipidosist, de a lehetséges hatásmechanizmust illetően a vélemények eltértek. Honegger és mtsai (13) azt találták, hogy az E nem antioxidáns hatása révén csökkentette az AM által indukált lysosomal phospholipidosist humán fibroblast sejtkultúrán, hanem dózis-dependens módon gátolva az AM és DEAM sejtekbe történő felvételét. Ezt a megfigyelésüket alátámasztotta, hogy lineáris korrelációt találtak a celluláris AM koncentráció és a phospholipid felhalmozódása között. Ezzel szemben Kannan és mtsai (14) azt közölték, hogy az E-ban gazdag diéta úgy csökkentette a tüdő phospholipid koncentrációját AM-nal kezelt patkányokban, hogy nem befolyásolta a serum, máj és tüdő AM koncentrációkat. Kachel és mtsai (15) humán tüdő endothel sejteket vizsgálva azt állapították meg, hogy az E meggátolta az AM által indukált cytotoxicitást, de nem gátolta az AM felvételét a sejtbe. Az E kedvező hatásának mechanizmusát nem tudták tisztázni egyértelműen, de az antioxidáns mechanizmust valószínűtlennek találták, mert az AM által indukált cytotoxicitás hypoxia vagy hyperoxia jelenlétében nem változott, és antioxidánsok mint catalase, superoxid dismutase, aszkorbinsav, dimetil szulfoxid vagy etanol sem akadályozták meg. Bolt és mtsai (16) izolált hörcsög tüdő sejtekben az E szelektív sejttípus szerinti védőhatását igazolták az AM kezelés által indukált cytotoxicitással szemben, de azt találták, hogy az AM és DEAM által indukált cytotoxicitást nem lipid peroxidáció váltotta ki. Az E nem befolyásolta az AM és DEAM koncentrációját egyik vizsgált sejttípusban sem. Tehát azt találták, hogy az E védőhatását egy nem tisztázott non-antioxidáns mechanizmussal fejtette ki. Card és mtsai (7) hörcsögökben kimutatták, hogy az E-ban gazdag diéta csökkentette az intratrachealis AM becseppentés által létrehozott tüdő fibrosist. Az E kedvező hatását nem specifikus antifibroticus hatásának tulajdonították, de a védőhatás antioxidáns mechanizmusának lehetőségét sem zárták ki. Ruch és mtsai (189) patkány hepatocytá sejtkultúrában azt figyelték meg, hogy különböző antioxidánsok [superoxid dismutase, catalase, N, N'-diphenyl-phenylene-diamin (DPPD), butilált hydroxytoluén és N-acetylcystein] nem voltak védőhatásúak, egyedül az E fejtett ki védőhatást az AM és DEAM kezelés által kiváltott hepatocytá toxicitással szemben. A hepatocyták pusztulásának kezdete és a hepatocytá lipid peroxidáció között nem találtak korrelációt, sőt azt tapasztalták, hogy mind az AM és a DEAM gátolta a NADPH dependens patkány microsoma superoxid anion termelést, tehát antioxidáns hatást fejtettek ki. Ezek alapján azt a következtetést vonták le, hogy az E kedvező hatását nem antioxidáns mechanizmussal fejt ki. Mindezekből látható, hogy az E lysosomal phospholipidosist és AM toxicitást csökkentő hatásának

mechanizmusáról kialakult eddigi következtetések az irodalomban meglehetősen ellentmondóak. A mi vizsgálatunk is csak azt igazolta, hogy az E, miközben antioxidáns hatást fejtett ki, csökkentette a lysosomal phospholipidosist, úgy, hogy nem befolyásolta az AM, DEAM koncentrációkat a májban, de nem igazolta, hogy az antioxidáns hatás és a lysosomal phospholipidosist csökkentő hatás között ok-okozati összefüggés van, ennek bizonyítására további vizsgálatok szükségesek.

Taylor és mtsai (10) Fischer 344 patkányokban intratrachealis AM becsöppentéssel az alveolaris-capillaris barrier gyorsan kialakuló masszív károsodását észlelték és a légutak sejtjeinek valamint a tüdő parenchyma sejtjeinek károsodását vagy pusztulását, ezzel egyidőben lipid peroxidációra utaló termékek, a malondialdehyd és a 4-hydroxyalkenalok, koncentrációjának emelkedését is kimutatták, amely oxidatív stresszre, oxidánsok által létrehozott szövetkárosodásra utalt. Az AM oldatában és az AM porban is elektron spin rezonancia spektroszkópiával egy szén központú szabad gyök és DMPO spin csapda segítségével hydroxyl gyök termelődését igazolták. Bár vízőldékony antioxidánsok (aszcorbinsav, Trolox=vízőldékony E származék) adásával az AM oldatban kimutatható szabad gyök termelődést jelző jel megszüntethető volt, a fenti antioxidánsok nem nyújtottak védelmet az AM által indukált tüdőkárosodással szemben. Ez azonban nem jelenti azt, hogy a termelődött szabad gyököknek nem volt szerepe a tüdőkárosodásban, mert lehet, hogy az alkalmazott vízőldékony antioxidánsok nem tudták kivédeni az AM gyök által a lipid compartmentben okozott szövetkárosodást. A szerzők felvetették, hogy az AM amphiphil szerkezete következtében detergensként hatva közvetlenül is sejtmembrán szétesést, szövetkárosodást okoz. Az alkalmazott intratrachealis AM becsöppentés modellben látható pathológiai eltérések azonban nagymértékben különböznek a humán AM által indukált tüdő toxicitás pathológiai képétől, mivel szemben az intratrachealis AM becsöppentés által kiváltott tüdő toxicitással betegeknél az AM nem okoz masszív cytotoxicitással járó eseményt, hanem a gyógyszer lassú felhalmozódásával párhuzamosan a tüdőben fokozatosan gyulladás és fibrosis alakul ki, amely cytotoxicitással is járhat. Tehát az intratrachealis AM toxicitás patkány modelljén kapott eredmények ezért csak igen korlátozottan extrapolálhatók a humán AM tüdő toxicitásra. Nicolescu és mtsai (190) igazolták az általunk (1) és más szerzők (4, 5) által felvetett AM-ből deiodinációval képződő aryl gyök keletkezését AM és DEAM vizes oldatának photolysise során spin trappinggel és EPR spektroszkópiával. A jódot nem tartalmazó AM analógból, a didesiodoamiodaronból (DDIA) hasonló körülmények között nem keletkezett aryl gyök. Ugyanakkor in vitro humán tüdő epitheloid HPLIA sejt kultúrában a DDIA is toxikusnak bizonyult, toxicitása kisebb volt a legtoxikusabb DEAM-

énál, de nagyobb a legkevésbé toxikus AM-énál. Az aryl gyököt potenciálisan befogni képes spin csapdák, a relatíve hidrofób PBN (α -phenyl-N-t-butyl-nitrone) és vízdékony analógja a POBN [α -(4-pyridyl N-oxide)-N-t-butyl-nitrone] nem nyújtottak védelmet a DEAM, DDIA, AM cytotoxicitással szemben sem a humán epitheloid sejt kultúrában sem az AM intratrachealis becséppentésével előidézett hörcsög tüdőfibrosis modellben. Mivel a jódot nem tartalmazó DDIA is cytotoxikusnak bizonyult, és az aryl gyököt potenciálisan befogni képes nitron spin csapdák nem fejtettek ki védőhatást, a szerzők eredményeikből azt a következtetést vonták le, hogy bár keletkezhet az AM-ból in vivo aryl gyök, de ez nem járulhat hozzá jelentős mértékben az AM toxicitáshoz. Azonban az AM mitochondrialis complex I gátló hatása ismeretes, ezért továbbra is nyitva marad a lehetőség, hogy az aryl gyök képződést létrehozó redukzív dehalogenáció végbemehet az AM mitochondriális légzőlánc fehérjékkel történő interakciójakor (esetleg a micosomalis elektron transzport rendszerben is), és a keletkező reaktív aryl gyök így képes a közelben elhelyezkedő biomolekulákkal reakcióba lépni, amelyet az exogen úton bejuttatott nitron spin csapdák nem képesek megakadályozni. Tehát az oxidatív stressz lehetséges szerepét az AM toxicitás pathogenezisében a fenti eredmények sem zárják ki.

5.2. A pitvarfibrillatio és kamrai tachycardia terápiájának új lehetőségei és a pitvarfibrillatio pathomechanismusának egyes kérdései

5.2.1. Mi határozza meg a kamrai frekvenciát Afib-ban és AF-ben, az AV csomó filter funkciója az AV csomóban történő rejtett vezetés következtében, vagy a benne elhelyezkedő pitvari ingerület által elektrotónusosan modulált pacemaker kisülési frekvenciája?

Vizsgálatunkkal (113) demonstráltuk, hogy a PCL_{95} a Afib és a AF spontán kamrai frekvenciájától függ. Rövid spontán R-R ciklusok (magas kamrai frekvencia) esetén a PCL_{95} is rövid volt, és a $PCL_{95}-RR_{min}$ keskeny, azaz ≤ 120 ms, hosszú spontán R-R ciklusok (alacsony kamrai frekvencia) esetén a PCL_{95} is hosszabb volt, és a $PCL_{95}-RR_{min}$ nagyobb, azaz ≥ 120 ms. A $PCL_{95}-RR_{min}$ értékek a különböző spontán kamrai frekvenciáknak megfelelően a statisztikai vizsgálataink alapján egy continuumot képeztek, ezt az is bizonyította, hogy a vagus ingerlés intenzitásának fokozásával a $PCL_{95}-RR_{min} \leq 120$ ms értékeket át lehetett alakítani ugyanabban az állatban >120 ms-os értékekké. Ezen kívül

kimutattuk, hogy olyan CL-ú (a legrövidebb CL, amely sinus ritmusban 1:1-es V-A vezetéssel járt) overdrive kamrai pacelést követően, -amelynek retrográd úton penetrálnia kellett az AV csomóba a feltételezett AV nodalis pacemaker helyére-, az első spontán visszatérő QRS-ek CL-a nem volt arányos a pacelés időtartamával és CL-ával, tehát nem mutatott overdrive suppressiót, ami pedig a feltételezett AV nodalis pacemaker esetén várható lett volna, ha a pacemaker helyére bejutó ingerület kisüti a pacemakert. Természetesen mindig lehet mondani, hogy a kamrai pacelés ingerülete nem érte el a feltételezett AV nodalis pacemakert a pitvarfibrilláció ingerülete vagy a vagus ingerlés által létrehozott block miatt. Ez az ellenvetés biztosan csak az AV csomó ingerületvezetésének közvetlen electrophysiológiai térképezésével lenne cáfolható, amelyet vizsgálatunkban nem végeztünk. Azonban hasonló körülmények között a vagus ingerlés további fokozásával előidézett teljes AV block mellett azt találtuk, hogy a valószínűleg kamrai eredetű escape pacemaker overdrive suppressiója viszont létrehozható volt.

Azt hogy az AV csomóban létezik ingerület vezetés, és nemcsak elektrotónusos moduláció van jelen, számos in vitro micropipettás módszerrel végzett közvetlen AV csomó EP vizsgálat (191-193) igazolta. Az AVNRT-ben szenvedő betegekben végzett ablatációs vizsgálatok kedvező eredménye is igazolja az AV nodalis vezetés tényét. Az AV csomóban kimutatható meglassult ingerületvezetést az AV csomó sejtjei közötti alacsony ellenállású gap junction-ok csökkent száma magyarázza, ami az ingerületvezetéssel szembeni ellenállást növeli (194). Ennek megfelelően az elektrotónusos vezetés térbeli konstansa (az a távolság amely alatt egy egydimenziós kábel egy pontján alkalmazott áram feszültségének amplitudója 1/3-ára csökken le), amely fordítottan arányos az intracelluláris ellenállással, az AV csomóban a magas intracelluláris ellenállás (amelyet döntő mértékben a gap junction-ok rezisztenciája határoz meg) miatt kicsi lesz. Ebből az következik, hogy az AV csomó sejtek kicsi térbeli konstansa miatt a passzív (akciós potenciál nélküli, kábel tulajdonságok által meghatározott) elektrotónusos vezetés nem képes az AV csomó teljes terjedelmére hatást gyakorolni. Tehát, ha valaki a modulált AV nodalis pacemaker hypothesis-t elfogadja, akkor is bizonyos fokú aktív AV ingerületvezetés jelenlétét fel kell tételeznie. Például, ha a modulált AV csomó pacemaker az AV csomó pitvari széléhez közel helyezkedik el, akkor elképzelhető ugyan, hogy a pitvari ingerület elektrotónusosan modulálja, de az AV nodalis pacemaker kisülésével a belőle kilépő ingerület már nem tud elektrotónusos úton, hanem csak aktív vezetéssel, eljutni a His köteghez, hogy aktiválja a kamrákat. Ha viszont a feltételezett AV nodalis pacemaker az AV csomó distalis részén helyezkedik el, a His köteg közelében,

akkor nem valószínű, hogy ilyen távolságon keresztül a pitvari ingerület képes lenne elektrotónusosan modulálni.

Wittkamp és Meijler (90) vizsgálataikat, amelyek alapján a modulált AV nodalis pacemaker hypothesis felvetették, olyan betegekben végezték, akiknél a jobb kamrai pacemaker kikapcsolásakor alacsony kamra frekvenciával járó Afib volt jelen (az $RR_{min} > 350$ ms volt), ezért az általuk talált $PCL_{95}-RR_{min}$ is nagyobb volt. Ha olyan betegeken végezték volna a vizsgálatot, akiknél a Afib kamrai frekvenciája magas volt, akkor nagy valószínűséggel a $PCL_{95}-RR_{min}$ -t is kicsinek találták volna, ami nem támogatja a modulált AV nodalis pacemaker hypothesis, ezért a vizsgálatot ilyen betegekben is el kellene végezni. A modulált AV nodalis pacemaker hypothesis támogató legfőbb bizonyíték, miszerint a relatíve lassú CL-ú kamrai paceléssel meggátolható Afib alatt a pacelés CL-ánál rövidebb spontán R-R ciklusok, is magyarázható az AV csomó refrakteritásának és az AV csomóban történő rejtett vezetésnek a klasszikus elméletével.

A spontán kamrai frekvencia overdrive suppressiójának hiánya olyan kamrai pacelési CL mellett, amelynek ingerülete nagy valószínűséggel retrográd úton bejut az AV csomóba, bizonyíték a modulált AV nodalis pacemaker hypothesis ellen, de nem teljesen zárja ki a hypothesis, mert ismeretes, hogy a -60mV -nál pozitívabb maximum diastolés potenciálra depolarizált automatikus szívizom sejtek, mint amilyenek az AV csomó sejtjei is, nem biztos, hogy mutatnak overdrive suppressiót (195). Mivel a Afib gyors pitvari paceléssel történő indukálása után a Afib fenntartására alacsony intenzitású, folyamatos vagus ingerlést alkalmaztunk, vizsgálatunkat az a kritika érheti, hogy a vagus stimuláció esetleg suppressálta az AV nodalis pacemakert vagy olyan refrakteritási barriereket hozott létre az AV csomóban, amelyek meggátolták a kamrai pacelés ingerületének penetrációját az AV nodalis pacemaker aktivitás helyére. Mivel azonban az alacsony intenzitású vagus stimulálás alatt is volt spontán kamrai frekvenciája a Afib-nak, az AV nodalis hypothesis elfogadónak azt kell gondolnia, hogy az AV nodalis pacemaker ilyenkor is működik, és ennek kisülési frekvenciája határozza meg a spontán kamrai frekvenciát a Afib alatt. Ebben a vonatkozásban a AF epizódok vizsgálata azzal az előnnyel járt, hogy a AF indukció után a AF fenntartásához nem kellett vagus ingerlést alkalmazni, ezáltal az AV nodalis pacemaker hypothesis egy olyan ritmuszavaron is ellenőrizhettük, amely relatíve rövid spontán R-R ciklusokkal járt. A AF epizódoknál talált $PCL_{95}-RR_{min}$ értékek egyetlen esetben sem támogatták a modulált AV nodalis pacemaker hypothesis. Tehát összefoglalva az mondható, hogy, bár eredményeink alapján a modulált AV nodalis pacemaker hypothesis teljes biztonsággal nem cáfolható meg, egyetlen eredményünk sem támasztotta alá a hypothesis érvényességét. A Meijler hypothesis

érvényességével kapcsolatban továbbra is megoszlanak a vélemények, vizsgálatunk óta közöltek a hypothesisist támogató megfigyeléseket (196-198) és vizsgálatunkhoz hasonlóan a hypothesis érvényességét cáfoló eredményeket (199-202) is.

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

Eredményeink (114) nem igazolták az IA antiarrhythmias szer adás semmilyen előnyét az IV adással szemben. Nem volt szignifikáns különbség a CS-ban és a vena femoralisban az IA és IV adagoláskor mért procainamid koncentrációk között, és az EP paraméterekben, Afib terminációban sem volt különbség egyik gyógyszer esetében sem az IA és IV adagolás között. Lurie és mtsai (91) vizsgálataival összehasonlítva, akik felvetették, hogy az IA antiarrhythmias gyógyszer adagolás kedvezőbb lenne mint az IV adagolás, vizsgálataink között az volt a lényeges különbség azon kívül, hogy a vizsgálatok más speciesekben történtek, hogy Lurie és mtsai (91) a gyógyszer koncentrációkat nem ugyanabban a betegben vizsgálták IA és IV gyógyszeradagolást követően, hanem külön IA és IV gyógyszert kapó betegcsoportok voltak, míg mi ugyanabban a kutyában hasonlítottuk össze a gyógyszer koncentrációkat, EP paramétereket és Afib terminációt IA és IV adást követően. Ezen kívül Lurie és mtsai (91) nem hasonlították össze a két betegcsoport releváns tulajdonságait vizsgálatukban.

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

Vizsgálatunkban (115) azt találtuk, hogy szignifikáns pitvari EP hatása (AfibCL_m megnyúlás) ellenére az IP adott ibutilid a kontrollal összehasonlítva nem volt hatékony a gyors pitvari paceléssel indukált tartós Afib megszüntetésében. A kontrollhoz képest az IP ibutilid nem fejtett ki jelentős kamrai EP hatást, és ennek megfelelően kamrai proarrhythmia sem észleltünk a vizsgálat során. Az IP ibutilid adásnak nem volt szignifikáns systemás haemodinamikai hatása sem. 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 ily módon a systemás keringésbe történő átjutásának a következménye.

Eddig csak olyan nem sebészi (subxyphoidealis-, ultrahang vezérelt apicalis és parasternalis) pericardiocentesis technikák álltak a rendelkezésünkre, amelyek mérsékelt vagy nagy mennyiségű és/vagy tamponádot okozó pericardialis folyadék esetén voltak alkalmazhatóak. Újabban betegekben és állatmodellekben olyan technikákat fejlesztettek ki, amelyekkel jelentősebb pericardialis folyadékgyülem hiányában is be lehet biztonságosan jutni a pericardialis térbe, ezáltal lehetővé téve az IP gyógyszer adagolást. Ilyen például a transatrialis technika, amelynek során a vena femoralison keresztül felvezetett kathétert a jobb pitvari fülcsébe vezetik, majd itt a jobb pitvar falát átszúrva a pericardialis térbe jutnak, vagy a subxyphoidealis technika olyan eszközzel, amely vákuum előidézésével miután behatolt a thoracalis térbe magához húzza a parietalis pericardiumot, amelyet ezután egy visszahúzható tűvel átszúrva, be tud jutni a pericardialis térbe (17, 203, 204)

Mivel az ibutilid kis molekulású, vízben oldódó vegyület, az várható, hogy az epicardialis coronariákon keresztül passzív diffúzió útján gyorsan kiürül a pericardiumból. A gyorsan csökkenő pericardialis folyadék ibutilid koncentrációk alá is támasztották ezt a várakozásunkat. A vena femoralisban mérhető ibutilid koncentrációk lényegében megfeleltek a hasonló dózisú IV ibutilid adagolás után mérhető perifériás vér ibutilid koncentrációknak (205). Mindezek alapján valószínűsíthető az ibutilid átjutása a pericardialis térből a systemás keringésbe. A pitvarokban mérhető legmagasabb ibutilid koncentrációk valószínűleg a gyógyszer epicardiumon keresztüli a koncentráció grádiensnek megfelelő pitvari myocardiumba történő penetrációjának tulajdoníthatók, és nem a systemás keringésbe átjutott ibutilid következménye, amit az a megfigyelés is alátámaszt, hogy egy másik vízoldékony, kismolekulású gyógyszer a procainamid IV adását követően a procainamid pericardialis és plasma koncentrációja az IV injekciót követő 20-30 perc múlva hasonló volt (92). A pitvarinál lényegesen alacsonyabb kamrai ibutilid koncentráció viszont valószínűleg a gyógyszer systemás keringésbe történt átjutásának következtében a keringésből a myocardiumba irányuló gyógyszer felvétel eredménye, mert a pericardialis térből gyorsan kiürülő ibutilid nem valószínű, hogy a vastagabb kamrafalban penetrációval számottevő koncentrációt lett volna képes elérni.

A vizsgálatunk eredményeinek közzlése előtt Ayers és mtsai (93) és Ujhelyi és mtsai (92) kíséreltek meg IP antiarrhythmias szer adagolással Afib-t megszüntetni. Ayers és mtsai

(93) AM-t cseppentettek be korcs kutyák pericardium zsákjába, amely EP hatást fejtett ki: csökkentette az indukálható tartós (≥ 30 s) Afib epizódok számát. Ujhelyi és mtsai (92) kimutatták, hogy procainamid IP adása 3,5 mg/kg kumulatív dózisban a 26 mg/kg kumulatív IV ibutilid dózishoz hasonlóan sertésben megnyújtotta a pitvari refrakteritást, növelte a Afib küszöböt és lassította az interatrialis vezetést anélkül, hogy kamrai EP hatást fejtett volna ki vagy hypotensiót okozott volna, és nem járt kamrai proarrhythmiával. Ujhelyi és mtsai (92) eredményével szemben Ayers és mtsai (93) azt találták, hogy az IP adott AM endocardialis kamrai EP hatást is kifejtett. Ezt követően több szerző is próbálkozott antiarrhythmias szerek IP adásával. Esmololt (206), sotalolt, atenololt (207), procainamidot, digoxint (208), arachidonsavat (27), nitroglycerint (209), és NO prekursor L-arginint (210) adtak arrhythmia kezelésére különböző állatmodellekben. A nitroglycerin (209), arachidonsav (27) és L-arginin (210) adásával meg tudták előzni a kamrai tachyarrhythmia kialakulását. Van Brakel és mtsai (211) azt találták, hogy az IP flecainid és sotalol adás az epicardialis pitvari ERP-t megnyújtotta, de az endocardialis ERP-t nem, nem tudta jobban megnyújtani az AfibCL_m-et mint a fenti gyógyszerek IV adása és nem tudott több Afib terminációt sem elérni mint az IV adás.. Ez utóbbi eredménynek valószínűleg az a magyarázata, hogy az Afib fenntartásában nem annyira az epicardialis és subepicardialis pitvari myocardium, hanem inkább a középső és endocardialis pitvari myocardium játszik fontos szerepet. Az ibutilid a mi vizsgálatunkban a kontrollhoz képest nem nyújtotta meg szignifikánsan a jobb kamrai MAPD₉₀-et és a QT intervallumot, de az ibutilid csoporton belül az alap értékekhez képest szignifikáns jobb kamrai MAPD₉₀ és a QT intervallum megnyúlást hozott létre az idő függvényében, tehát bizonyos mértékű kamrai EP hatást kifejtett, ami valószínűleg a gyógyszer pericardialis térből a systemás keringésbe történő átjutásának a következménye. Ez utóbbi feltételezést alátámasztja, hogy az IV ibutilid adásnak van kamrai hatása, és kamrai proarrhythmias hatása (torsade de pointes típusú kamrai tachycardia) is ismert (205, 212-214). Egy másik vizsgálatban (211) az IP adott esmolol a vérnyomást és a LV dp/dt-t nem befolyásolta, tehát nem fejtett ki kamrai hatást.

Bár az IP adott ibutilid az általunk alkalmazott modellen nem volt hatékony a tartós Afib megszüntetésében, az az elképzelésünk, hogy az IP adott alacsony dózisú ibutilid rövid pericardialis tartózkodási idejének köszönhetően képes a tartós Afib-t megszüntetni egy másik alkalmasabb tartós Afib modellben, amelyben az ibutilid hatékony, kamrai EP és proarrhythmias hatás nélkül, magas pitvari, de alacsony kamrai gyógyszer koncentrációk mellett, továbbra is reálisnak tűnik eredményeink alapján. Bár systemás haemodinamikai hatást sem az IV sem az IP ibutilid adagolásnál nem írtak le (114, 215, 216), az olyan

alacsony dózisú IP ibutilid adás, amely nem jár a gyógyszer mérhető átjutásával a systemás keringésbe, kedvezőbb hatású lehet mint az IV ibutilid adagolás, mert képes lehet úgy terminálni a tartós Afib-t, hogy nem fejt ki kamrai EP hatást, és mert potenciálisan felhasználható krónikusan implantálható pitvari gyógyszerpumpa-defibrillátorokban a Afib megszüntetésére alkalmazott elektromos therápia gyógyszeres kiegészítőjeként.

A mi vizsgálatunk volt az első, amely IP adott antiarrhythmias szer hatását vizsgálta tartós Afib terminációjára. Az 1999-ben végzett vizsgálatunk után közölt újabb (217-219) 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 (RAP) és vagus tónus fokozással kiváltott Afib modellek] vizsgálatokban, viszont igen hatékonyak krónikus szívelégtelenség (CHF) által kiváltott Afib kutya modelljében (217, 219, 220). (Vizsgálatunkat az ibutilid koncentráció meghatározás sokáig elhúzódó beállítása miatt tudtuk csak 2004-ben közölni). Vizsgálatunkban az IP ibutilid hatástalansága a gyors pitvari paceléssel indukált tartós Afib kutya modellben is megerősíti ezeket az eredményeket. A tisztán III-as osztályba tartozó antiarrhythmias szerek (I_{Kr} gátlók) hatékonyságát CHF-ben szenvedő kutyákon részben az I_{Ks} downregulációja magyarázhatja, amely RAP esetén nem jön létre. Ezáltal CHF-ben a repolarizáció nagyobb mértékben az I_{Kr} -tól válik függővé, aminek következtében az I_{Kr} blokádnak kifejezettebben megnyújtja a pitvari ERP-t. A másik fontos tényező a III-as osztályú antiarrhythmias szerek hatékonyságában az arrhythmia mechanizmus. A CHF-hez társuló Afib macroreentrynek felel meg, amely kis számú stabil reentry körből áll, ahol a Afib fenntartásában az ingerület vezetés zavarai fontos szerepet játszanak. Tehát mechanizmusa a AF-éhoz hasonlóan dominálónan macroreentry, amely élesen különbözik a RAP és a vagus tónus fokozás által indukált rövid hullámhosszú sok, kis instabil reentry körből álló Afib pathomechanizmusától (217). Ennek megfelelően klinikai vizsgálatokban (216, 221-223) a III-as osztályú antiarrhythmias szerek lényegesen hatékonyabbak a AF mint a persistáló Afib (RAP által indukált tartós Afib-hoz hasonló) megszüntetésében, és AF állatmodellekben nagy százalékban értek el konverziót (221, 224, 225) szemben a vagus tónus fokozás által kiváltott Afib modellben mutatott korlátozott hatékonyságukkal (220) a AF ingerelhetőségi rését bezáró hatásuk révén, amit a pitvari ERP megnyújtásával képesek elérni, és a pitvari elektromos remodelinggel járó jelentősen csökkent pitvari ERP-t számottevően már megnyújtani nem tudó aktivitásuk révén. Minden Afib modell (mint például a mitralis regurgitatio, CHF által indukált Afib), mégha a kezdeti histopathologiai, EP tulajdonságai el is térnek a RAP által indukált Afib modellétől, ha a

Afib elég hosszú ideig persistál, akkor a pitvarok tachycardia által létrehozott remodelingje kialakul, és a Afib pathophysiologiai mechanizmusa ily módon végül hasonlóná válik a RAP által indukált Afib pathomechanizmusához (217).

A kontroll csoportban is jelentős spontán Afib termináció [3/10 (30%)] történt, ami azonban megfelelt a más ugyanezt a modellt alkalmazó szerzők (226, 227) által közölt adatoknak. Chang és mtsai (228) ugyanezt a modellt alkalmazva 111 ± 76 nap pacelés után tudtak mind a 6 vizsgált kutyájukban tartós (≥ 48 óras) Afib-t indukálni. Mi vizsgálatunkban 59 ± 20 napig paceltük az állatokat. Ha hosszabb ideig paceltük volna az állatokat (amit az állatok krónikus kezelésének igen magas költségei miatt nem tudtunk megtenni), akkor biztosan létrejött volna olyan strukturális pitvari remodeling minden állatban, ami megakadályozta volna a spontán Afib terminációt. Azonban az akut nem-túlélő EP vizsgálat általunk választott feltétele, miszerint a vizsgálat előtt Holterrel tartós (≥ 24 óras) Afib jelenlétét kellett igazolnunk, ésszerűnek tűnt annak megakadályozására, hogy a csak 240 perc időtartamú EP vizsgálat alatt ne történjen spontán Afib termináció.

A jövőben érdemes lenne megvizsgálni olyan alacsonyabb IP ibutilid dózis, amely nem jár a gyógyszer systemás keringésbe történő kimutatható átjutásával, tartós Afib terminációra gyakorolt hatását olyan másik tartós Afib modellen (például CHF által indukált Afib), amelyben az ibutilid várhatóan hatásos.

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

Vizsgálatunk (116) azt igazolta, hogy intakt autonóm idegrendszerű kutyákban autonóm idegrendszeri ingerlés nélkül a thoracalis SCS a sinus ritmus CL és az AH intervallum szignifikáns megnyúlását eredményezte. Ezek a hatások fokozott parasympathicus stimulációval és/vagy sympathicus gátlással magyarázhatóak. Azt is megfigyeltük, hogy a ganglion stellatum 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 intervallum megnyúlást, ezenkívül az 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. A fenti megfigyelésekből az következik, hogy az SCS sinus frekvenciát csökkentő és AV vezetést rontó hatásait parasympathicus aktivitás fokozó hatása révén fejti ki, amit a nervus vagusok mediálnak.

A szív autonóm idegrendszeri szabályozása az intrinsic cardialis idegek, intracardialis ganglionok, extracardialis thoracalis ganglionok, a gerincvelői hátsó gyöki ganglionok (C6-Th6) és az agytörzs szinteken történik. A sympathicus afferens érző beidegzésből származó információ feldolgozása nemcsak az intrinsic cardialis és extracardialis thoracalis ganglionokban, hanem a dorsalis thoracalis gerincvelőben is történik (229, 230). Miután az információ feldolgozása a hátsó gyöki ganglionokban megtörtént, az információt az idegrendszer továbbítja az agytörzsbe és a hypothalamusba további feldolgozás céljából. A sympathicus efferens aktivitás az agytörzsi ganglionok thoracalis gerincevőbe kimenő axonjaiból indul ki, és utána az intrathoracalis ganglionokhoz jut. A parasympathicus praeganglionáris neuronok a nucleus ambiguus nervus vagusba és intrinsic cardialis ganglionokba menő axonjaiból erednek. Tehát a thoracalis gerincvelőben a sympathicus afferens és efferens információnak bizonyos feldolgozása megy végbe. Bár a thoracalis gerincvelőnek úgy tűnik nincs közvetlen neuralis összeköttetése a parasympathicus efferensekkel, a thoracalis gerincvelő valószínűleg összeköttetésben áll olyan magasabb szintekkel, ahol a parasympathicus információ feldolgozás végbemegy (229). A thoracalis SCS-ről kimutatták, hogy csökkenti a tractus spinothalamicus neuronjainak aktivitását (231), és gátolja az intrinsic cardialis neuronok izgalmát (232). Ezenkívül a thoracalis SCS meggátolta az ischaemia által indukált fokozott intrinsic cardialis neuron aktivitás létrejöttét, és aktiválta az érző afferens rostokat (232). A thoracalis SCS felsőbb szintű idegi feldolgozó központokra gyakorolt hatását eddig még nem vizsgálták. Mindezek alapján felmerül az az elvi lehetőség, hogy a thoracalis SCS (abban a régióban végezve, ahova a sympathicus sensoros afferens rostok beérkeznek) egy excitációs ingert hoz létre az agytörzsben és a hypothalamusban elhelyezkedő magasabb központok számára, amely sympathicus aktivációt utánoz. Ez egy reflexes parasympathicus efferens választ indukál a szív irányába, és ez lenne a thoracalis SCS általunk talált parasympathicus izgalmat létrehozó hatásának esetleges mechanizmusa.

A thoracalis SCS hatásának másik mechanizmusa a nitrogén monoxid gyök ($\text{NO}\cdot$) termelődésére gyakorolt hatása lehet, amelynek fontos szerepe van, a sinus és AV csomók autonóm idegrendszeri kontrolljának szabályozásában (233). A thoracalis SCS-ről azt is kimutatták, hogy $\text{NO}\cdot$ által mediált perifériás vasodilatációt okoz (234). Azonban vizsgálatunkkal nem találtunk különbséget a CS-ban mért $\text{NO}\cdot$ koncentrációk között, ami viszont nem zárja ki teljes biztonsággal, hogy lokálisan a sinus és AV csomóban kis változások mégis történtek a $\text{NO}\cdot$ koncentrációban.

A thoracalis SCS fenti mechanizmusainak nemcsak a SCS már ismert antianginás hatásában lehet szerepe, hanem parasympathicus tónust fokozó hatása révén a kamrai arrhythmia és hirtelen halál megelőzésében is, ennek igazolására azonban még további vizsgálatok szükségesek. Az SCS kamrai arrhythmia létrejöttét megelőző hatását támasztja alá Issa és mtsai (235) vizsgálata. Ebben gyógyult postinfarctusos kutya modellben gyors jobb kamrai paceléssel szívelégtelenséget idéztek elő, majd a ramus circumflexusba helyezett coronaria angioplastica ballon felfújásával SCS jelenlétében és anélkül 2 percig tartó myocardialis ischaemiát indukáltak ebben az ischaemiás VT/VF kialakulására nagyon hajlamos kutya modellben. Azt találták, hogy az SCS szignifikánsan csökkentette a VT/VF előfordulást, miközben antisymphathicus hatást fejtett ki (csökkentette a sinus frekvenciát, megnyújtotta a PR intervallumot, csökkentette a systolés vérnyomást). Az SCS krónikus kardioprotektív hatását is igazolták HF-ben. A LAD polyvinil alkohol particulum hab embolisatiojával kutyákban myocardialis infarctust, majd 3 hetes gyors kamrai paceléssel HF-et idéztek elő. Az állatokat 4 csoportra osztották: 1) SCS kezelést kapó, 2) gyógyszeresen (carvedilol+ramipril) kezelt, 3) SCS+gyógyszeres kezelést kapó, 4) kontroll csoport. Tíz hét után az SCS és SCS+ gyógyszeres kezelést kapó valamint a gyógyszeres kezelést kapó csoportokban a spontán és ischaemiás kamrai arrhythmia száma csökkent a kontroll csoporthoz képest, legjobban az SCS kezelést kapó csoportban. A klinikai HF paraméterek, mint a nyugalmi szívfrekvencia, systolés vérnyomás, oxygen saturatio, is szignifikánsan javultak az SCS kezelést kapó kutyákban (mind az SCS mind az SCS+gyógyszeres kezelés esetén; a nyugalmi szívfrekvencia, oxygen saturatio a csak gyógyszeres kezelésre is javult), ezt a LVEF SCS kezelés esetén 17%-ról 52%-ra, SCS+gyógyszeres kezelés esetén 18%-ról 46%-ra emelkedése és a LV dilatáció megszűnése kísérte (236, 237). Egy prospektív, multicentrikus vizsgálatban (SCS HEART Study) 22 betegben az SCS biztonságosnak bizonyult, javította a tüneteket, funkcionális statust, LV funkciót és elősegítette a LV remodelinget súlyos, tüneteket okozó systolés HF-ben (238). Azonban a legnagyobb prospektív, randomizált multicentrikus vizsgálat a DEFEAT-HF, amelyet 66 betegben végeztek, csalódást keltő eredményt hozott (239). Az SCS ebben a vizsgálatban is biztonságosnak, jól tolerálhatónak bizonyult, de se 6 hónap, se 12 hónap után a betegeknél nem találtak szignifikáns LV strukturális remodelinget (a LV ESV nem változott), a maximális oxygen fogyasztás (VO_2), NT-pro-BNP szintek, szívfrekvencia se változtak szignifikánsan. A 33 kezelt és 19 kontroll betegben, akiknek ICD-jük volt, a kezelt VT/VF epizódok száma vagy a nem tartós kamrai tachycardiák (NSVT), kamrai extrasystolék száma

nem változott a SCS kezelés hatására.

5.3. A széles QRS tachycardiák differenciál diagnózisára kifejlesztett EKG kritériumok

5.3.1. Új algoritmusok alkalmazása a széles QRS tachycardiák (WCT) differenciál diagnózisában

5.3.1.1. Első új algoritmusunk vizsgálata

5.3.1.1.1. Legfőbb eredmények

Vizsgálatunk (118) igazolta, hogy az első új algoritmus teszt pontossága, VT diagnózisra vonatkozó sensitivitása és negatív prediktív értéke, valamint SVT diagnózisra vonatkozó specificitása és pozitív prediktív értéke szignifikánsan jobb volt mint a Brugada algoritmusé a WCT differenciál diagnózisában. A relatíve egyszerű első új algoritmus diagnosztikus pontossága kb. megegyezett az összes eddig ismert, bonyolult morfológiai kritériumokat is tartalmazó, tradicionális EKG kritériumokéval (240, 241)

5.3.1.1.2. A két új kritérium magyarázata, potenciális értékük

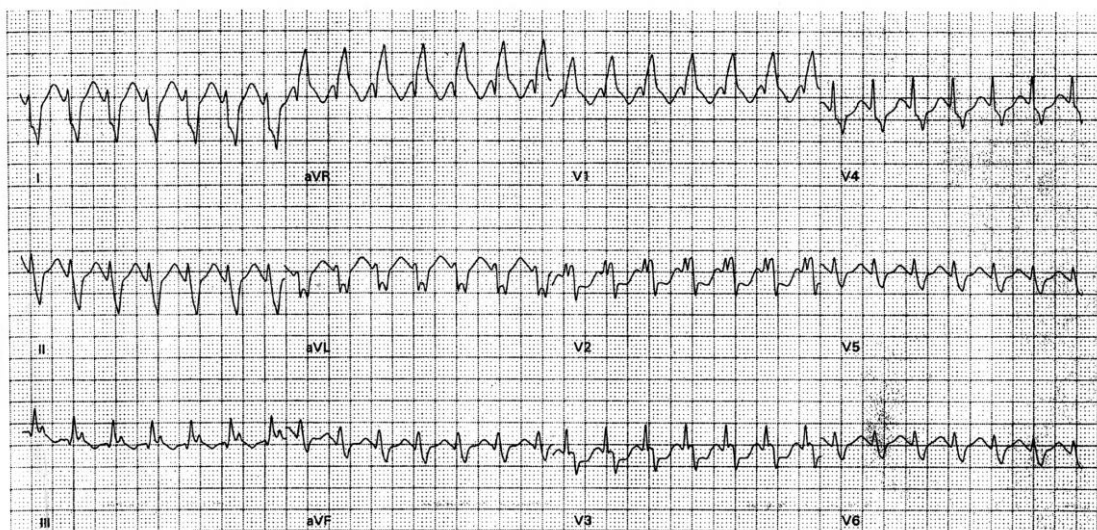
A v_i/v_t kritérium magyarázata az, hogy, ha a WCT-t aberráns vezetéssel járó vagy állandó szárblockhoz társuló SVT okozza, akkor a septum kezdeti aktivációja mindenképpen gyors kell hogy legyen, akár balról jobbra, akár jobbról balra történik, mivel a septum kezdeti aktivációját a speciális ingerületvezető rendszer kórfolyamat által nem vagy kevésbé érintett része hozza létre, és a széles QRS komplexust létrehozó intraventricularis vezetés késés a QRS középső-terminális részében jön létre, akár jobb vagy bal Tawara szár block áll a QRS kiszélesedés hátterében. Tehát a kezdeti kamrai aktiváció vezetési sebessége (v_i) nagyobb kell hogy legyen mint a későbbi vagy terminális kamrai aktiváció vezetési sebessége (v_t) funkcionális vagy fixált Tawara szár blockkal járó SVT esetén. Ha a WCT hátterében VT áll, akkor függetlenül a VT mechanizmusától, a kezdeti kamrai aktiváció vezetési sebessége kicsi a lassú izomvezetés miatt, amely addig van jelen, amíg az ingerület a VT kiindulási helyétől eljut a His-Purkinje rendszer legközelebbi elágazásához, ezt követően a maradék kamrai

izomzat már gyorsabban aktiválódik a His-Purkinje rendszeren keresztül. Tehát, ha a WCT-t VT okozza, akkor a kezdeti kamrai aktiváció vezetési sebessége (v_i) kisebb mint a későbbi kamrai aktivációé (v_t). A v_i/v_t kritérium megtervezésekor azt a feltételezést használtuk, hogy a QRS meredeksége (amit egységnyi idő alatt az EKG-n verticalis irányban az ingerület által megtett távolsággal mértünk, és mV-ban fejeztünk ki) egyenes arányban áll a kamraizomzatban terjedő ingerület vezetési sebességével. A His-Purkinje rendszerben és/vagy a kamrai munkaizomzatban a vezetést rontó antiarrhythmias szerek (mint például az I-es osztályú antiarrhythmias szerek, amiodaron) valószínűleg a v_i -t és v_t -t közelítőleg azonos mértékben csökkentik, ezáltal a v_i/v_t arányt nem befolyásolják. A v_i/v_t kritérium önálló alkalmazása során született téves diagnózisok okai a következők lehetnek: 1) a myocardiumot lokálisan érintő betegségek, elváltozások, amelyek a v_i -t vagy a v_t -t módosítják. Például ha anteroseptalis myocardialis infarctus során, amely a v_t -t csökkenti, SVT jön létre, ez tévesen VT diagnózis felállításához vezethet, vagy egy későn aktiválódó kamrai területen elhelyezkedő heg a v_t csökkentése révén VT esetén tévesen SVT diagnózis felállítását eredményezheti; 2) fascicularis VT esetén a v_i nem kisebb mint a v_t ; 3) ha a VT reentry kör kijáratához nagyon közel esik a His-Purkinje rendszer legközelebbi elágazása, akkor a létrejövő VT relative keskeny QRS-sel jár, és a kis v_i -t eredményező lassú izomvezetés olyan rövid ideig tarthat, hogy azt a felszíni EKG nem képes kimutatni.

Mivel mind a 16 WCT epizód, amelyben a v_i/v_t kritérium nem volt alkalmazható VT-nek bizonyult, lehetséges, hogy önmagában az a tény, hogy a v_i/v_t kritérium nem alkalmazható, utalhat arra, hogy a WCT háttérében VT áll, ez a megfigyelés azonban még további nagyobb mintaszámon történő megerősítést igényel.

Az új aVR kritérium (kezdeti R hullám jelenléte aVR-ben) nem teljesen új abban az értelemben, hogy hasonló a régi tengelyállás kritériumhoz, amely utóbbi szerint, ha a QRS tengely a jobb felső quadránsban (-90° – $+180^\circ$) helyezkedik el, akkor ez VT-re utal, míg az eredő QRS vektornak -60° – $+120^\circ$ között kell lennie ahhoz, hogy aVR-ben dominánsan pozitív QRS-t eredményezzen. Azonban az új aVR kritérium nemcsak a teljesítéséhez szükséges mérsékelt QRS tengelyállás különbségben tér el a régi QRS tengelyállás kritériumtól, hanem abban is, hogy csak akkor utal VT-re, ha aVR-ben kezdeti R hullám van, akkor nem, ha aVR-ben dominánsan pozitív QRS van negatív kezdettel (49. ábra). Az aVR kritérium pozitívitása úgy tűnik, hogy a PXT-t is kizárja, ezt látszik alátámasztani az a megfigyelésünk, hogy 17 PXT esetünk közül egyikben sem volt pozitív az aVR kritérium, azonban az aVR kritérium ilyen irányú későbbi alkalmazásához is nagyobb esetszámon végzett további megerősítés szükséges. A feltételezés, hogy a kezdeti R hullám jelenléte aVR-ben kizárja a PXT-t azért

logikus, mert ha a kamrák anterográd aktíválódnak az AV gyűrűben elhelyezkedő accessorius nyalábon keresztül, akkor a kamrai aktiváció a kamra basisától a csúcsa felé terjed, ami aVR-ben negatív QRS komplexust eredményez. A rS komplexus jelenléte aVR-ben lehet normális variáns, vagy utalhat inferior myocardialis infarctusra (amit a kezdeti inferior irányú kamrai aktiváció vektorok kiesése miatt nem ellensúlyozott superior irányú kamrai aktiváció vektorok hoznak létre). Azonban sinus ritmusban vagy SVT-ben az R/S arány <1 kell legyen aVR-ben, így kezdeti R hullám nem lehet jelen. Egy igen ritka kivétel azonban lehet, amelyet az eredeti közleményben nem írtunk le, kifejezett jobb kamra hypertrophiával járó krónikus cor pulmonaleban vagy súlyos emphysemában sinus ritmusban is előfordulhat R hullám aVR elvezetésben (32).



49. ábra. Az ábrán egy SVT mechanizmusú WCT látható, amely arra példa, hogy az aVR kritérium miért jobb mint a régi QRS tengelyállás kritérium. A frontális síkban a QRS tengelyállás -160° , ami északnyugati tengelyállásnak felel meg, és a hagyományos kritériumok szerint ez a helytelen VT diagnózisra utal. Bár a QRS komplexus aVR elvezetésben dominánsan pozitív, nincs kezdeti R vagy RS hullám, mert a QRS q hullámmal kezdődik, és a v_i/v_t kritérium aVR-ben >1 -nél, ami a helyes SVT diagnózist támasztja alá.

5.3.1.1.3. Mi a magyarázata, hogy az első új algoritmus jobbnak bizonyult a Brugada algoritmusnál?

A Brugada algoritmus bonyolult morfológiai kritériumokat megtartó 4. lépcsője volt a felelős a legtöbb [41/70 (59%)] az algoritmus által helytelenül felállított WCT diagnózisért. Bár a két algoritmus első három lépcsőjében a teszt pontosság nagymértékben hasonló volt, a 4. lépcsőben a v_i/v_t kritérium jobbnak bizonyult a 4. Brugada kritériumnál. A Brugada algoritmus alacsonyabb teszt pontosságának egy másik oka az lehet, hogy kritériumai magas specificitásúak ugyan, de relatíve alacsony a sensitivitásuk (a négy Brugada kritérium VT diagnózisra vonatkozó sensitivitása alkalmazásuk sorrendjében 22,8%, 56,5%, 10,1% és 39,4% volt). Ezzel szemben az első új algoritmus kritériumai nemcsak magas specificitásúak voltak, hanem közülük többnek a sensitivitása is elég jó volt (a szárblock, fascicularis block kritériumé 74,7%, a v_i/v_t kritériumé a 4. lépcsőben 70% volt a VT diagnosis vonatkozásában). Ezenkívül kimutatták, (242) hogy preexistáló Tawara szárblock jelenléte és I-es osztályba tartozó antiarrhythmias szerek vagy amiodaron szedése a 2. Brugada kritérium alacsony specificitását eredményezi (tehát sok ilyen betegnél, akiknél a WCT háttérében SVT volt, a praecordialis elvezetésekben mért leghosszabb RS intervallum >100 ms volt, ami tévesen VT diagnózisra utalt). Ezzel szemben a preexistáló Tawara szárblock jelenléte és az I-es osztályba tartozó antiarrhythmias szerek vagy amiodaron szedése nem várható, hogy befolyásolja a v_i/v_t kritériumot vagy az első új algoritmus bármelyik kritériumát. Ennek megfelelően vizsgálatunkban 8/30 (27%) olyan SVT mechanizmusú WCT esetében, amely olyan betegekben jött létre, akiknek vagy preexistáló Tawara szárblockjuk volt vagy I-es osztályba tartozó antiarrhythmias szert vagy amiodaront szedtek, a leghosszabb RS intervallum >100 ms volt, és eredményeink azt mutatták, hogy preexistáló Tawara szárblock jelenléte esetén az első új algoritmus teszt pontossága nagyobb volt a Brugada algoritmusénál. A 2. Brugada kritérium (RS>100 ms) másik gyenge pontja, hogy idiopathiás intrafascicularis VT esetén az RS 60-80 ms, tehát ezt a típusú VT-t a 2. Brugada kritérium nem képes diagnosztizálni. Vizsgálatunkban az összes idiopathiás VT-ből 15/29 (52%) esetben volt az RS intervallum <100 ms, az első új algoritmus teszt pontossága idiopathiás VT esetén a szignifikancia határán levő mértékben volt jobb a Brugada algoritmusénál.

5.3.1.1.4. Az első új algoritmus korlátai

Az első új algoritmus a WCT-ák bizonyos formáit eleve képtelen felismerni. Ilyenek a Tawara szár reentry VT, a fascicularis VT és az atriofascicularis járulékos köteget involváló SVT, amelyek a preexistáló vagy funkcionális Tawara szár blockkal járó SVT-től elkülöníthetetlen típusos Tawara szárblock morfológiával járnak. A Tawara szár reentry VT, fascicularis VT helyes diagnózisára csak abban az esetben van lehetőség az első új algoritmussal, ha AV disszociáció is jelen van (40, 241, 243, 244).

Egy másik korlátja az első új algoritmusnak az önkényes definíció, amely szerint a v_i/v_t arányt abban az elvezetésben kell mérni, ahol a kezdeti kamrai aktiváció a leggyorsabb. Az önkényes definíció mögötti feltételezés az volt, hogy VT esetén a $v_i/v_t \leq 1$ kell legyen akkor is, ha a v_i -t abban az elvezetésben mérjük, amelyben értéke a 12 elvezetés közül a legnagyobb.

Az a tény, hogy vizsgálatunkban az első új algoritmus jobbnak bizonyult a Brugada algoritmusnál, nem feltétlenül jelenti azt, hogy az első új algoritmus a legjobb jelenlegi módszer a WCT-k differenciál diagnózisára. Brugada és mtsai (39) azt állították, hogy algoritmusuk sensitivitása és specificitása jobb a tradicionális EKG kritériumokénál, de állításukat csak néhány példával próbálták bizonyítani, a két módszer szisztematikus összehasonlítását nem végezték el. Bár hozzánk hasonlóan más szerzők (241-243, 245) is az eredetileg közölnél alacsonyabb sensitivitásúnak és specificitásúnak találták a Brugada algoritmust, ennek ellenére továbbra is hasznosnak tartották.

Az első új algoritmus további hiányossága, hogy – kivéve az AV disszociáció és esetlegesen a pozitív aVR kritérium jelenlétét – nem képes a PXT-t a VT-től elkülöníteni, azonban erre a tradicionális EKG kritériumok sem képesek az AV disszociáció és az Antunes (119) által javasolt kritériumok kivételével, amelyek csak viszonylag ritkán vannak jelen. Ennek az az oka, hogy a típusos AV járulékos nyálábot használó PXT, bár mechanizmusát tekintve SVT, de az EKG morfológiáját tekintve úgy viselkedik, mint egy a kamrák basisáról kiinduló VT, tekintettel arra, hogy miután az accessorius nyálábon keresztül az ingerület átjut a kamrába, a kezdeti kamrai aktiváció sebessége az izomvezetés miatt lassú lesz mindaddig, amíg az ingerület el nem éri a legközelebb elhelyezkedő His-Purkinje rostokat (246).

5.3.1.2. Az új egyszerűsített aVR algoritmus vizsgálata

Az új aVR algoritmust azért fejlesztettem ki (120), mert bár a korábbi első új algoritmus jobbnak bizonyult a Brugada algoritmusnál, mégis, anélkül, hogy az algoritmusok alkalmazásához szükséges időt pontosan mértük volna, mindkét vizsgálonak az volt a

határozott benyomása, hogy az esetek nagyobb részében a korábbi algoritmus alkalmazása valamivel több időt igényel a Brugada algoritmusénál.

5.3.1.2.1. Legfontosabb eredmények

Az új aVR algoritmus, szemben az összes eddig alkalmazott kritérium rendszerrel, algoritmussal, kizárólag a VT vagy SVT mechanizmusú WCT-k során tapasztalható iniciális és terminális kamrai aktiváció sebességeinek nagysága és iránya közötti különbségek elvén alapul. Eredményeink azt igazolták, hogy 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 első új algoritmus és az új aVR algoritmus teszt pontossága közelítőleg megegyezett az összes bonyolult tradicionális kritérium alkalmazásával. Más szerzők azonban az új aVR algoritmus akárcsak a Brugada algoritmus, Pava kritérium és más régebbi algoritmusok diagnosztikus pontosságát is alacsonyabbnak találták (75% körüli diagnosztikus pontosság a Pava kritérium kivételével), és az algoritmusok diagnosztikus pontossága között nem találtak különbséget, kivéve a Pava kritériumot, amelynek diagnosztikus pontossága szignifikánsan alacsonyabb volt a Brugada algoritmusénál (68,1% vs. 77,5%) (245, 247). Gyermekek populáción is mind a Brugada mind az új aVR algoritmus alacsonyabb diagnosztikus pontosságát találták az eredeti közleményekben szereplőnél, a két algoritmus diagnosztikus pontossága között azonban nem találtak különbséget (248).

5.3.1.2.2. Új koncepciók az aVR algoritmusban

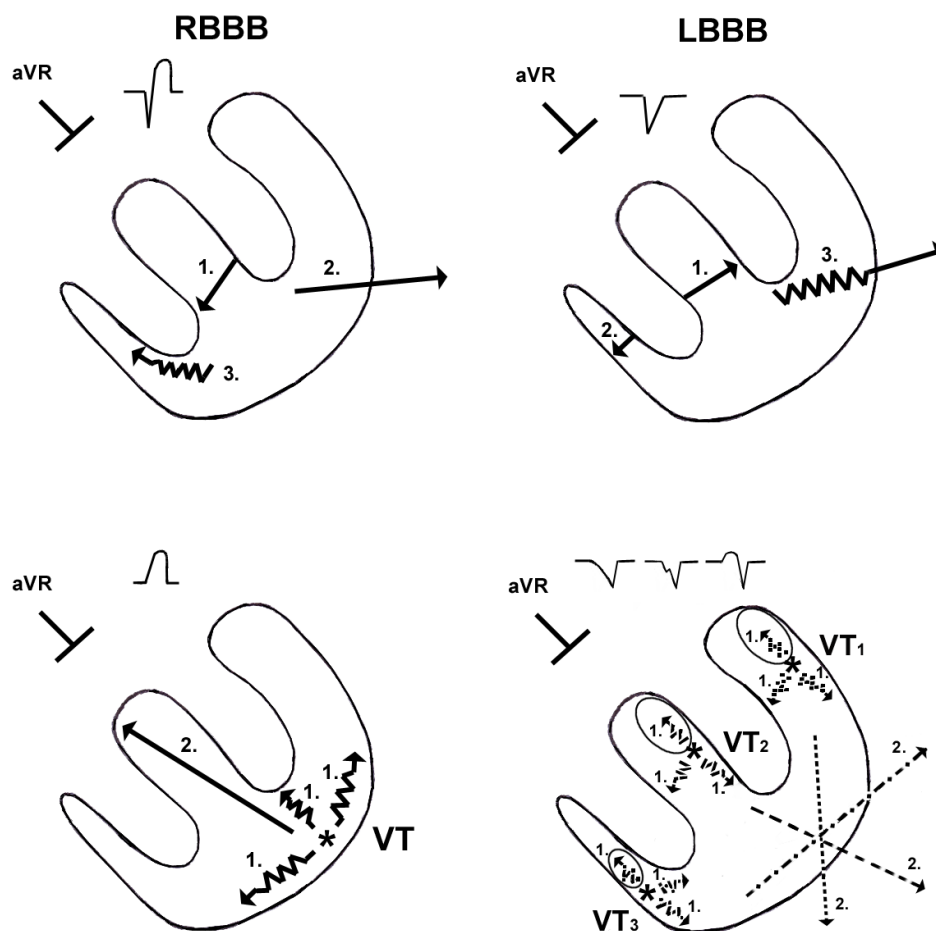
Annak ellenére, hogy az új aVR algoritmus már nem tartalmaz alapvetően új kritériumot az első új algoritmushoz képest, mégis a három alábbi új koncepción alapul: 1) az aVR elvezetés kizárólagos alkalmazása a WCT differenciál diagnózisára; 2) a VT-k két fő csoportra osztása: a) a kamrák csúcsából, inferior régiójából kiinduló VT-k, amelyek aVR-ben kezdeti R hullámmal járnak, b) a kamrák más területéről kiinduló VT-k, amelyek nem hoznak létre kezdeti R hullámot aVR elvezetésben, de a QRS kezdeti részének lelassulásával járnak (szemben az SVT-kkel, amelyekben a QRS kezdeti szakasza gyors, meredek); 3) A korábbi összes algoritmus, tradicionális EKG kritériumok által használt AV disszociáció és

bonyolult morfológiai kritériumok teljes kiküszöbölése az elemzésből.

Az aVR elvezetés kizárólagos alkalmazása és a VT-k felosztása két alapvető formára

Szárblockkal járó SVT során mind a kezdeti gyors septalis aktiváció (akár balról jobbra, akár jobbról balra történik) mind a későbbi fő kamra aktiváció az aVR elvezetéstől elfelé halad, ezért aVR-ben negatív QRS komplexust (QS komplexus) eredményez (ld. 50. és 51. ábra). A fenti általánosítás alóli kivétel lehet a rS komplexus jelenléte aVR-ben inferior myocardialis infarctusban, valamint normális variánsként sinus ritmus vagy SVT esetén. Azonban az utóbbi esetekben az R/S arány <1 -nél, tehát kezdeti R hullám szárblockkal járó SVT esetén nem lehet aVR-ben (249, 250), az igen ritka kivétel a kifejezett jobb kamra hypertrophiával járó krónikus cor pulmonaléban vagy súlyos emphysemában esetleg előforduló R hullám aVR-ben.

Mivel a kezdeti R hullám aVR-ben nem egyeztethető össze SVT-vel, jelenléte olyan VT-re utal, amely típusosan a kamrák inferior vagy csúcsi régiójából indul ki. Ezért az aVR elvezetés alkalmasabb mint a többi elvezetések az SVT VT-től történő elkülönítésére (50. és 51. ábra). Feltételeztük, hogy az aVR elvezetés más elvezetéseknel érzékenyebben képes kimutatni az olyan VT-eket is, amelyek nem a kamrák csúcsi vagy inferior régiójából erednek, és ezáltal nem okoznak kezdeti R hullámot aVR-ben. Ez utóbbi VT-kről (kivéve a szabad kamrafal és az interventricularis septum legbasalisabb részéről kiinduló VT-eket) még azt is feltételeztük, hogy kell rendelkezniük egy kezdeti, lassú, felfelé irányuló, változó nagyságú vektor komponenssel, ami az aVR elvezetés felé mutat, (ez a vektor komponens SVT-ben nincs jelen) akkor is, ha a kamrai aktiváció fő vektora aVR elvezetéstől elfelé irányul, és ezáltal teljesen vagy dominánsan negatív QRS-t hoz létre aVR-ben (50. és 51. ábra). Egy másik döntő különbség az SVT és VT között, ami egyben a v_i/v_t kritérium magyarázata is, hogy a szárblockkal járó SVT esetén a kezdeti aktiváció gyors, és a széles QRS-t a QRS középső-terminális részében létrejövő ingerületvezetés késés hozza létre. Ezzel szemben VT-ben a kezdeti kamrai aktiváció lassúbb (vagy esetleg ugyanolyan lassú) mint a terminális aktiváció a kezdeti lassúbb izomvezetés következtében, ami addig tart, amíg az ingerület eléri a Hi-Purkinje rendszer legközelebbi elhelyezkedő elágazását, ezt követően a kamraizomzat többi része a His-Purkinje rendszeren keresztül gyorsan aktiválódik (120).



50. ábra. Az új aVR algoritmus fő koncepcióinak sematikus ábrázolása. A két felső rajz olyan WCT-t illusztrál, amelynek háttérében SVT áll funkcionális vagy fixált Tawara szár blockkal. A bal alsó rajz a kamrák csúcsi vagy inferior régiójából kiinduló VT-t mutat, amely aVR elvezetésben R hullámot eredményez. Az 1.-es vektorok a kezdeti kamrai aktiváció vektorai, a 2.-es vektorok a fő kamrai aktiváció eredő vektorának felelnek meg. A jobb alsó rajz három különböző VT-t mutat, amelyek nem a kamrák csúcsi vagy inferior régiójából erednek, ezért nem okoznak kezdeti R hullámot aVR-ben. Mindezeknek a VT-knek a közös tulajdonsága, hogy dominánsan negatív eredő fő kamrai aktivációs vektorral járnak, amelyet a 2.-es vektorok reprezentálnak. Az 1.-es vektorok a különböző VT-k kezdeti aktivációs vektorai, amelyek közül a bekarikázottak jelképezik a kezdeti, lassú, felfelé irányuló vektor komponens, ami az aVR elvezetés kezdeti részének lelassulását, készélesedését ($r > 40$ ms), illetve leszálló szárának megtöretését okozhatja. A különböző VT-khez tartozó vektorokat pontozott (VT1), szaggatott (VT2) és pontozott-szaggatott (VT3) vonalakkal jelöltük. A további magyarázatot ld. a szövegben. RBBB=jobb Tawara szár block, LBBB=bal Tawara szár block.

Tehát olyan VT esetén, amely nem okoz kezdeti R hullámot aVR-ben, a QRS kezdeti része aVR-ben kevésbé meredek („lassúbb”) lesz a kezdeti, lassúbb, felfelé irányuló vektor komponenssel járó kamrai aktiváció következtében, amely az aVR elvezetésben >40 ms szélességű kezdeti r vagy q hullám, a teljesen vagy dominánsan negatív QRS komplexus leszálló szárán látható megtöretés, vagy a lassúbb QRS kezdeti 40 ms-a alatti mint terminális 40 ms-a alatti kamrai aktiváció formájában manifesztálódhat. Ezzel ellentétben szárblockkal járó SVT esetén a QRS kezdeti része aVR-ben meredekebb („gyorsabb”) a mindenképpen gyors septalis aktiváció következtében, amely aVR elvezetéstől lefelé halad, és keskeny (<40 ms-os r vagy q hullámot illetve 1-nél nagyobb v_i/v_t arányt eredményez aVR-ben.

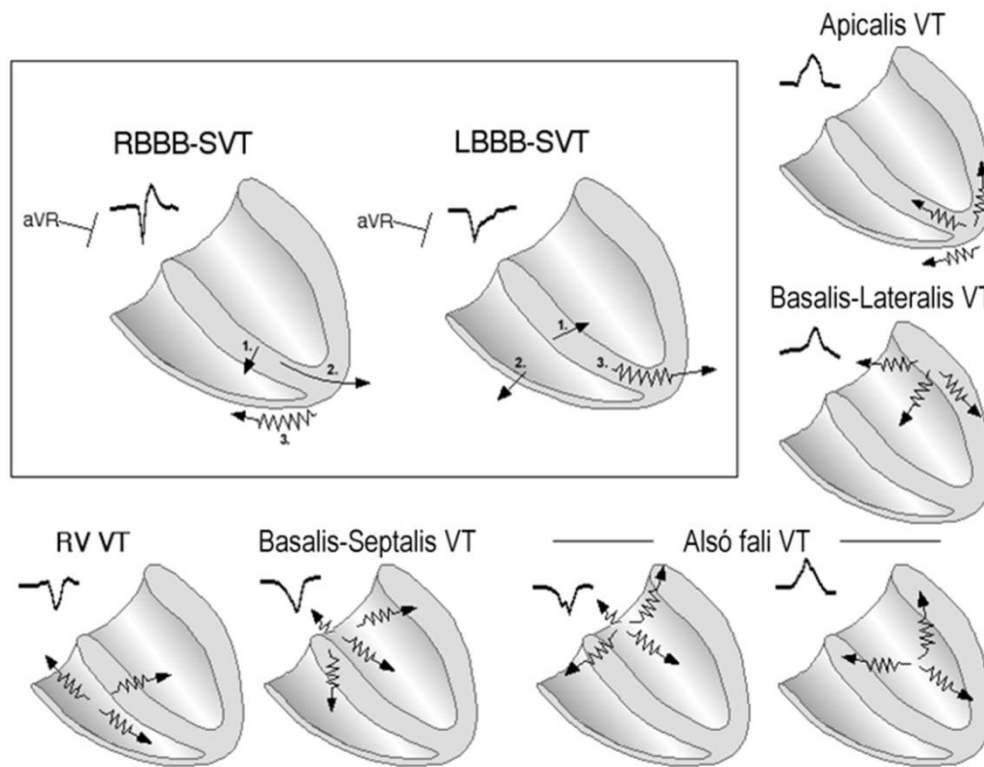
Az AV disszociáció kritérium és a bonyolult morfológiai kritériumok elhagyása

Az AV disszociáció kritériumot azért hagytuk el, mert eredményeink szerint alkalmazása nem befolyásolta az új aVR algoritmus teszt pontosságát. Azonban ez nem jelenti azt, hogy a 100%-os specificitású (de nem sensitív) AV disszociáció kritériumot ne lenne érdemes tovább is használni a WCT-k differenciál diagnózisában. Az AV disszociáció kritérium használható a 4 lépcsős új aVR algoritmussal együtt 5 lépcsős algoritmusként úgy, hogy az 1. lépcsőben az AV disszociáció kritériumot alkalmazzuk és a további 4 lépcsőben az új aVR algoritmust. A bonyolult morfológiai kritériumokat is teljesen elhagytuk az új aVR algoritmusból. A 52. ábra olyan valódi VT és SVT mechanizmusú WCT esetekből vett EKG-k gyakori, aVR elvezetésben előforduló QRS morfológiáit mutatja be, amelyek megfelelnek a hypothesisünkben vázolt várható QRS morfológiáknak.

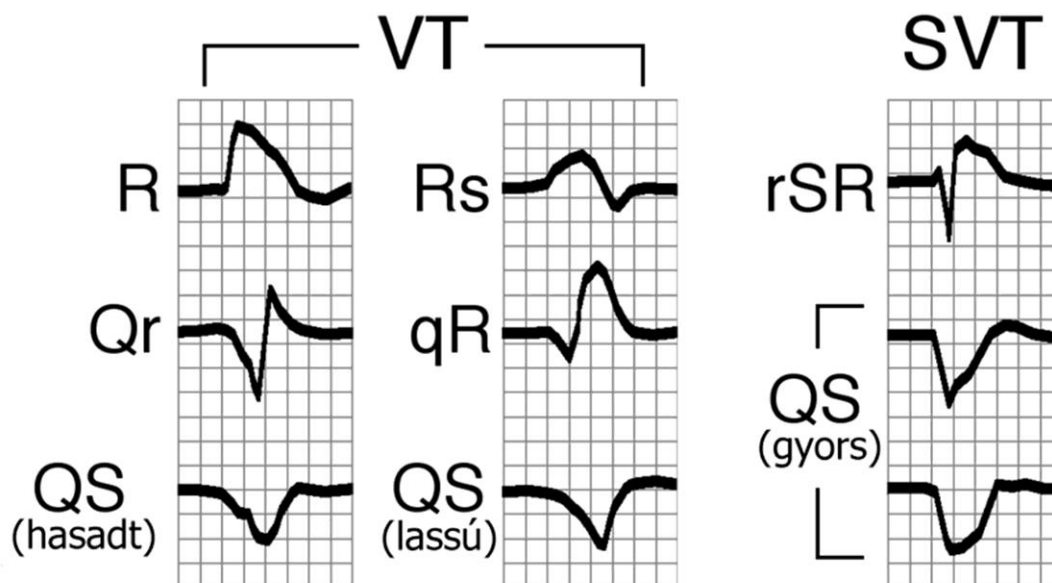
5.3.1.2.3. Az új aVR algoritmus előnyei és korlátai

Előnyök

Az új aVR algoritmus jól alkalmazható sürgősségi helyzetekben, mint amilyen a WCT-vel jelentkező beteg, mert pontos, elég gyors és egyszerű a bonyolult morfológiai kritériumok elhagyása és amiatt, hogy csak az aVR elvezetést kell elemezni. Annak ellenére, hogy a három algoritmus alkalmazásához szükséges időt a vizsgálat során nem mértük meg pontosan (ami a vizsgálat hiányossága is egyben), mindkét vizsgáló egyértelműen úgy találta, hogy az új aVR algoritmus alkalmazása kevesebb időt vesz igénybe mint az első új algoritmusé, és legalább ugyanolyan gyors mint a Brugada algoritmus. Más szerzők az új



51. ábra. A különböző mechanizmusú WCT-k során aVR-ben látható jellemző EKG minták magyarázata EP vizsgálattal igazolt diagnózisú betegek aVR elvezetéseiből vett példák. A példákat a szív jobb és bal kamrát valamint a kamrai septumot ábrázoló sematikus metszetein mutatjuk be, az aVR elvezetésekben látható betegekből származó valódi EKG-kal. Az egyenes vonalak nyíllal kezdeti gyors vektorokat, a hullámos vonalak nyíllal lassúbb ingerületvezetést jelképeznek. A felső téglalap keretben jobb és bal Tawara szár blockos aberráns vezetés sematikus ábrázolása látható: a kezdeti gyors septalis aktivációt a „blockolt” kamra lassúbb aktivációja követi. A téglalap kereten kívüli ábrák a jobb oldali függőleges három ábra olyan VT-ket mutat be, amelyek a bal kamra csúcsából, inferior vagy lateralis falából erednek, és aVR-ben kezdeti R hullámot hoznak létre. A balról számított alsó három ábra olyan egyéb helyről kiinduló VT-ket mutat, amelyek dominánsan negatív fő aktivációs vektorral járnak, és aVR-ben dominánsan negatív QRS-t eredményeznek, a QRS kezdeti részének lelassulásával, kiszélesedésével, vagy leszálló szárának megtöretésével, amelyet a kezdeti, lassú felfelé irányuló vektor komponensek és/vagy a lassú, kezdeti izomvezetés okoz. Az ábrákon jelölt VT kiindulási hely az EP vizsgálat során végzett térképezésen alapul.



52. ábra. VT vagy SVT mechanizmusú WCT-s betegek leggyakoribb aVR elvezetésben látható EKG-iból vett reprezentatív minták 40 ms-os kiskockákból álló rácsra rávetítve. Az aVR elvezetésben látható gyakori EKG-kból vett minták alátámasztják hypothesisünket, a VT-k esetében aVR-ben kezdeti R vagy RS hullámot, a QRS kezdeti részének meglassulását (r vagy $q > 40$ ms, $v_i/v_t \leq 1$, a leszálló száron megtöretést) látunk, SVT-k esetében a QRS kezdeti része gyors (r vagy $q < 40$ ms, $v_i/v_t > 1$).

aVR algoritmus alkalmazását lassúbnak találták mint a Brugada algoritmusét, bár azt is leírták, hogy eleve nagyobb tapasztalatuk volt a Brugada algoritmus alkalmazásával (247). Viszont az új aVR algoritmus 1. kritériumát egyszerűnek, jól reprodukálhatónak, pontosnak és gyorsnak találták, ami alapján véleményük szerint ideálissá teszi sürgősségi helyzetekben történő alkalmazásra (247).

Korlátok

Az új aVR algoritmus korlátai nagyrészt megegyeznek az első új algoritmus korlátaival, így részben a v_i/v_t arányt befolyásoló állapotokkal kapcsolatosak, amelyeket már az első új algoritmus tárgyalásánál ismertettünk.

Vizsgálataink korlátja a strukturális szívbetegség hiányában jelentkező VT esetek relatíve kis száma is. Ezek a VT-k keskenyebb QRS-sel járnak mint a strukturális szívbetegség talaján kialakuló VT-k, ezért könnyebben összetéveszthetők SVT-kkel. Lehetséges, hogy az új aVR algoritmus nem annyira pontos a strukturális szívbetegség hiányában kialakult VT-kben. Mivel az új aVR algoritmus vizsgálatakor elemzett EKG-k

majdnem teljesen megegyeztek az első új algoritmus vizsgálata során elemzett EKG-kkal, itt a korábbi vizsgálathoz hasonló alcsoport analízist nem végeztünk.

Az első új algoritmushoz hasonlóan az új aVR algoritmus sem képes a PXT-t a VT-től elkülöníteni (kivéve talán a kezdeti R hullám jelenlétét aVR-ben). Azonban, mint ezt említettem az első új algoritmus korlátainak tárgyalásában, erre bizonyos viszonylag ritka esetek kivételével a tradicionális EKG kritériumok, a Brugada algoritmus és a Pava kritérium sem képesek, és mivel a PXT-k általában csak 1-5%-át teszik ki a WCT-knak, az új aVR algoritmus e hiányossága nem tekinthető súlyosnak.

5.3.1.2.4. Következtetések

Az új, pontos, eléggé gyors és egyszerű aVR algoritmus jobbnak bizonyult a relatíve egyszerű Brugada algoritmusnál, és legalább olyan jónak, mint a bonyolult tradicionális EKG kritériumok a WCT-k differenciál diagnózisában. Ezért az új aVR algoritmus jól használhatónak látszik a WCT észlelésekor jelentkező jellemzően stresszel járó sürgősségi helyzetekben. Azonban bármilyen algoritmust vagy kritérium rendszert alkalmazunk, a WCT mechanizmusát még mindig az esetek 10%-áig terjedően helytelenül diagnosztizáljuk. Ezért a gyakorlatban minden tartós, reguláris WCT-t VT-nek kell tekinteni mindaddig, amíg definitíven be nem bizonyosodik, hogy SVT, mert még mindig sokkal jobb, ha néhány SVT-t tévesen VT-ként kezelünk, mint a fordított helyzet, mert ha VT-t tévesen SVT-ként kezelünk az potenciálisan katasztrófális következményekkel járhat (például IV Verapamil adása súlyos hypotensióhoz és/vagy VT acceleratióhoz vagy kamrafibrillációhoz vezethet, és az IV adenosin adásakor is létrejöhet myocardialis ischaemiát előidéző coronaria steal hatás, amely az ischaemiás VT-t fenntarthatja vagy elősegítheti átmenetét VF-be, ezenkívül antidrom AVRT mechanizmusú WCT esetén magas kamrai frekvenciával járó Afib-t provokálhat, ami VF kialakulásához vezethet, ha az accessorius nyáláb anterográd refrakter periódusa rövid) (32).

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

5.3.2.1. A legfontosabb eredmények

A 7 vizsgáló által együttesen elért átlagos teszt pontosság az új aVR algoritmus esetében jobb volt mint a Pava kritériumé, ami a 4 tapasztalt vizsgáló által elért jobb átlagos teszt pontosság következménye. A 7 vizsgáló együttes eredményeit figyelembe véve az új aVR algoritmus átlagos sensitivitása, NPV-je jobb volt a specificitása, PPV-je rosszabb volt mint a Pava kritérium megfelelő értékei. Az új aVR algoritmussal felállított helytelen diagnózisok főleg SVT-k helytelenül VT-nek diagnosztizálásából (az esetek 65,7%-ában) származtak, a Pava kritériummal kapott helytelen diagnózisok viszont főleg a veszélyesebb típusú tévedésből, VT-k helytelenül SVT-nek diagnosztizálásából (az esetek 72,5%-ában) származtak. A vizsgálat megmutatta, hogy a való életben, amikor különböző tapasztalattal, szakképesítéssel rendelkező orvosok alkalmazzák a két EKG módszert, akkor a két EKG módszer teszt pontossága, sensitivitása, specificitása, prediktív értékei alacsonyabbak voltak, mint az eredeti közleményekben közölt értékek. Vizsgálatunk alapján úgy tűnik, hogy tapasztalt alkalmazó orvosok esetén a 4 lépcsős, egyszerű új aVR algoritmus diagnosztikus értéke nagyobb mint a nagyon egyszerű Pava kritériumé. Tapasztalatlan alkalmazó orvosok esetében a két EKG módszer diagnosztikus értéke egyenértékű volt. A vizsgálók tapasztalatának hatását az eredményekre jól tükrözte a sokkal jobb interobserver egyezés a tapasztalt mint a tapasztalatlan vizsgálók között. Mindebből a gyakorlati alkalmazásra vonatkozóan az következik, hogy tapasztalt orvosoknak vagy tapasztalatlan orvosoknak, ha van lehetőségük tapasztaltabb kollégával konzultálni, inkább az új aVR algoritmus használata ajánlott, tapasztalatlan orvosoknak, ha nincs lehetőségük tapasztaltabb kollégával konzultálni, akkor inkább a még egyszerűbb Pava kritérium használata ajánlott a WCT mechanizmusának tisztázására.

5.3.2.2. Más szerzők hasonló vizsgálata

Csak egy másik vizsgálat van, amelyben összehasonlították az új aVR algoritmust a Pava kritériummal, ebben a két EKG módszer teszt pontossága között nem találtak szignifikáns különbséget, de a Pava kritérium teszt pontossága trendszerűen alacsonyabb volt (68,8% vs. 71,9%). A mi eredményeinkhez hasonlóan a VT diagnózisra vonatkozóan a Pava kritérium specificitását magasabbnak, sensitivitását alacsonyabbnak találták mint az új aVR algoritmusét (specificitás 82,7% vs. 48%, sensitivitás: 60% vs. 87,1%) és az eredeti közleményekben közölt értékekhez képest alacsonyabb teszt pontosságot, sensitivitást, specificitást találtak (245). Egy másik vizsgálatban (251) 4 anaesthesiologus rezidens alkalmazta az új aVR algoritmust. Ha az eredmények értékeléséből kivesszük annak a két rezidensnek az adatait, akik aránytalanul sok EKG értékelését hagyták ki az algoritmus 4. lépcsőjében, akkor a megmaradó két vizsgáló kissé alacsonyabb, de hasonló átlagos teszt pontosságot ért el (70 és 74%) mint a mi vizsgálatunkban a 3 tapasztalatlan vizsgáló (81,3%).

5.3.2.3. Az új algoritmusaink vizsgálatából adódó WCT-k differenciál dagnózisára vonatkozó gyakorlati következtetések

Mivel nincs olyan egyszerű és egyedül alkalmazható EKG módszer (és feltehetően a későbbiekben sem lesz), aminek a vizsgáló tapasztalatától függetlenül közel 100%-os diagnosztikus pontossága lenne, ezért a gyakorlatban a WCT-k differenciál diagnózisában a legspecifikusabb EKG kritériumok használata javasolt a specificitás csökkenő sorrendjében, ha rendelkezésre áll korábbi sinus ritmusos EKG, akkor ennek összehasonlítása a WCT EKG QRS morfológiájával, valamint az AV disszociáció klinikai jeleinek vizsgálata és a beteg anamnesisének, korának figyelembe vétele, és esetleg Valsalva manőver, carotis massage alkalmazása vagy IV adenosin adása.

5.3.2.4. A vizsgálat korlátai

A vizsgáló orvosok nemcsak az EP diagnózist nem ismerték, hanem a betegek klinikai adatait sem, ami eltér az általános klinikai gyakorlattól, ezért ronthatta az eredményeket. Másrészt viszont a vizsgálók az EKG-k értékelésének megkezdése előtt a két EKG módszer használatával kapcsolatos rövid gyakorlati oktatáson vettek részt, ami javíthatta az eredményeket.

5.4. A megtartott ejectiós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) pathogenesisével kapcsolatos vizsgálataink

5.4.1. Biokémiai vizsgálatok

5.4.1.1. Hypertoniás normális ejectiós frakciójú betegekben a bal kamra systolés és diastolés dysfunctionnak és a hypertoniás szívbetegség HFpEF-be történő átmenetének elsődleges oka az oxidatív stressz és a gyulladás lehet

A hypertoniás betegcsoportokban a kontrollhoz képest emelkedett PK és plasma BH₄ szintek oxidatív stressz jelenlétére utalnak hypertoniás normális ejectiós frakciójú betegekben. A hypertoniás betegcsoportokban észlelt jelentősen emelkedett PAI-I szintek szintén az oxidatív stressz jelenlétét támasztják alá, mivel a PAI-I szint az oxidatív stresszel párhuzamosan emelkedik (252, 253).

A hypertoniás betegcsoportokban észlelt, a kontroll csoporthoz képest emelkedett TNF- α és a HTDD+ csoportban az emelkedett CRP szint megerősíti a gyulladás jelenlétét.

A hypertonia a HFpEF leggyakoribb okának és prekursor állapotának tekinthető betegség. A hypertoniás szívbetegség HFpEF-be történő átmenete progresszív bal kamra hypertrophiával és a bal kamra diastolés és a pitvari funkció romlásával jellemezhető (63). Eredményeink alapján azoknál a betegeknél, akiknél az utánkövetés során a bal kamra diastolés funkció romlott, magasabb PK és IL-6 szinteket észleltünk mind a saját kiindulási értékeikhez, mind pedig azon betegek értékeihez képest, akiknek a bal kamra diastolés funkciója változatlan maradt az utánkövetés során. Az LVM a progresszív bal kamra diastolés dysfunctióval párhuzamosan nőtt.

Irodalmi adatok szólnak amellett, hogy az emelkedett plasma BH₄ szintek csökkent vascularis BH₄ szintekkel járnak együtt, amely a NOS enzim szétkapcsolódásához és következményes oxidatív stresszhez vezet (254-256). Bár erre vonatkozó kísérletes adatok egyelőre nem állnak rendelkezésünkre, lehetséges, hogy az emelkedett plasma BH₄ szintek esetleg más szövetekben, így a myocardiumban is, csökkent BH₄ szintekkel járnak együtt, amely a myocardialis NOS szétkapcsolódásához és myocardialis oxidatív stresszhez vezethet. Hypertoniás HFpEF egérmodellekben elegánsan bizonyították, hogy a HFpEF-ért a myocardialis NOS szétkapcsolás következtében létrejövő oxidatív stressz a felelős, nem pedig általában véve az oxidatív stressz vagy önmagában a hypertonia (73, 74). Eredményeink igazolják, hogy a gyulladás, az oxidatív stressz (az esetlegesen csökkent szöveti BH₄ szintek jelenlétében leginkább a myocardialis NOS szétkapcsolódás következtében kialakuló myocardialis oxidatív stressz) olyan kedvezőtlen változásokat idéznek elő, melyek felgyorsíthatják a hypertoniás szívbetegség HFpEF-be történő átmenetét.

A plasma BH₄, PAI-I, TNF- α és IL-6 szintek inverz korrelációt mutattak a longitudinális systolés és - a TNF- α kivételével - a longitudinális kora diastolés myocardialis deformációs paraméterek abszolút értékeivel. Ez is alátámasztja azt a hypothesiszt, hogy a fokozott oxidatív stressz és a gyulladás nemcsak a bal kamra diastolés funkció romlásában kiemelt jelentőségű, hanem potenciális pathogenetikai szerepe lehet a bal kamra systolés dysfunctio kialakulásában is.

5.4.1.2. A progresszív bal kamra diastolés dysfunctióval párhuzamos fokozott atherosclerosis

A kontroll és a HTDD- csoporthoz képest a HTDD+ csoportban megfigyelt magasabb PWV és carotis score a bal kamra diastolés funkció romlásával párhuzamosan megjelenő előrehaladott atherosclerosisra utal a nagy arteriákban. Az oxidatív stressz és a gyulladás

pathogenetikai szerepe az atherosclerosisban bizonyított (257, 258), így feltételezhető, hogy a fokozott oxidatív stressz és a gyulladás hozzájárulhat a hypertóniás szívbetegség HFpEF-be való átmenetéhez és a bal kamra systolés és diastolés dysfunctióhoz a hypertóniás betegekben, miközben a nagy arteriákban fokozott atherosclerosisához vezet.

5.4.1.3. A pitvari dysfunctio lehetséges okai hypertóniás, megtartott ejectiós frakciójú betegekben

A HTDD+ csoportban kimutatott a kontrollhoz képest emelkedett cGA szint, a cGA szint pozitív korrelációja a pitvari vezetési idővel, a pitvari myocardiális deformációs paraméterek abszolút értékeivel kimutatott inverz korrelációja, valamint pozitív korrelációja a bal pitvari volumennel és a LAV/BSA-val arra utal, hogy a bal kamra systolés és diastolés dysfunctio következményeként fellépő neuroendocrin aktiváció jelentősen hozzájárulhat a pitvari dysfunctio kialakulásához a hypertóniás betegekben.

A pitvari dysfunctio fontos meghatározója lehet a hypertóniás szívbetegség HFpEF-be történő átmenetének (63). A BNP szintek fordított korrelációja néhány hagyományos bal kamra systolés és diastolés dysfunctiót jelző markerrel, arra utal, hogy a neuroendocrin aktiváció hozzájárulhat a bal kamra systolés és diastolés funkció romlásához.

5.4.1.4. Klinikai jelentőség

A HFpEF-nek jelenleg még mindig nincs bizonyítékokon alapuló hatékony kezelése (41, 56). Más szerzők munkájával összhangban (73, 74, 254, 259) eredményeink alapján a BH₄ adása, mely megakadályozhatja a myocardiális NOS enzim szétkapcsolódását, gátolhatja a HFpEF kialakulását, esetlegesen pedig vissza is fordíthatja a kórképet, ígéretes lehet a HFpEF kezelésére.

5.4.1.5. Biokémiai eredményeink korlátai

Biokémiai vizsgálatunk fontos korlátja, hogy etikai okokból nem tudtunk myocardiális mintákból biokémiai méréseket végezni. A myocardiális BH₄ szinteket így nem mérhettük meg, közvetlenül tehát nem tudtuk bizonyítani a myocardiális NOS szétkapcsolódást.

A vizsgálat kezdetén egyetlen betegünk sem volt szívelégtelen, azonban az utánkövetés során két betegnél alakult ki HFpEF. Hypertóniás, megtartott ejectiós frakciójú

betegeinknél tehát azt tudtuk igazolni, hogy az oxidatív stressz és a gyulladás kapcsolatban állhat a bal kamra diastolés funkció romlásával, a pitvari dysfunctióval és a bal kamra hypertrophia progressziójával. A fentiek mind a hypertoniás szívbetegség HFpEF-be történő átmenetének fontos meghatározói.

A kórházi környezetben kevés olyan ≥ 60 éves egészséges személy fordul meg, aki megfelel a beválasztási kritériumoknak, ezért a kontroll csoportba viszonylag kis számú személy került beválasztásra.

5.4.2. A MacIver-Townsend hypothesis igazolása

5.4.2.1. A legfontosabb megfigyeléseink

Vizsgálatunkban megerősítettük a MacIver – Townsend hypothesis hypertoniás, megtartott ejectiós frakciójú betegekben. MacIver és Townsend a bal kamrai contractio matematikai modelljének használata alapján azt feltételezte, hogy HFpEF-ben az enyhén-mérsékelt csökkenő longitudinális systolés bal kamra funkció ellenére megtartott ejectiós frakció a fokozott bal kamra hypertrophia következtében létrejött megtartott abszolút radialis falvastagodás következménye, nem pedig a kompenzatorikusan fokozott radialis vagy circumferencialis systolés funkció okozza.

A HFpEF-fel kapcsolatosan közölt irodalmi adatokhoz hasonlóan, a HFpEF leggyakoribb prekursor állapotának és előidéző okának tekinthető hypertoniás, megtartott ejectiós frakciójú betegek körében is kimutattunk enyhén csökkenő bal kamra systolés funkciót a myocardiális deformációs paraméterek segítségével, amelyet a rutin szívultrahang vizsgálat során vizsgált paraméterekkel nem tudtunk volna felismerni. Kidolgoztunk egy új rutin echocardiographia során is használható bal kamra systolés funkciót jellemző paramétert - az EF(S)/LVM/BMI-t, amely szemben az ejectiós frakcióval, a jelenleg legérzékenyebb, de jóval bonyolultabb és rutinszerűen még nem alkalmazott myocardiális deformációs paraméterekhez hasonló pontossággal jelzi az enyhe bal kamra systolés dysfunctiót.

A bal kamra diastolés dysfunctio mértékével párhuzamos LVM növekedés, a bal kamra hypertrophia és a bal kamra diastolés dysfunctio mértékével párhuzamos EF(S)/LVM/BMI csökkenés és GLS abszolút érték trendszerű csökkenése azt jelzik, hogy a hypertoniás szívbetegség HFpEF-be történő átmenete alatt az LVM növekedése (63) és a bal kamra systolés funkciójának enyhe progresszív romlása következhet be. Többszörös logisztikus regressziós analízis során, ahol az életkort, a nemet és a bal kamra diastolés

dysfunctiót tekintettük független változónak, a férfi nem és a bal kamra diastolés dysfunctio bizonyult a bal kamra systolés dysfunctio független prediktorának.

5.4.2.2. A megtartott ejectiós frakció lehetséges mechanizmusa HFpEF-ben

A HFpEF hátterében álló tényezők (pl. hypertonia, diabetes mellitus, obesitas, stb.) először a legsérülékenyebb, longitudinálisan elhelyezkedő subendocardialis szívmuszkulust károsítják, amely csökkent longitudinális bal kamra systolés funkcióhoz és csökkent verővolumenhez vezet. Ugyanezen tényezők bal kamra hypertrophiát is okoznak a fokozott oxidatív stresszen és/vagy afterload-on keresztül, amely csökkent EDV-t eredményez. Az ejectiós frakció az SV/EDV hányadosnak felel meg. Ha mind az EDV, mind az SV kb. azonos mértékben csökken, az EF változatlan marad (53. ábra). Ez a lehetséges mechanizmus összhangban áll az eredményeinkkel és a MacIver – Townsend hypothesis-sal is. A HTDD+ csoportban csak trendszerű csökkenést találtunk az SV és az EDV értékekben.

5.4.2.3. A bal kamra systolés dysfunctio kimutatásának javítása HFpEF-ben

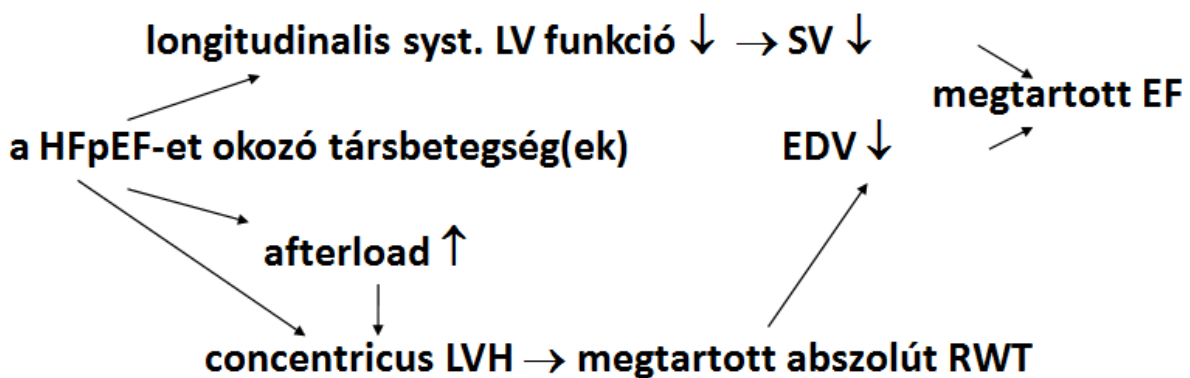
Más szerzőkkel ellentétben (260) a hypertóniás betegekben szöveti dopplerrel mért systolés mitralis annulus sebességek nem csökkentek a kontroll csoporthoz képest. A mitralis annulus M-mód kitérés és az IVV sem csökkent a hypertóniás betegekben.

Az ejectiós frakcióval ellentétben - amely nem képes kimutatni az enyhe-mérsékelt fokú longitudinális bal kamra systolés funkció csökkenést - az $EF(S)/LVM/BMI$ csökkent a hypertóniás betegekben. A ROC analízis alapján az $EF(S)/LVM/BMI$ bizonyult a legjobb rutin echocardiographiás paraméternek a bal kamra systolés dysfunctio kimutatására.

Bár korábbi humán vizsgálatok (58-60, 99) a MacIver–Townsend hypothesis bizonyos elemeivel összhangban lévő eredményeket mutattak, legjobb tudomásunk szerint mi végeztünk először szisztematikus humán vizsgálatot közvetlenül a hypothesis tesztelése céljából, elősegítve ezzel a HFpEF pathogenesisének jobb megismerését. Eredményeink fontosak, mivel alátámasztják azt az elterjedőben lévő nézetet, hogy a HFpEF kialakulásában nemcsak a diastolés dysfunctio az egyetlen pathophysiologiai tényező, hanem a systolés funkció zavara is fontos szerepet tölt be (261). A hypertóniás, megtartott ejectiós frakciójú betegekben, akiknek csak egy részénél mutattunk ki enyhe diastolés dysfunctiót, feltehetően csak a longitudinális elhelyezkedésű subendocardialis szívmuszkulust károsodnak, csökkent

longitudinalis bal kamra systolés funkciót eredményezve. A középső szívizomrostok, amelyek főleg a circumferencialis és radialis deformációért felelősek, relatíve intaktak maradnak, megtartott ejectiós frakcióhoz vezetve. Korábbi publikációk alapján a középső fali frakcionális rövidülés megbízható jelzője a bal kamra systolés dysfunciójának (60-62), prognosztikai értéke bizonyított (262). A középső fali frakcionális rövidülés helyett mi a myocardialis deformációs paramétereket használtuk, mivel ezzel a módszerrel közvetlenül kimutatható a bal kamra systolés dysfunctio, míg a középső fali frakcionális rövidülés becslése matematikai feltevéseken alapul. Szignifikáns lineáris összefüggés mutatható ki az átlagos circumferencialis S és középső fali frakcionális rövidülés között (263), illetve a circumferencialis S hasonlóan kiváló prognosztikai értékkel bír, mint a középső fali frakcionális rövidülés (264).

$$EF = \frac{EDV - ESV}{EDV}, SV = EDV - ESV \rightarrow EF = \frac{SV}{EDV}$$



53. ábra. A megtartott ejectiós frakció lehetséges pathomechanismusa HFpEF-ben.

EDV=végdiastolés térfogat, EF=ejectiós frakció, ESV=végsystolés térfogat, LVH=bal kamra hypertrophia, RWT=radialis falvastagodás, SV=verőtérfogat.

5.4.2.4. A MacIver-Townsend hypothesis-sal kapcsolatos vizsgálataink korlátai

A felvetésünket, hogy az ejectiós frakcióval szemben az EF(S)/LVM/BMI alkalmazható lehet mint egyszerű, rutin diagnosztikai paraméter az enyhe systolés bal kamra dysfunctio kimutatására, nagyszámú betegen kellene igazolni.

A myocardialis deformációs paramétereket befolyásolja a preload és az afterload (a fokozott preload növeli, a fokozott afterload csökkenti a myocardialis S abszolút értékét), vizsgálatunkban azonban a myocardialis deformáció függését preload-tól és afterload-tól nem elemeztük. A résztvevők vagy egészséges kontroll személyek, vagy komplikációmentes hypertóniás betegek voltak enyhe diastolés dysfunctióval vagy anélkül, akiknél szívelégtelenség nem állt fenn. Mind az emelkedett, mind az alacsony preload előfordulása valószínűtlen volt, mivel csak két betegnél észleltünk 1a fokú diastolés dysfunctiót, amely emelkedett bal pitvari töltőnyomásra utalhat, valamint nem találtunk a csoportok között különbséget az EDV, a bal pitvari volumenek, az LVOT sebességek és az LVOT-VTI tekintetében. Más szerzők egybehangzóan igazolták, hogy a longitudinalis és a circumferencialis végsystolés falfeszülés kisebb a bal kamra hypertrophiás hypertóniás betegekben, mint a kontroll csoportban, ami csökkent afterload-ra utal az előbbi csoportban. A csökkent bal kamra longitudinalis és circumferencialis systolés funkció így nem lehet a fokozott afterload következménye a bal kamra hypertrophiás hypertóniás betegekben (60, 61, 260). Irodalmi adatok alapján a systolés falfeszülés szignifikáns mértékben vagy trendszerűen csökkent, de semmiképpen sem nőtt a bal kamra hypertrophia nélküli hypertóniás betegcsoportban (61), illetve egy másik hypertóniás populációban, ahol a betegek csak 25%-ának volt bal kamra hypertrophiája (260) a kontrollcsoporthoz viszonyítva. A longitudinalis frakcionális rövidülés nem mutatott szoros kapcsolatot a longitudinalis falfeszüléssel (60), ami azt valószínűsítette, hogy az afterload helyett egyéb tényezők befolyásolják jelentős mértékben a longitudinalis frakcionális rövidülést. Összefoglalva tehát, bár vizsgálatunk fontos korlátja hogy nem vizsgáltuk a myocardialis deformációs paraméterekkel párhuzamosan a systolés falfeszülést, mégis valószínűtlen, hogy a normálistól eltérő preload vagy afterload értékek jelenléte betegeinkben érdemben befolyásolta volna a vizsgálatunkból levont következtetéseket.

További korlátja vizsgálatunknak, hogy az intraventricularis vezetési zavar EKG jeleit mutató betegeket nem zártuk ki. Azonban a hypertóniás betegek kis részénél találtunk csak intraventricularis vezetési zavart (10,5%-nál a HTDD- csoportban és 10,7%-nál a HTDD+ csoportban). A speckle tracking módszerrel mért S értékek e betegek statisztikai analízisből történő kivétele után is ugyanolyanok maradtak, így kizárható volt az a lehetőség, hogy a néhány betegnél észlelt intraventricularis vezetési zavar megváltoztatta volna az eredményeket.

Nagyon kevés cardiovascularis esemény lépett fel a komplikációmentes, jó állapotú hypertóniás betegeink között, így ebben a betegcsoportban nem tudtuk az EF(S)/LVM/BMI prognosztikai jelentőségét vizsgálni a cardiovascularis események tekintetében.

A betegek a tervezettnél lassúbb bevonása és kisebb száma is limitálta eredményeinket.

5.4.3. Genetikai vizsgálatok

5.4.3.1. Leglényegesebb eredményeink

Igazoltuk a hypertóniás, megtartott ejeciós frakciójú betegek genetikai hajlamát oxidatív stresszre, amely többszörös logisztikus regressziós analízissel vizsgálva a bal kamra diastolés dysfunctio jelenlétével párhuzamosan fokozódott, az életkorra, nemre, dohányzási státuszra, obesitasra, HDL és LDL koleszterin szintre és a GFR-re történő illesztés után is. Az LVM önmagában vagy BSA-ra vagy BMI-re normalizálva szintén a bal kamra diastolés dysfunctio jelenlétével párhuzamosan nőtt. Mivel a bal kamra diastolés dysfunctio és a hypertrophia fontos markerei a hypertóniás szívbetegség HFpEF-be történő átmenetének (63), az eredményeink arra utalnak, hogy minél több oxidatív stresszre hajlamosító allél fordul elő egy hypertóniás betegben, annál nagyobb az esély a hypertóniás szívbetegségből a HFpEF kialakulására.

A hypertóniás, megtartott ejeciós frakciójú betegeinkben az emelkedett PK és emelkedett plasma BH₄ és teljes biopterin szintek alapján kimutattuk az oxidatív stressz jelenlétét. Az emelkedett plasma BH₄ és teljes biopterin szint alapján feltételezhető, hogy az oxidatív stressz esetleg myocardialis NOS szétkapcsolódás következtében jön létre, mivel irodalmi adatok szerint az emelkedett plasma BH₄ szint csökkent vascularis BH₄ szinttel jár együtt (254-256), ami NOS szétkapcsolódáshoz vezet, és ez alapján feltételezhetjük - bár erre egyelőre nincs adatunk -, hogy az emelkedett plazma BH₄ szint esetleg más szövetekben, így a myocardiumban is, csökkent BH₄ szintekkel járhat együtt. Állatkísérletes HFpEF modellekben bizonyított, hogy a myocardialis NOS szétkapcsolódás az oxidatív stressz legvalószínűbb oka (73, 74). Legjobb tudomásunk szerint hypertóniás betegeinkben eddig csak az oxidatív stresszel összefüggésben lévő enzimeket kódoló egyes individuális gének SNP-it vizsgálták, vizsgálatunk az első, amely a hypertóniás betegek genetikai predispozíóját oxidatív stresszre mérte fel.

5.4.3.2. A vizsgált génpolymorphismusok kiválasztása

Az általunk vizsgált génpolymorphismusok közös tulajdonsága, hogy kapcsolatban állnak mind az endothel dysfunctióval vagy a hypertóniával, mind pedig az oxidatív stresszel, és, hogy a gének által kódolt enzimek funkciója egymáshoz kapcsolódik az oxidatív stressz elleni sejtszintű védelemben. Feltételeztük, hogy a fokozott oxidatív stresszel és endothel dysfunctióval vagy hypertóniával összefüggésben álló minor allélek prevalenciája nagyobb lesz a HTDD- csoportban, mint a kontroll személyekben, és még nagyobb a HTDD+ csoportban, mint a HTDD- csoportban. A munkahypóthesisünk összhangban áll azzal a feltételezéssel, hogy a bal kamra diastolés dysfunctio megjelenése fontos eleme és jelzője a hypertóniás szívbetegség HFpEF-be történő átmenetének, és, hogy ez az átalakulás legalább részben genetikailag meghatározott. Eredményeink megerősítették ezt a feltevést, mivel a vizsgált individuális SNP-k minor allél frekvenciáin alapuló oxidatív stresszre történő predispozíciót jelző genetikai pontszám a bal kamra diastolés dysfunctio jelenlétével párhuzamosan nőtt. Minden több gén által meghatározott betegség esetében nehéz meghatározni az egyes genetikai variánsok hatását a fenotípusra. Genetikai pontszámunk egyszerű modellje lehet a jellegek mennyiségi öröklődésének. Modellünk jól jellemzi a társuló fenotípust és hasznos markere lehet a bal kamra diastolés dysfunctio progressziójának és a hypertóniás szívbetegség átalakulásának HFpEF-be.

5.4.3.3. Genetikai vizsgálataink korlátai

Mindössze 6, az oxidatív stresszel összefüggésben lévő SNP-t vizsgáltunk, a redox metabolizmus szabályozása, a szabad gyökök termelése és eliminációja a sejtekben jóval összetettebb folyamat, amelyben számos enzim és gén vesz részt. Igazoltuk a hypertóniás, megtartott ejectió frakciójú betegek genetikai predispozícióját oxidatív stresszre, amely a diastolés bal kamra dysfunctio jelenlétével párhuzamosan nőtt, azonban a pontos pathophysiologiai mechanizmus tisztázása és annak vizsgálata, hogy a fokozott genetikai predispozíció oxidatív stresszre valóban szerepet játszik-e a hypertóniás szívbetegség HFpEF-be történő átalakulásában további vizsgálatokat igényel. Egyes gyógyszerek, például a statinok, a renin-angiotenzin rendszer inhibitorai és a béta-blokkolók antioxidáns hatásuk révén csökkenthetik hypertóniás betegekben az oxidatív stresszt (265, 266).

Mivel a vizsgált személyek száma, különösen a kontroll csoportban, kicsi volt, és nem tudtuk az eredményeket egy hitelesítést szolgáló kohorsz adataival összevetni, így az előzetes

eredményeink nagyobb populációban és hitelesítő kohorsszal még további vizsgálatokra szorulnak.

5.5. A reszinkronizációs therápiára történő jobb betegkiválasztást elősegítő új EKG módszereink

5.5.1. Új EKG dyssynchronia kritériumok a CRT-re történő betegkiválasztás javítására

5.5.1.1. Legfontosabb eredmények

Igazoltuk, hogy az új intraventricularis és interventricularis dyssynchronia EKG kritériumok együttes alkalmazása a hagyományos kritériumokkal (intra+interDC+TC) 6 hónapos követés után jobban megjósolta a CRT-re adott választ mint a csak hagyományos kritériumok (TC) alkalmazása a CRT-re TC-ok alapján kiválasztott betegekben, ami az NICD alcsoporthoz elért jobb teszt pontosság következménye volt (143). Az LBBB alcsoporthoz, ami jól reagál CRT-re, az intra+interDC+TC nem jelezte előre jobban a CRT-re adott választ mint a csak TC-ok alkalmazása.

Vizsgálatunk leglényegesebb új eredménye az új EKG dyssynchronia kritériumok nagy klinikai értéke azoknak a 130-149 ms QRS szélességű, NICD morfológiájú betegeknek a CRT-re történő kiválasztásában, akiknél a CRT hatékony lehet, mert a jelenlegi ajánlások szerint a CRT indikációja ebben a betegcsoportban kérdéses. Vizsgálatunk igazolta, hogy az NICD alcsoporthoz az intra+interDC+TC-okkal felállított végső ED- diagnózis specificitása és PPV-je is 100% volt. Tehát minden NICD morfológiájú beteg, akinél az intra+interDC+TC alkalmazásával ED- diagnózist állítottunk fel, a CRT után 6 hónappal klinikai NR-nek bizonyult. Másrészt, ha az NICD morfológiájú betegekben az intra+interDC+TC-ok alkalmazásával ED+ végső diagnózist állítottunk fel, akkor az ED+ diagnózis PPV-e 80,6% volt, ami azt jelenti, hogy a várható NR arány ezekben a betegekben <20%, ami azonos az LBBB morfológiájú betegek várható NR arányával. Tehát az új EKG dyssynchronia kritériumokkal várható R-nek diagnosztizált NICD morfológiájú betegek esélye, hogy klinikai NR-ek lesznek, megegyezik a CRT-re jól reagáló LBBB morfológiájú betegek várható NR arányával. Ha az új EKG dyssynchronia kritériumok klinikai értéke a jövőben prospektív, multicentrikus nagyobb betegszámon végzett vizsgálatokban is megerősítést nyer, akkor az új EKG dyssynchronia kritériumokat alkalmazhatjuk annak

eldöntésére, hogy a 130-149 ms QRS szélességű és NICD morfológiájú betegek közül ki részesüljön CRT-ban.

5.5.1.2. A kamrai aktivációs sorrend NICD morfológiájú betegekben

Az NICD morfológiájú betegek kamrai aktivációs sorrendjéről lényegében nincs adat egyetlen kis számú ($n=15$) betegen noninvazív EKG imaging mapping technikával végzett vizsgálat adatain kívül (145). Ez a vizsgálat nagymértékben változó, heterogén kamrai aktivációs sorrendet mutatott a vizsgált betegekben, a betegcsoportra jellemző kamrai aktivációs sorrendet nem tudtak azonosítani. Az egyetlen jellemző tulajdonság az volt, hogy az LBBB morfológiájú betegekhez képest kevesebb és kisebb kiterjedésű lassú vezetésre utaló isochron vonalat tudtak kimutatni a LV-ban, ami magyarázza az NICD morfológiájú betegekben jelenlévő kisebb mértékű dyssynchroniát és kisebb QRS szélességet (145). Bár az NICD morfológiájú betegek kamrai aktivációjának sorrendje egyelőre nem ismert, az új EKG dyssynchronia kritériumok alkalmazásával ki lehet mutatni a szignifikáns interventricularis és/vagy LV intraventricularis dyssynchronia jelenlétét ezekben a betegekben.

5.5.1.3. Az eredményeinket támogató irodalmi adatok

Az LV intraventricularis EKG kritériumot 2010-ben fejlesztettem ki (267). Egy nemrég közölt vizsgálatban (268) azt találták, hogy a laterális EKG elvezetésekben látható késői (megnyúlt) ID kezdet a CRT utáni LV reverz remodeling jó előrejelzője volt. A vizsgálatban az LBBB és NICD morfológiájú betegekben többváltozós logisztikus regressziós analízis elvégzését követően a CRT előtti hosszabb ID az I-es és aVL elvezetésekben, az I-es elvezetésben mért megnyúlt ID/QRS szélesség arány és az I-es elvezetésben megnyúlt ID és V_1 ID különbsége bizonyultak a CRT-re adott válasz prediktorainak. A CRT előtti QRS szélesség nem volt a CRT-re adott válasz szignifikáns előrejelzője (268). Ploux és mtsai (145) LBBB és NICD morfológiájú betegeket vizsgáltak, akiket a mi vizsgálatunkban alkalmazott kritériumokkal teljesen megegyező kritériumok alapján választottak ki CRT-re, és a mieinkhez nagyon hasonló eredményeket közöltek. A testfelszíni EKG térképezést és CT-t kombináló EKG imaging technikát alkalmazták vizsgálatukban, amely egy új, ígéretes noninvazív EP vizsgálatnak megfelelő epicardialis elektromos aktivációs térkép készítésére alkalmas módszer. A két betegcsoportban a teljes jobb kamrai aktivációs idő (RVTAT) hasonló volt, de a teljes bal kamrai aktivációs idő (LVTAT) és a ventricularis elektromos

szétkapcsolódási idő (VEU), ami az átlagos LVTAT és RVTAT értékek különbségének felelt meg, hosszabb volt az LBBB csoportban. A VEU mind az interventricularis mind az LV intraventricularis dyssynchronia jelzője, mert értéke megnő akkor is, ha a LV aktiváció kezdete késik a RV aktiváció kezdetéhez képest, amely késést döntően a transeptalis aktivációs idő határozza meg, és LV intraventricularis aktiváció késés esetén is. A VEU >50 ms-os cutoff értéke jobban megjósolta a CRT-re adott választ mint a QRS szélesség, 90%-os sensitivitással, 82%-os specificitással, 90%-os PPV-vel és 82%-os NPV-vel, függetlenül attól, hogy LBBB morfológia jelen volt-e vagy sem. A mi eredményeinkkel egyezően az EKG imaging alkalmazása nem javította a CRT-re adott klinikai válasz előrejelzését az LBBB csoportban, de az NICD csoportban 3/5(60%) betegben megjósolta a klinikai választ és 9/9(100%) betegben pedig megjósolta a klinikai nonresponderséget. Tehát vizsgálatunkban az NICD morfológiájú betegek profitáltak a VEU meghatározásából. Hasonlóan a mi eredményeinkhez Gold és mtsai (269) azt találták, hogy, a CRT vizsgálat során alkalmazott LV stimulációs hely LV elektrogramjának első nagy csúcsa és a felszíni EKG QRS-ének kezdete közötti időtartam (QLV időtartam) előrejelezte a CRT-re adott választ. Ez a megfigyelés megfelel a mi következtetésünknek, miszerint a CRT-re adott válasz fő meghatározója az elektromos dyssynchronia jelenléte vagy hiánya. Az általam kifejlesztett egyszerű, új EKG dyssynchronia kritériumok, amelyek a betegágy mellett gyorsan alkalmazhatók, jól demonstrálják a 12 elvezetéses EKG-ban még mindig jelenlévő rejtett lehetőségeket, mert képesek voltak ugyanolyan jól megjósolni a CRT-re adott választ, mint a minden bizonnyal 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.

5.5.1.4. Vizsgálatunk korlátai

Vizsgálatunk legfontosabb korlátja az, hogy egy centrumban, relatíve kis betegszámon végzett retrospektív vizsgálat volt rövid utánkövetési idővel. Mivel az LV végsystolés térfogat adatok csak a betegek 10%-ában és a mind CRT előtti mind CRT utáni LVEF adatok csak 82/124(66%) betegben álltak rendelkezésre, és az EF értékeket különböző vizsgálók határozták meg, akik esetleg különböző módszereket is használtak az EF meghatározásra, ezeket az echocardiographiás paramétereket nem tudtuk felhasználni a CRT-re adott válasz megítélésére. A jövőben prospektív vizsgálatban érdemes vizsgálni, hogy az új EKG dyssynchronia kritériumok alkalmazása képes-e a CRT utáni LV volumen responderség (LV

reverz remodeling) előrejelzésére, és hosszabb utánkövetési idő alatt az ösztörtalitás vagy az ösztörtalitásból és HF miatt hospitalizációból alkotott ösztörtett végpont csökkentésére.

5.5.2. Új EKG kritérium a legkésőbb aktíválódó LV terület lokalizációjának becslésére

Vizsgálatunk (84 és közlésre beküldött, elbírálás alatt lévő közlemény) legfőbb eredménye annak valószínűsítése, hogy az NICD morfológiájú betegek relatíve gyakori CRT nonresponder válasának oka a bennük kimutatható kisebb mértékű dyssynchronia (amit kisebb QRS szélességük jelez) mellett az lehet, hogy a legkésőbb aktíválódó LV régiójuk távol esik a LBBB morfológiájú betegekétől, és ezért a jelenleg alkalmazott CRT technika, amelyet a LBBB-ben jelenlévő LV intraventricularis dyssynchronia megszüntetésére fejlesztettek ki az LV elektróda LV inferolateralis falra történő pozicionálásával, nem hatásos náluk. A CRT-re azok a betegek adnak kedvező klinikai választ, akiknél a legkésőbb aktíválódó LV régió az LV elektróda hegyénél vagy attól nem messze, annak szomszédságában van. A legkésőbb aktíválódó LV terület az NICD-2 alcsoportban igen messze, az NICD-1 alcsoportban kevésbé messze volt az LBBB csoport legkésőbb aktíválódó LV régiójától, ezért az NICD-1 alcsoportba tartozó betegek még esetleg lehetnek CRT responderok, de nagy a valószínűsége annak, hogy az NICD-2 alcsoportba tartozó betegek CRT nonresponderok lesznek. Az NICD csoporton belül az NICD-2 alcsoportba tartozó betegek aránya [22/57(39%)] kb. megfelel az NICD csoportban tapasztalható 30-40%-os nonresponder arálynak (85). Mindezek alapján elképzelhető, hogy egy a jelenlegitől eltérő CRT technika, amelynek során a LV elektródát a legkésőbb aktíválódó LV régióba vagy annak közelébe helyezik, javíthatja az NICD morfológiájú betegek CRT-re adott klinikai választ. Nagyon valószínűnek tűnik, hogy az NICD morfológiájú betegek a kamrai aktiváció sorrendje szempontjából heterogén csoportot alkotnak. Ezért további invazív elektroanatómiai vagy noninvazív EKG imaging mapping-gel végzett vizsgálatok szükségesek NICD morfológiájú betegekben a kamrai aktivációjuk jellegzetességeinek tisztázása és esetleges jellemző kamrai aktivációs mintát mutató alcsoportok azonosítása céljából. Az általam kifejlesztett EKG módszer legjobb esetben is csak a legkésőbb aktíválódó LV terület lokalizációjának durva becslésére lehet alkalmas. Ha azonban erre a célra alkalmasságát a jövőben megbízhatóbb, pontosabb mapping vizsgálatokkal sikerül megerősíteni, akkor használható lesz azoknak az NICD morfológiájú betegeknek a kiválasztására, akiknél a jelenlegitől eltérő CRT technika alkalmazása szükséges a kedvező válasz eléréséhez.

5.5.2.1. Vizsgálatunk korlátai

A kis betegszám és az a tény, hogy az eredő secundaer ST vektorok meghatározása nem volt kivitelezhető 24/169(14%) EKG esetében, -különösen a NICD csoportba tartozó betegekben [16/73(22%)]-, mert az ST eltérés nem secundaer hanem primer volt, vagy mert az ST szakasz isoelektromos volt, vizsgálatunk korlátainak tekinthetők. Vizsgálatunk egy másik fontos korlátja az, hogy a legkésőbb aktiválódó LV régió helyét úgy próbáltuk közelítőleg azonosítani, hogy az a számított térbeli eredő secundaer ST vektor hátrafelé meghosszabbításának egy sematikus szívábrával létrejött metszéspontjánál helyezkedik el, ahelyett, hogy valódi szívről készült felvételt használtunk volna erre a célra. Azonban mivel a betegcsoportra jellemző térbeli eredő secundaer ST vektort az egész betegcsoport átlagos frontális és horizontális eredő secundaer ST vektoraiból számoltuk ki, ezért egy átlagos az adott betegcsoportra jellemző szív képét kellett volna megszerkesztenünk az egyes betegek szíveinek felvételeiből a legkésőbb aktiválódó LV régió lokalizációjának becslésére, ami meglehetősen bonyolult feladat lett volna, és meghaladta a jelenlegi lehetőségeinket. Az új EKG módszer alkalmasságát a legkésőbb aktiválódó LV régió lokalizációjának közelítő becslésére pontosabb mapping módszerekkel kell a jövőben igazolni. Ezért eredményeink jelenleg még csak kezdeti, nem szilárd bizonyítékokon alapuló eredménynek tekinthetők.

6. Következtetések, új megállapítások

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.
2. Patkány reperfúziós arrhythmia modellen mind az AM mind az antioxidáns (S, E) kezelések együtt vagy önmagukban a reperfúziós 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 együttadása AM-nal biztonságos és előnyös is lehet az AM toxicitás csökkentése céljából.
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

rését 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 rés csökkentése vagy bezárása útján.

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 lysosomal phospholipidosist. A S a lysosomal 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.

5. 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.

6. 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.

7. Az IP ibutilid kezelés annak ellenére, hogy szignifikáns pitvari EP hatást fejtett ki (AfibCL_m megnyúlás), nem volt képes megszüntetni a tartós Afib-t és csökkenteni a Afib időtartamát gyors pitvari paceléssel indukált tartós Afib kutya modelljében. 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 MAPD₉₀-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 adás nem fejtett ki szignifikáns systemás haemodinamikai hatást. A pericardialis folyadék ibutilid koncentrációja két nagyságrenddel nagyobb volt mint a vena femoralisban mért gyógyszer koncentráció, a gyógyszer koncentrációja a pericardialis térben gyorsan csökkent és az epicardialis

vasculatura útján történő gyors clearance révén a gyógyszer átjutott a systemás keringésbe, ott mérhető ibutilid koncentrációkat létrehozva. A myocardialis ibutilid koncentráció csökkenő sorrendben a következő volt: bal pitvar > jobb pitvar > kamrai epicardium > kamrai endocardium.

8. Megállapítottuk hogy a thoracalis SCS csökkentette a sinus frekvenciát és rontja az AV vezetést parasympathicus 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 szívelégtelenség kezelésében is.

9. 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 (270) és a 2016 évi European Heart Rhythm Association consensus dokumentumban a supraventricularis arrhythmiák kezeléséről (271) „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.**

10. 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.

11. 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 (72-74) meggyőzőnek tűnő állatkísérletes eredményei alapján különösen a myocardiális NOS szétkapcsolódás következtében létrejövő myocardiális 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.

12. Bár korábbi humán vizsgálatokban is közöltek HFpEF-ben az enyhén-mérsékelten 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.

13. Szemben az ejectiós frakcióval, a vizsgálatunkban alkalmazott, rutin echocardiographia során mérhető EF(S)/LVM/BMI a megtartott ejectiós frakciójú hypertóniás 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 myocardiális 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.

14. Vizsgálataink alapján valószínű, hogy a HFpEF prekursor állapotának tekinthető normális ejectiós frakciójú, hypertóniás 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 stresszel, BH₄ metabolizmussal és NOS funkcióval összefüggésben álló 3 enzimet kódoló génnek 6 SNP-ának MAF-jain alapul, a bal kamra diastolés és a pitvar dysfunctioval, valamint a bal kamrai izomtömeggel együttesen hasznos markere lehet a hypertóniás szívbetegség HFpEF-be történő átmenetének.

15. 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.

16. 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.

7. Eredményeink jövőbeli gyakorlati hasznosíthatósága

Az AM toxicitással kapcsolatos vizsgálataink eredményei alapján antioxidánsok együttadása AM-nal csökkentheti vagy megelőzheti az AM toxikus mellékhatásait, úgy, hogy az AM antiarrhythmias hatását nem befolyásolják vagy esetleg fokozzák is. Ennek egyértelmű igazolására prospektív humán vizsgálat elvégzésére lenne szükség, amelynek során AM-t szedő (például Afib és/vagy VT miatt) betegeknek klinikai használatra engedélyezett antioxidánst (például E-vitamin, silymarin) adnának, és vizsgálnák a követési idő alatt a betegek ösztörtalitását, az AM toxicitásnak megfelelő mellékhatások előfordulását és az AM antiarrhythmias hatását.

Az antiarrhythmias gyógyszerek lokalizált bejuttatása a szervezetbe, akár szívűtét során a megfelelő szívűreg felszínére helyezve hydrogél vagy tapasz formájában, akár az újabb nagyobb vagy mérsékelt mennyiségű pericardialis folyadék hiányában is alkalmazható transatrialis, subxyphoidealis technikákkal, lehetővé teheti a ritmuszavarok kisebb gyógyszeradagokkal végzett, hosszabb hatástartamú, és az antiarrhythmias gyógyszerek által okozott kevesebb mellékhatással, proarrhythmias hatással járó ugyanolyan hatékony vagy hatékonyabb kezelését, mint p. os vagy IV antiarrhythmias gyógyszer adagolással. Főleg a postoperatív Afib megelőzéssel kapcsolatosan vannak már biztató klinikai eredmények.

Az SCS igazolt antianginás hatása mellett alkalmas lehet a kamrai tachyarrhythmias, hirtelen halál megelőzésére, illetve a szívűlégtelenség nonpharmacologiai kezelésére is, azonban ezeket a potenciális kedvező hatásait még további vizsgálatokban kell igazolni,

különösen a korábbi kedvező eredményekkel járó vizsgálatok után végzett DEFEAT-HF vizsgálat kedvezőtlen eredményei miatt.

A két új WCT-k differenciál diagnózisára alkalmazható algoritmusom újabb koncepciókkal egészítette ki és tovább javította a WCT-k mechanizmusának diagnosztizálását. Főként az új aVR algoritmus (amelyből elhagytuk az összes bonyolult, hagyományos morfológiai kritériumot, és csak az aVR elvezetést kell vizsgálni) egyszerűsége, gyors alkalmazhatósága miatt sürgősségi körülmények között is kiválóan használható. Az ideális 100%-os diagnosztikus pontosságot azonban az új EKG algoritmusok alkalmazásával sem sikerült elérni, nagy valószínűséggel ez nem is érhető el semmilyen algoritmus vagy kritérium egyedüli alkalmazásával sem. A két új algoritmus diagnosztikus pontossága azonban 90% körüli volt, ami megegyezik az összes hagyományos, bonyolult, nehezen megjegyezhető EKG kritérium együttes alkalmazásának más szerzők által leírt diagnosztikus pontosságával, és a mi vizsgálatunkban jobb volt, más szerzők vizsgálataiban egyenértékű volt, a szintén széles körben használt Brugada algoritmus diagnosztikus pontosságával. Az új aVR algoritmus viszont egyszerűbb a Brugada algoritmusnál, amely utolsó lépcsőjében megtartotta a bonyolult, hagyományos morfológiai kritériumokat és alkalmazásakor több elvezetést kell vizsgálni.

A HFpEF pathogenesisével kapcsolatos vizsgálataink eredményei, bár etikai okok miatt nem tudtuk közvetlenül meghatározni a myocardialis BH₄ szinteket, támogatják az értekezésben leírt elég meggyőzőnek tűnő állatkísérletes eredményeket, amelyek szerint az oxidatív stressz következtében létrejövő NOS cofactor BH₄ depletioja következtében kialakuló myocardialis NOS szétkapcsolódásnak és a következményes myocardialis oxidatív stressznek lényeges szerepe lehet a HFpEF pathogenesisében. A HFpEF hypertóniás egér modelljében BH₄ adásával nemcsak megelőzni lehetett a HFpEF kialakulását, hanem a már kialakult HFpEF-et vissza is lehetett fordítani. Vizsgálatunkban a HFpEF prekursor állapotának tekinthető megtartott EF-jú hypertóniás betegekben talált magasabb plasma BH₄, teljes biopterin szintek az irodalmi adatok alapján csökkent vasculáris (endothelialis) BH₄ szintekkel, és esetlegesen –bár erre egyelőre nincs még adat- csökkent szöveti, így myocardialis BH₄ szintekkel is együtt járhatnak. Mindezek alapján a jövőben BH₄ (szobahőn instabil) vagy a klinikai használatra engedélyezett stabilabb származékának a sapropterinnek adása HFpEF-ben kedvező hatású lehet. Ennek azért is nagy jelentősége lehet, mert a HFpEF-nek egyelőre továbbra sincs bizonyítékokon alapuló elfogadott terápiája.

Egy új rutin echocardiographiás paramétert, az EF(S)/LVM/BMI-t, is kifejlesztettünk a HFpEF-ben és prekursor állapotaiban a megtartott EF ellenére jelenlévő enyhe-mérsékelt

fokú systolés LV dysfunctio kimutatására. Az EF(S)/LVM/BMI ugyanolyan pontossággal tudta vizsgálatunkban kimutatni a systolés LV dysfunctiót mint a bonyolultabb, rutin vizsgálatként egyelőre még nem alkalmazott, a systolés LV dysfunctio kimutatására jelenleg legérzékenyebbnek tartott myocardialis deformációt (strain, strain rate) mérő echocardiographiás módszerek. Amennyiben nagyobb betegszámon végzett prospektív vizsgálatban is alkalmasnak bizonyul az EF(S)/LVM/BMI a systolés LV dysfunctio kimutatására HFpEF-ben, a jövőben rutin echocardiographiás vizsgálatok során is javasolt lehet alkalmazása főként hypertoniában, HFpEF-ben illetve a HFpEF más prekurzor állapotaiban, de esetleg rutinszerűen minden betegben is.

A CRT-re leggyakrabban kerülő LBBB morfológiájú betegek jól reagálnak a CRT-re, csak $\leq 20\%$ -uk nonresponder. Ezzel szemben CRT-re kerülő második legnagyobb betegcsoport, az NICD morfológiájú betegek kb. 30-40%-a nonresponder, a jelenlegi ajánlások szerint a CRT indikációja kérdéses NICD morfológia esetén, ha a QRS szélesség 130-149 ms. Az NICD morfológiájú betegek nagyobb nonresponder arányának egyik oka a bennük jelenlévő kisebb mértékű elektromos dyssynchronia lehet. Az új interventricularis és LV intraventricularis EKG dyssynchronia kritériumaim amennyiben elektromos dyssynchronia hiányát diagnosztizáltak NICD morfológiájú betegekben, tehát a beteget várható klinikai nonrespondernek minősítették, akkor az NICD morfológiájú betegek 100%-ban nonrespondernek bizonyultak a CRT után, amennyiben a betegeknél elektromos dyssynchronia jelenlétét igazolták, tehát a beteget várható respondernek minősítették, akkor az NICD morfológiájú betegek ugyanolyan kis eséllyel ($\leq 20\%$ -ban) bizonyultak nonrespondernek mint az LBBB morfológiájú betegek. Ha prospektív, nagyobb betegszámon elvégzett vizsgálatok is igazolják az új EKG dyssynchronia kritériumok hasznosságát az NICD morfológiájú betegek CRT-re történő kiválasztásában, akkor segítségükkel a CRT nonresponderek aránya (ami még mindig 20-30%) a jövőben esetleg csökkenthető lesz. A legkésőbb aktíválódó LV terület becslésére kifejlesztett új EKG módszerrel végzett vizsgálat alapján azt feltételezhetjük, hogy az NICD morfológiájú betegek egy része azért lesz CRT-re nonresponder, mert a jelenlegi LBBB-ben észlelhető dyssynchronia megszüntetésére kifejlesztett CRT technika nem képes bennük megszüntetni a dyssynchroniát, azért mert a legkésőbb aktíválódó LV terület ezekben a betegekben igen messze helyezkedik el az LBBB morfológiájú betegek legkésőbb aktíválódó LV területétől. Ezért, amennyiben ezt a feltételezésünket pontosabb mapping technikákkal is igazolják, az NICD morfológiájú betegek CRT-re adott válaszát a jelenlegitől eltérő CRT technika alkalmazásával tovább lehetne javítani, és az egyszerű, így mellett alkalmazható új EKG módszert fel lehetne

használni azoknak a betegeknek az azonosítására, akiknél eltérő CRT technika használatára lehet szükség.

Irodalomjegyzék

1. **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
2. Kennedy, T. P., Gordon, G. B., Paky, A., McShone, A., Adkinson, N. F. Jr., Peters, S. P., Friday, K., Jackman, W., Sciuto, A. M., Gurtner, G. H. Amiodarone causes acute oxidant lung injury in ventilated and perfused rabbit lungs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1988;12: 23-36.
3. Hassan, T., Kochevar, I. E., Abdulah, D. Amiodarone phototoxicity to human erythrocytes and lymphocytes. *Photochem. Photobiol.* 1984; 45: 191-197.
4. Li, A. S. W., Chignell, C. F. Spectroscopic studies of cutaneous photosensitizing agents-IX. A spin trapping study of the photolysis of amiodarone and desethylamiodarone. *Photochem. Photobiol.* 1987; 45: 191-197
5. Paillous, N., Verrier, M. Photolysis of amiodarone an antiarrhythmic drug. *Photochem. Photobiol.* 1988; 47: 337-343.
6. Sautereau, A-M., Tournaire, C., Soares, M., Tocanne, J-F., Paillous, N. Interactions of amiodarone with model membranes and amiodarone-photoinduced peroxidation of lipids. *Biochem. Pharmacol.* 1992; 43: 2559-2566
7. Card, J. W., Leeder, R. G., Racz, W. J., Brien, J. F., Bray, T. M., Massey, T. M. Effects of dietary vitamin E supplementation on pulmonary morphology and collagen deposition in amiodarone- and vehicle-treated hamsters. *Toxicology* 1999; 133: 75-84
8. Berson, A., De Beco, V., Letteron, P., Robin, M. A., Moreau, C., El Kahwaji, J., Verthier, N., Feldmann, G., Fromenty, B., Pessayre, D. Steatohepatitis-inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes. *Gastroenterology* 1998; 114: 764-774
9. Ray, S. D., Patel, D., Wong, U., Bagchi, D. In vivo protection of DNA damage associated apoptotic and necrotic cell deaths during acetaminophen-induced nephrotoxicity, amiodarone-induced lung toxicity and doxorubicin-induced cardiotoxicity by a novel IH 636 grape seed proanthocyanidin extract. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 2000; 107: 137-66
10. Taylor MD, Antonini JM, Roberts JR, Leonard SS, Shi XL, Gannett PM, Hubbs AF, Reasor MJ. Intratracheal amiodarone administration to F344 rats directly damages lung airway and parenchymal cells
Toxicology and Applied Pharmacology 2003; 188 (2): 92-103
11. El Golli-Bennour E, Bouslimi A, Zouaoui O, Nouria S, Achour A, Bacha H. Cytotoxicity effects of amiodarone on culture cells. *Experimental and Toxicologic Pathology* 2012;64:425-430
12. Niimi N, Yako H, Tsukamoto M, Takaku S, Yamauchi J, Kawakami E, Yanagisawa H, Watabe K, Utsunomiya K, Sango K. Involvement of oxidative stress and impaired lysosomal degradation in amiodarone-induced schwannopathy. *Eur J Neurosci* 2016;44:1723-1733

13. Honegger, U. E., Scuntaro, I., Wiesmann, U. N. Vitamin E reduces accumulation of amiodarone and desethylamiodarone and inhibits phospholipidosis in cultured human cells. *Biochem. Pharmacol.* 1995; 49: 1741-1745.
14. Kannan, R., Sarma, J. S. M., Guha, M., Swaminathan, N., Venkataraman, K. Role of vitamin E in amiodarone-induced phospholipidosis in rats. *FASEB J.* 1990; 4: 1127A
15. Kachel, D. L., Moyer, T. P., Martin II, W. J. Amiodarone-induced injury of human pulmonary artery endothelial cells: protection by α -tocopherol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; 254: 1107-1112
16. Bolt, M. W., Racz, W. J., Brien, J. F., Massey, T. E. Effects of vitamin E on cytotoxicity of amiodarone and desthylamiodarone in isolated hamster lung cells. *Toxicology* 2001; 166: 109-18
17. Rolfes C, Howard S, Goff R, Iaizzo PA. Localized drug delivery for cardiothoracic surgery. In: *Current concepts in general thoracic surgery*. Ed. Cagini L. Intech 2012, pp. 279-304
18. Wang W, Mei YQ, Yuan XH, Feng XD. Clinical efficacy of epicardial application of drug-releasing hydrogels to prevent postoperative atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:80-5
19. Gybels J, Kupers R. Central and peripheral electrical stimulation of the nervous system in the treatment of chronic pain. *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)* 1987; 38: 64-75
20. Augustinsson LE, Carlson CA, Holm J, Jivegard L. Epidural electrical stimulation in severe limb ischemia. Pain relief, increased blood flow, and a possible limb-saving effect. *Ann Surg* 1985; 202:104-110
21. Jacobs MJ, Jorning PJ, Beckers RC, Ubbink DT, van Kleef M, Slaaf DW, Reneman RS. Foot salvage and improvement of microvascular blood flow as a result of epidural spinal cor electrical stimulation. *J Vasc Surg* 1990;12:354-360
22. DeJongste MJ. Spinal cord stimulation for ischemic heart disease. *Neurol Res* 2000;22:293-298
23. Fanciullo GJ, Robb JF, Rose RJ, Sanders JH Jr. Spinal cord stimulation for intractable angina pectoris. *Anesth Analg* 1999;89:305-306
24. Jessurun GA, DeJongste MJ, Hautvast RW, Tio RA, Brouwer J, van Lelieveld S, Crijns HJ. Clinical follow up after cessation of chronic electrical neuromodulation in patients with severe coronary artery disease: A prospective randomised controlled study on putative involvement of sympathetic activity. *PACE* 1999;22:1432-1439
25. Sanderson JE, Ibrahim B, Waterhouse D, Palmer RB. Spinal electrical stimulation for intractable angina: Long-term clinical outcome and safety. *Eur Heart J* 1994;15:810-814
26. Eliasson T, Augustinsson LE, Mannheimer C. Spinal cord stimulation in severe angina

- pectoris: Presentation of current studies, indications and clinical experience. *Pain* 1996;65:169-179
27. Miyazaki T, Zipes DP. Pericardial prostaglandin biosynthesis prevents the increased incidence of reperfusion-induced ventricular fibrillation produced by efferent sympathetic stimulation in dogs. *Circulation* 1990;82:1008-1019
28. Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, Hull SS Jr, Foreman RD, Schwartz PJ. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res* 1991;68:1471-1481
29. De Ferrari GM, Salvati P, Grossoni M, Ukmar G, Vaga L, Patrono C, Schwartz PJ. Pharmacologic modulation of the autonomic nervous system in the prevention of sudden death. A study with propranolol, metacholine and oxotremorine in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:283-290
30. Fei L, Baron AD, Henry DP, Zipes DP. Intrapericardial delivery of L-arginine reduces the increased severity of ventricular arrhythmias during sympathetic stimulation in dogs with acute coronary occlusion: nitric oxide modulates sympathetic effects on ventricular electrophysiological properties. *Circulation* 1997;96:4044-4049
31. Bernstein SA, Wong B, Vasquez C, Rosenberg SP, Rooke R, Kuznekoff LM, Lader JM, Mahoney VM, Budylin T, Alvstrand M, Rakowski-Anderson T, Bharmi R, Shah R, Fowler S, Holmes D, Farazi TG, Chinitz LA, Morley GE. Spinal cord stimulation protects against atrial fibrillation induced by tachypacing. *Heart Rhythm* 2012;9:1426-1433
32. **Vereckei A.** Current algorithms for the diagnosis of wide QRS complex tachycardias. *Current Cardiology Reviews* 2014;10:262-276
33. Sandler IA, Marriott HJL. The differential morphology of anomalous ventricular complexes of RBBB-type in lead V1. Ventricular ectopy versus aberration. *Circulation* 1965;31:551-6
34. Swanick EJ, LaCamera F, Marriott HJL. Morphologic features of right ventricular ectopic beats. *Am J Cardiol* 1972;30:888-91
35. Marriott HJL, Sandler IA. Criteria old and new for differentiating between ectopic ventricular beat and aberrant ventricular conduction in the presence of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 1966;9:18-28
36. Wellens HJJ, Bar FW, Lie KL. The value of the electrocardiogram in the differential diagnosis of a tachycardia with a widened QRS complex. *Am J Med* 1978;64:27-33
37. Coumel P, Leclercq JF, Attuel P, Maisonblanche P. The QRS morphology in post myocardial infarction ventricular tachycardia. A study of 100 tracings compared with 70 cases of idiopathic ventricular tachycardia. *Eur Heart J* 1984;5:792-805
38. Kindwall KE, Brown J, Josephson ME: Electrocardiographic criteria for ventricular tachycardia in wide complex left bundle branch block morphology tachycardias. *Am J Cardiol* 1988;61:1279-1283

39. Brugada P, Brugada J, Mont L, Smeets J, Andries EW. A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex. *Circulation* 1991;83:1649-1659
40. Barold S. Bedside diagnosis of wide QRS tachycardia. *PACE*, 1995;18:2109-2115
41. Metra R, Teerlink JR. Heart Failure. *Lancet* 2017;390:1981-95
42. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.
43. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251–9.
44. Franssen C, Chen S, Hamdani N, Paulus WJ. From comorbidities to heart failure with preserved ejection fraction: a story of oxidative stress. *Heart* 2016;102:320-330
45. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;175:996-1004
46. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CSP, Cowie MR, Kjeldsen K, Jankowska EA, Atar D, Butler J, Fiuzat M, Zannad F, Pitt B, O'Connor CM. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2281-93
47. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, Ferrari R, Piepoli MF, Jimenez JFD, Metra M, Fonseca C, Hradec J, Amir O, Logeart D, Dahlström U, Merkely B, Drozd J, Goncalvesova E, Hassanein M, Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Tousoulis D, Kavoliuniene A, Fruhwald F, Fazlibegovic E, Temizhan A, Gatzov P, Erglis A, Laroche C, Mebazaa A on behalf of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1 year follow-up outcomes and differences across regions. *European Journal of Heart Failure* 2016;18:613-625
48. Loh JC, Creaser J, Rourke DA, Livingston N, Harrison TK, Vandenbogaart E, Moriguchi J, Hamilton MA, Tseng CH, Fonarow GC, Horwich TB. Temporal trends in treatment and outcomes for advanced heart failure with reduced ejection fraction from 1993–2010: findings from a university referral center. *Circ Heart Fail* 2013;6:411-9
49. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, Wehrens XHT, Deswal A. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection

fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:998-1005

50. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Heart J* 2011;32:670-9

51. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263-71

52. van Heerebeek L, Franssen CP, Hamdani N, Verheugt FW, Somsen GA, Paulus WJ. Molecular and cellular basis for diastolic dysfunction. *Curr Heart Fail Rep*, 2012;9:293-302.

53. Oktay AA, Rich JD, Shah SJ. The Emerging Epidemic of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep* 2013;10:401-10

54. Mohammed SF, Borlaug BA, Roger VL, Mirzoyev SA, Rodeheffer RJ, Chirinos JA, Redfield MM. Comorbidity and ventricular and vascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circ Heart Fail* 2012;5:710-9

55. Packer M. Can brain natriuretic peptide be used to guide the management of patients with heart failure and a preserved ejection fraction? The wrong way to identify new treatments for a nonexistent disease. *Circ Heart Fail* 2011;4:538-40

56. Zakeri R, Cowie MR. Heart failure with preserved ejection fraction: controversies, challenges and future directions. *Heart* 2018;104:377-384

57. Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddel AC, Fraser AG. "Pure" diastolic dysfunction is associated with long-axis systolic dysfunction. Implications for the diagnosis and classification of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:820-8

58. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Heatlie G, Leyva F, Patel K, Frenneux M, Sanderson JE. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:36-46

59. Wang J, Khoury DS, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29:1283-89

60. Aurigemma GP, Silver KH, Priest MA, Gaasch WH. Geometric changes allow normal ejection fraction despite depressed myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:195-202

61. Shimizu G, Hirota Y, Kita Y, Kawamura K, Saito T, Gaasch WH. Left ventricular midwall mechanics in systemic arterial hypertension. Myocardial function is depressed in pressure-overload hypertrophy. *Circulation*. 1991;83:1676-1684

62. De Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Alderman MH, Laragh JH. Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/end-systolic stress relation in human hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1444-51

63. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH, Lakatta EG, Najjar SS, Kass DA. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:198-207
64. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, Rodondi N, Smith AL, Harrison DG, Yongmei L, Hoffmann U, Bauer DC, Newman AB, Kritchevsky SB, Harris TB, Butler J. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults. The health ABC (Health, Aging and Body Composition) Study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2129-37
65. Collier P, Watson CJ, Voon V, Pheian D, Jan A, Mak G, Martos R, Baugh JA, Ledwidge MT, McDonald KM. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *European Journal of Heart Failure* 2011;13:1087-95
66. Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F, von Schlippenbach J, Skurk C, Steendijk P, Riad A, Poller W, Schultheiss H-P, Tschöpe C. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4:44-52
67. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, Falcao-Pires I, Masters RJ, Kupreishvili K, Ijsselmuiden AJ, Schalkwijk CG, Bronzwaer JG, Diamant M, Borbely A, van der Velden J, Stienen GJ, Laarman GJ, Niessen HW, Paulus WJ. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products and myocyte resting tension. *Circulation* 2008;117:43-51
68. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000;86:494-501
69. van Heerebeek L, Hamdani N, Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF, Begieneman MPV, Bronzwaer JGF, van der Velden J, Stienen GJM, Laarman GJ, Somsen A, Verheugt FWA, Niessen HWM, Paulus WJ. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2012;126:830-839
70. Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, Konishi M, Suzuki H, Nozaki T, Ohba K, Matsubara J, Maeda H, Horibata Y, Sakamoto K, Sugamura K, Yamamuro M, Sumida H, Kaikita K, Iwashita S, Matsui K, Kimura K, Umemura S, Ogawa H. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure and normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1778-86
71. Schulz E, Jansen T, Wenzel P, Daiber A, Münzel T. Nitric oxide, tetrahydrobiopterin, oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10: 1115-26
72. Cunnington C, Channon KM. Tetrahydrobiopterin: pleiotropic roles in cardiovascular pathophysiology. *Heart* 2010;96:1872-77
73. Silberman GA, Fan T-HM, Liu H, Jiao Z, Xiao HD, Lovelock JD, Boulden BM, Widder J, Fredd S, Bernstein KE, Wolska BM, Dikalov S, Harrison DG, Dudley SC Jr. Uncoupled

cardiac nitric oxide synthase mediates diastolic dysfunction. *Circulation* 2010;121:519-528

74. Moens AL, Takimoto E, Tocchetti CG, Chakir K, Bedja D, Cormaci G, Ketner EA, Majmudar M, Gabrielson K, Halushka MK, Mitchell JB, Biswal S, Channon KM, Wolin MS, Alp NJ, Paolocci N, Champion HC, Kass DA. Reversal of cardiac hypertrophy and fibrosis from pressure overload by tetrahydrobiopterin. Efficacy of recoupling nitric oxide synthase as a therapeutic strategy. *Circulation* 2008;117:2626-36

75. Zareba W, Kellin H, Cygankiewicz I, Hall J, McNitt S, Brown M, Cannom D, Daubert JP, Eldar M, Gold MR, Goldberger JJ, Goldenberg I, Lichstein E, Pitschner H, Rashtian M, Solomon S, Viskin S, Wang P, Moss AJ on behalf of the MADIT-CRT Investigators. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT). *Circulation* 2011;123:1061-1072

76. Tang ASI, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL for the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT) Investigators. Cardiac resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385-95

77. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannesses A, Freemantle N, Cleland JGF, Tavazzi L, Daubert C on behalf of the CARE-HF investigators. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Failure* 2009;11:699-705

78. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM for the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) investigators. Cardiac-resynchronization therapy with and without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50

79. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2012;163:260-267.e3

80. Goldenberg I, Kutiyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Mark Estes III NA, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:477-8

81. Steffel J, Robertson M, Singh JP, Abraham WT, Bax JJ, Borer JS, Dickstein K; Ford I; Gorcsan J 3rd; Gras D; Krum H; Sogaard P; Holzmeister J; Brugada J; Ruschitzka F. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J*. 2015;36:1983-89

82. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der

Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200

83. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Daubert JC, Sherfese L, Wells GA, Tang ASL. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:3547-3556

84. **Vereckei A**, Katona G, Szelényi Z, Szénási G, Kozman B, 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 Geriatr Cardiol* 2016;13:118-125

85. Hara H, Oyenuga OA, Tanaka H, Adelstein EC, Onishi T, McNamara DM, Schwartzman D, Saba S, Gorcsan J. The relationship of QRS morphology and mechanical dyssynchrony to long-term outcome following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2012;33:2680-91

86. Gold MR, Thébault C, Linde C, Abraham WT, Gerritse B, Ghio S, St. John Sutton M, Daubert J-C. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure. Results from the resynchronization reverses remodeling in systolic left ventricular dysfunction (REVERSE) study. *Circulation* 2012;126:822-829

87. Marek JJ, Saba S, Onishi T, Ryo K, Schwartzman D, Adelstein EC, Gorcsan J. Usefulness of echocardiographically guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy in patients with intermediate QRS width and non-left bundle branch block morphology. *Am J Cardiol* 2014;113:107-116

88. Saba S, Marek J, Schwartzman D, Jain S, Adelstein E, White P, Oyenuga OA, Onishi T, Soman P, Gorcsan J. Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy. Results of the speckle tracking assisted resynchronization therapy for electrode region trial. *Circ Heart Fail* 2013;6:427-34

89. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR, Pugh PJ, O'Halloran D, Elsik M, Read PA, Begley D, Fynn SP, Dutka DP. Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1509-18

90. Wittkamp FHM, DeJongste MJL, Lie HL, Meijler FL. Effect of right ventricular pacing on ventricular rhythm during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:539-545

91. Lurie KG, Buscemi PJ, Iskos D et al: Comparison of right atrial and peripheral procainamide infusion levels in patients with spontaneous or induced atrial fibrillation. *PACE* 1998;21:277-283

92. Ujhelyi MR, Hadsall KZ, Euler DE, Mehra R. Intrapericardial therapeutics: a pharmacodynamic and pharmacokinetic comparison between pericardial and intravenous procainamide delivery. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:605-11

93. Ayers GM, Rho TH, Ben-David J, Besch HR Jr, Zipes DP. Amiodarone instilled into the canine pericardial sac migrates transmurally to produce electrophysiologic effects and

suppress atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:713-721

94. MacIver DH, Townsend M. A novel mechanism of heart failure with normal ejection fraction. *Heart*. 2008;94:446-9

95. Fang ZY, Leano R, Marwick TH. Relationship between longitudinal and radial contractility in subclinical diabetic heart disease. *Clin Sci (Lond)* 2004;106:53-60.

96. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-50.

97. Edvardsen T, Haugaa KH. Imaging assessment of ventricular mechanics. *Heart* 2011;97:1349-56

98. MacIver DH. Current controversies in heart failure with a preserved ejection fraction. *Future Cardiol* 2010;6:97-111

99. Palmon LC, Reichek N, Yeon SB, Clark NR, Brownson D, Hoffman E, Axel L. Intramural myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy with normal pump function. *Circulation*. 1994; 89:122-131

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

101. AOAC Official Methods of Analysis 28054 b. 14th Ed., Arlington, USA 1984

102. 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

103. Selye H, Bajusz E, Grasso S, Mendell P. Simple techniques for the surgical occlusion of coronary vessels in the rat. *Angiology* 1960;11:398-407

104. Walker MJA, Curtis MJ, Hearse DJ, Campbell RWF, Janse MJ, Yellon DM, Cobbe SM, Coker SJ, Harness JB, Harron DWG, Higgins AJ, Julian DG, Lab MJ, Manning AS, Northover BJ, Parratt JR, Riemersma RA, Riva E, Russell DC, Sheridan DJ, Winslow E, Woodward B. The Lambeth Conventions: guidelines for the study of arrhythmias in ischaemia, infarction and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1988;22:447-455

105. McLennan PL, Abeywardena MY, Chanock JS. Dietary fish oil prevents ventricular fibrillation following coronary artery occlusion and reperfusion. *Am Heart J* 1988;116:709-717

106. **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

107. Heger JJ, Solow EB, Prystowsky EN, Zipes DP. Plasma and red blood cell concentrations of amiodarone during chronic therapy. *Am J Cardiol* 1984;53:912-17

108. Flanagan RJ, Storey GCA, Holt DW: Rapid high performance liquid chromatographic method for measurement of amiodarone in blood plasma or serum at the concentrations attained during therapy. *J Chromatography* 1980;187:391-98.

109. Storey GCA, Holt DW, Curry PVL: High-performance liquid chromatographic measurement of amiodarone and its desethyl metabolite: methodology and preliminary observation. *Ther Drug Monit* 1982;4:384-88.

110. 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

111. Esterbauer, H., Cheeseman, K. H Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods. Enzymol.* 1990;186:407-421

112. Kates, M. Techniques of lipidology: isolation, analysis and identification of lipids. North-Holland Publishing Company, Amsterdam, Oxford, 1972; pp. 442-444

113. **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

114. **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

115. **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

116. 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

117. Archer S. Measurement of nitric oxide in biological models. *FASEB J* 1993;7:349-360

118. **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;28:589-600

119. Antunes E, Brugada J, Steurer G, Andries E, Brugada P. The differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex on the 12-lead ECG: ventricular tachycardia with aberrant intraventricular conduction, and supraventricular tachycardia with anterograde

conduction over an accessory pathway. *PACE* 1994;17:1515-1524

120. **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

121. 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

122. Pava LF, Perafán P, Badiel M, Arango JJ, Mont L, Morillo CA, Brugada J. R-wave peak time at DII: a new criterion to differentiate between wide complex QRS tachycardias. *Heart Rhythm* 2010;7:922-6

123. 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

124. 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

125. 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

126. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202

127. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98:2282-9

128. Levine RL, Williams JA, Stadtman ER, Shacter E. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol* 1994;233:346-57

129. Fukushima T, Nixon JC. (1980) Analysis of reduced forms of biopterin in biological tissues and fluids. *Anal Biochem* 1980;102:176-88

130. Fekkes D, Voskuilen-Kooijman A. Quantitation of total biopterin and tetrahydrobiopterin in plasma. *Clin Biochem* 2007;40:411-3

131. Szabó G, Molvarec A, Stenczer B, Rigó J Jr, Nagy B. Natriuretic peptide precursor B gene (TTTC)(n) microsatellite polymorphism in pre-eclampsia. *Clin Chim Acta* 2011;412:1371-5

132. Szabó G, Molvarec A, Nagy B, Rigó J Jr. Increased B-type natriuretic peptide levels in early-onset versus late-onset preeclampsia. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:281-8
133. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63
134. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8
135. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:8-18
136. Oh JK, Seward JB, Tajik AL. *The Echo Manual 3rd Edition*. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2006; p. 132
137. Otto CM. *Clinical Echocardiography 4th Edition*. Saunders-Elsevier, Edinburgh. 2009; p. 178
138. Salvi P, Lio G, Labat C, Ricci E, Pannier B, Benetos A. Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. *J Hypertens* 2004;22:2285-93
139. Othmane Tel H, Nemcsik J, Fekete BC, Deák G, Egresits J, Fodor E, Logan AG, Németh ZK, Járαι Z, Szabó T, Szathmári M, Kiss I, Tislér A. Arterial stiffness in hemodialysis: which parameter to measure to predict cardiovascular mortality? *Kidney Blood Press Res* 2009;32:250-7
140. Bland JM, Altman DG. Statistics notes. The odds ratio. *BMJ* 2000;320:1468
141. Excoffier L, Lischer HE. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Mol Ecol Resour* 2010;10:564-7
142. Gaunt TR, Rodríguez S, Day IN. Cubic exact solutions for the estimation of pairwise haplotype frequencies: implications for linkage disequilibrium analyses and a web tool 'CubeX'. *BMC Bioinformatics* 2007;8:428
143. **Vereckei A**, Szelényi Zs, Kutyifa V, Zima E, Szénási G, Kiss M, Gábor Katona G, Karádi I, Merkely B. Novel electrocardiographic dyssynchrony criteria improve patient selection for cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2018;20:97-103
144. Packer M. Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and

devices in the treatment of chronic heart failure. *J Card Fail.* 2001;7:176-82

145. Ploux S, Lumens J, Whinnett Z, Montaudon M, Strom M, Ramanathan C, Derval N, Zemmoura A, Denis A, De Guillebon M, Shah A, Hocini M, Jais P, Ritter P, Haissaguerre M, Wilkoff BL, Bordachar P. Noninvasive electrocardiographic mapping to improve patient selection for cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2435-43

146. Cazeau SJ, Daubert JC, Tavazzi L, Frohlig G, Paul V. Responders to cardiac resynchronization therapy with narrow or intermediate QRS complexes identified by simple echocardiographic indices of dyssynchrony: the DESIRE study. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:273-80

147. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert JC. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1834-43

148. Vardas PE, Auricchio A, Blanc J-J, Daubert J-C, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M. European Society of Cardiology; European Heart Rhythm Association. Guidelines for cardiac pacing a cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2007;28:2256-95

149. Marriott HJL. Genesis of the precordial pattern. In: Marriott HJL. *Practical Electrocardiography* 7th Ed. Williams and Wilkins Baltimore/London 1983; p.42-50

150. Friedman HH. The normal electrocardiogram. In: Friedman HH. *Diagnostic electrocardiography and vectorcardiography* 2nd Ed. McGraw-Hill Book Company 1977; p. 36-107

151. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes L. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part III: Intraventricular conduction disturbances. *Circulation.* 2009;119:e235-e240

152. Strauss DG, Selvester R, Wagner GS. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2011;107:927-34

153. Mirvis DM, Goldberger AL. Electrocardiography. In: Braunwald's Heart disease 7th Edition. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. Elsevier Saunders; 2005;107-48

154. Friedman HH. The normal electrocardiogram. In: Friedman HH. *Diagnostic electrocardiography and vectorcardiography* 2nd Ed. McGraw-Hill Book Company; 1977;34-48

155. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, Alderman MH. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1251-60

156. Doeiring A, Antoniadis C, Channon KM, Tegeder I, Lötsch J. Clinical genetics of functionally mild non-coding GTP cyclohydrolase 1 (GCH1) polymorphisms modulating pain and cardiovascular risk. *Mutat Res* 2008;659:195-201
157. Wilson BD, Clarkson CE, Lippmann ML. Amiodarone causes decreased cell-mediated immune responses and inhibits the phospholipase C signaling pathway. *Lung* 1993;170:137-148.
158. Meydani SN, Wu, D, Santos MS, Hayek MG. Antioxidants and immune response in aged persons: overview of present evidence. *Am J Clin Nutr* 1995; 62 (suppl.):1462S-1476S.
159. Fisher R, Bostick-Bruton F. Depressed T-cell proliferative responses in Hodgkin's disease: role of monocyte mediated suppression via prostaglandins and hydrogen peroxide. *J Immunol* 1982;129:1770-1774.
160. Betz M, Fox BS. Prostaglandin E₂ inhibits production of the TH1 lymphokines but not TH2 lymphokines. *J Immunol* 1991;146:108-113.
161. Koner BC, Banerjee BD, Ray A. Organochloride pesticide-induced oxidative stress and immune suppression. *Indian J Exp Biol* 1998;36:395-398
162. Koner BC, Banerjee BD, Ray A. Effects of in vivo generation of oxygen free radicals on immune responsiveness in rabbits. *Immunol. Lett* 1997;59:127-131
163. Blázovics A, Gonzalez-Cabello R, Barta I et al. Effect of liver-protecting *Sempervivum tectorum* extract on the immune reactivity of spleen cells in hyperlipidaemic rats. *Phytother Res* 1994;8:33-37
164. Percival SS, Sims CA. Wine modifies the effects of alcohol on immune cells of mice. *J Nutr* 2000;130:1091-1094
165. Meydani SN, Meydani M, Verdon CP, Blumberg JP, Hayes KC. Vitamin E supplementation suppresses prostaglandin E₂ synthesis and enhances immune response of aged mice. *Mech Ageing Dev* 1986;34:191-201.
166. Meydani SN, Barklund MP, Liu S. Vitamin E supplementation enhances cell-mediated immunity in healthy elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1990;52:557-563.
167. Serafini M. Dietary vitamin E and T cell-mediated function in the elderly: effectiveness and mechanism of action. *Int J Dev Neurosci* 2000;18:401-410
168. Hayek MG, Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB. Age differences in eicosanoid production of mouse splenocytes: effects on mitogen-induced T-cell proliferation. *J Gerontol* 1994;49:13197-13207
169. Woodward B, Zakaria MNH. Effect of some free radical scavengers on reperfusion induced arrhythmias in the isolated rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1985;17:485-493.
170. Bernier M, Hearse DJ, Manning AS. Reperfusion-induced arrhythmias and oxygen-derived free radicals. *Circ Res* 1986;58:331-340.

171. Manning AS, Coltart DJ, Hearse DJ. Ischemia and reperfusion-induced arrhythmias in the rat. *Circ Res* 1984;55:545-48.
172. Kim M-S, Akera T. O₂ free radicals: cause of ischemia-reperfusion injury to cardiac Na⁺-K⁺-ATPase. *Am J Physiol* 1987;252:(Heart Circ Physiol 21) H252-H257.
173. Hearse JD, Tosaki A. Free radicals and reperfusion-induced arrhythmias: protection by spin trap agent PBN in the rat heart. *Circ Res* 1987;60:375-383
174. Johnston KM, Macleod BA, Walker MJA. Responses to ligation of a coronary artery in conscious rats and the actions of antiarrhythmics. *Can J Physiol Pharmacol* 1983;61:1340-1353
175. Lepran I, Szekeres L. Effect of dietary sunflower seed oil on the severity of reperfusion-induced arrhythmias in anesthetized rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19:40-44
176. Kang JX, Leaf A. Protective effects of free polyunsaturated fatty acids on arrhythmias induced by lysophosphatidylcholine or palmitoyl carnitine in neonatal rat cardiac myocytes. *Eur J Pharmacol* 1996;297:97-106
177. Leaf A, Kang JX, Xiao Y-F, Billman G. n-3 fatty acids in the prevention of cardiac arrhythmias. *Lipids* 1999;34:S187-S189
178. Sebbag L, Forrat R, Canet E, Renaud S, Delaye J, De Lorgeril M. Effects of dietary supplementation with alpha-tocopherol on myocardial infarct size and ventricular arrhythmias in a dog model of ischemia-reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1580-85
179. Tanabe M, Kito G. Effects of CV-3611, a new free radical scavenger, on ischemic heart failure in conscious beagle dogs. *Jpn J Pharmacol* 1989;50:467-76
180. Fuenmayor AJ, Fuenmayor AM, Lopez T, Winterdaal DM. Vitamin E and ventricular fibrillation threshold in myocardial ischemia. *Jpn. Circ J* 1989;53:1229-32
181. Nattel S, Courtemanche M, Wang Z. Functional and ionic mechanisms of antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation. In: *Atrial Fibrillation: Mechanisms and Management*. 2nd ed. Falk RH, Podrid PJ eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997; p.75-90
182. Josephson ME. Atrial flutter and fibrillation. In: *Josephson ME: Clinical cardiac electrophysiology. Techniques and interpretations*. 3rd Edition, Lippincott, Williams & Wilkins 2002; p. 272-321
183. El-Sherif N. Experimental basis of drug action in atrial flutter and atrial fibrillation. In: *Atrial flutter and fibrillation. From basic to clinical applications*. Saudi N, Schoels W, El-Sherif N eds. Futura Publishing Company Inc. 1998;193-213
184. Restivo M, Hegazy M, Caref EB, Avitable MJ, Assadi MA, El-Hamami M, Yin H, Piracha M, Brooks RR, El-Sherif N. Effects of azimilide dihydrochloride on circus movement atrial flutter in the canine sterile pericarditis model. *J Cardiovasc Electrophysiol*

1996;7:612-624

185. Anderson KP, Walker R, Dustman T, Lux RL, Ershler PR, Kates RE, Urie PM. Range-related electrophysiologic effects of long-term administration of amiodarone on canine ventricular myocardium in vivo. *Circulation* 1989;79:948-958.

186. Harris L, Chatelain P, Nokin P, Roncucci R. Pharmacology. In: Amiodarone. Pharmacology-pharmacokinetics-toxicology-clinical effects. Harris L, Roncucci R. (Eds.) MEDSI, Paris, 1986; p. 3-44

187. Kato R, Venkatesh N, Kamiya K, Yabek S, Kannan R, Singh BN. Electrophysiologic effects of desethylamiodarone, an active metabolite of amiodarone: comparison with amiodarone during chronic administration in rabbits. *Am Heart J* 1988;115:351-359

188. Mitchell LB, Wyse DG, Gillis AM, Duff HJ. Electropharmacology of amiodarone therapy initiation. Time courses of onset of electrophysiologic and antiarrhythmic effects. *Circulation* 1989;80:34-42.

189. Ruch RJ., Bandyopadhyay S., Somani P., Klaunig JE. Evaluation of amiodarone free radical toxicity in rat hepatocytes. *Toxicol. Lett.* 1991;56:117-126

190. Nicolescu AC, Comeau JL, Hill BC, Bedard LL Takahashi T, Brien JF Racz WJ, Massey TE. Aryl radical involvement in amiodarone-induced pulmonary toxicity: Investigation of protection by spin-trapping nitrones. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;220:60-71

191. Mazgalev T, Dreifus LS, Bianchi J et al. Atrioventricular nodal conduction during atrial fibrillation in rabbit heart. *Am J Physiol* 1982;243:H754-H760

192. Moore EN, Spear JF. Experimental studies on the facilitation of AV conduction by ectopic beats in dogs and rabbits. *Circ Res* 1971;29:29-39

193. Zipes DP, Mendez C, Moe GK. Evidence for summation and voltage dependency in rabbit atrioventricular nodal fibers. *Circ Res* 1973;32:170-177

194. Pressler ML, Brodhecker CA, Xiao-Di H et al. Differential expression of gap junctional protein in specialized and working myocardium. *Circulation* 1991;84 (Suppl II.):II-324

195. Dangman KH, Hoffmann BF. Studies on overdrive stimulation of canine cardiac Purkinje fibers. Maximal diastolic potential as a determinant of the response. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:1183-1190

196. Meijler FL, Jalife J, Beaumont J, Vaidya D. AV nodal function during atrial fibrillation: The role of electrotonic modulation of propagation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7(9): 843-861

197. Meijler FL, Jalife J. AV nodal function during atrial fibrillation. In: Atrial-AV nodal electrophysiology. A view from the millenium. Eds: Mazgalev TN, Tchou PJ. Futura Publishing Company, Armonk NY, 2000; p. 251-268

198. Padeletti, L., Fantini, F., Michelucci, A., Pieragnoli, P., Colella, A., Musilli, N., Ricciardi, G. Alsecchi, S. Rate stabilization by right ventricular apex or His bundle pacing in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2005; 7 (5):454-459
199. Lian J, Müssig D, Lang V. On the role of ventricular conduction time in rate stabilization for atrial fibrillation. *Europace* 2007;9(5):289-293
200. Watanabe Y, Watanabe M. Impulse formation and conduction of excitation in the atrioventricular node. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5(6):517-531
201. Watanabe Y, Watanabe MA. Conduction through the atrioventricular node. A traditional viewpoint. In: *Atrial fibrillation. Mechanisms and management*. 2nd Edition. Eds.: Falk RH, Podrid PJ. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997; p. 133-153
202. Janse MJ. In *Atrial Fibrillation. Mechanisms and Therapeutic Strategies*. Eds: Olsson B, Allessie MA, Campbell RWF. Futura Publ Comp Inc, 1994; 134. old.
203. Verrier RL, Waxman S, Lovett EG, Moreno R. Transatrial access to the normal pericardial space and therapeutic interventions. *Circulation* 1998;98:2331-3
204. Mannam AP. Safety of subxyphoid pericardial access using a blunt-tip needle. *Am J Cardiol* 2002;89:891-3
205. Chugh SS, Johnson SB, Packer DL. Altered response to ibutilide in a heart failure model. *Cardiovasc Res* 2001;49:94-102
206. Moreno R, Waxman S, Rowe K, Verrier RL. Intrapericardial beta-adrenergic blockade with esmolol exerts a potent antitachycardic effect without depressing contractility. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36:722-727
207. van Brakel TJ, Hermans JJ, Janssen BJ, van Essen H, Botterhuis N, Smits JF, Maessen JG. Intrapericardial delivery enhances cardiac effects of sotalol and atenolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:50-56
208. Kolettis TM, Kazakos N, Katsouras CS, Niokou D, Pappa L, Koulouras V, Stefanou P, Seferiadis ;, Malamou-Mitsi V, Michalis LK, Marselos M, Sideris DA. Intrapericardial drug delivery: pharmacologic properties and long-term safety in swine. *Int J Cardiol* 2005;99:415-421
209. Kumar K, Nguyen K, Waxman S, Nearing BD, Wellenius GA, Zhao SX, Verrier RL. Potent antifibrillatory effects of intrapericardial nitroglycerin in the ischemic porcine heart. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1831-1837
210. Fei L, Baron AD, Henry DP, Zipes DP. Intrapericardial delivery of L-arginine reduces the increased severity of ventricular arrhythmias during sympathetic stimulation in dogs with acute coronary occlusion: nitric oxide modulates sympathetic effects on ventricular electrophysiological properties. *Circulation* 1997;96:4044-4049

211. van Brakel TJ, Hermans JJR, Accord RE, Schotten U, Smits JFM, Allessie MA, Maessen JG. Effects of intrapericardial sotalol and flecainide on transmural atrial electrophysiology and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:207-215
212. Wood MA, Stambler BS, Ellenbogen KA, Gilligan DM, Perry KT, Wakefield LK, Vander Lugt JT. Suppression of inducible ventricular tachycardia by ibutilide in patients with coronary artery disease. Ibutilide investigators. *Am Heart J* 1998;135:1048-54
213. Buchanan LV, Kabell G, Turcotte UM, Brunden MN, Gibson JK. Effects of ibutilide on spontaneous and induced ventricular arrhythmias in 24-hour canine myocardial infarction: a comparative study with sotalol and encainide. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19:256-63
214. Chen YJ, Hsieh MH, Chiou CW, Chen SA. Electropharmacologic characteristics of ventricular proarrhythmia induced by ibutilide. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:237-47
215. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA. Antiarrhythmic actions of intravenous ibutilide compared with procainamide during human atrial flutter and fibrillation. Electrophysiological determinants of enhanced conversion efficacy. *Circulation* 1997;96:4298-4306
216. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, Perry KT, Wakefield LK, Vanderlugt JT and the Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Circulation* 1996;94:1613-1621
217. Li D, Benardeau A, Nattel S. Contrasting efficacy of dofetilide in differing experimental models of atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:104-112
218. Shinagawa K, Shiroshita-Takeshita A, Schram G, Nattel S. Effects of antiarrhythmic drugs on fibrillation in the remodeled atrium. Insights into the mechanism of the superior efficacy of amiodarone. *Circulation* 2003;107:1440-1446
219. Tse HF, Lau CP. Electrophysiologic actions of dl-sotalol in patients with persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2150-2155
220. Wang J, Feng J, Nattel S. Class III antiarrhythmic drug action in experimental atrial fibrillation: differences in reverse use dependence and effectiveness between d-sotalol and the new antiarrhythmic drug ambasilide. *Circulation* 1994;90:2032-2040
221. Cha Y, Wales A, Wolf P, Shahrokni S, Sawhney N, Feld GK. Electrophysiologic effects of the new class III antiarrhythmic drug dofetilide compared to the class IA antiarrhythmic drug quinidine in experimental canine atrial flutter: role of dispersion of refractoriness in antiarrhythmic efficacy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:809-827
222. Falk RH, Pollak A, Singh SN, Friedrich T. Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation and flutter. Intravenous Dofetilide Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:385-390
223. Norgaard BL, Wachtell K, Christensen PD, Madsen B, Johansen JB, Christiansen EH, Graff O, Simonsen EH. Efficacy and safety of intravenously administered dofetilide in acute

termination of atrial fibrillation and flutter: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Danish Dofetilide in Atrial Fibrillation and Flutter Study Group. *Am Heart J* 1999;137:1062-1069

224. Buchanan LV, Le Hay RJ, Walters RR, Hsu CY, Brunden MN, Gibson JK. Antiarrhythmic and electrophysiologic effects of intravenous ibutilide and sotalol in the canine sterile pericarditis model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:113-9

225. Buchanan LV, Turcotte UM, Kabell GG, Gibson JR. Antiarrhythmic and electrophysiologic effects of ibutilide in a chronic canine model of atrial flutter. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:10-4

226. Morillo C, Klein G, Jones D, Guiraudon C. Chronic rapid atrial pacing: Structural, functional and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995;91:1588-1595

227. Elvan A, Wylie K, Zipes DP. Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. Electrophysiological remodeling. *Circulation* 1996;94:2953-60

228. Chang C-M, Wu T-J, Zhou S, Doshi RN, Lee M-H, Ohara T, Fishbein MC, Karageuzian HS, Chen P-S. Nerve sprouting and sympathetic hyperinnervation in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged right atrial pacing. *Circulation* 2001;103:22-5

229. Ardell JL. Neurohumoral control of cardiac function. In: *Heart Physiology and Pathophysiology*. Ed. Sperelakis N. Second Edition Academic Press, San Diego, 2001, pp 45-59

230. Hopkins DA, Armour JA. Ganglionic distribution of afferent neurons innervating the canine heart and cardiopulmonary nerves. *J Auton Nerv Syst* 1989;26:213-222

231. Chandler MJ, Brennan TJ, Garrison DW, Kim KS, Schwartz PJ, Foreman RD. A mechanism of cardiac pain suppression by spinal cord stimulation: Implications for patients with angina pectoris. *Eur Heart J* 1993;14:96-105

232. Foreman RD, Linderorth B, Ardell JL, Barron KW, Chandler MJ, Hull SS, Jr., TerHorst GJ, DeJongste MJ, Armour MJ, Armour JA. Modulation of intrinsic cardiac neurons by spinal cord stimulation: Implications for its therapeutic use in angina pectoris. *Cardiovasc Res* 2000;47:367-375

233. Elvan A, Rubart M, Zipes DP. NO modulates autonomic effects on sinus discharge rate and AV nodal conduction in open-chest dogs. *Am J Physiol* 1997;272:H263-H271

234. Croom JE, Foreman RD, Chandler MJ, Barron KW. Cutaneous vasodilation during dorsal column stimulation is mediated by dorsal roots and CGRP. *Am J Physiol* 1997;272:H950-H957

235. Issa ZF, Zhou X, Ujhelyi MR, Rosenberger J, Bhakta D, Groh WJ, Miller JM, Zipes DP. Thoracic spinal cord stimulation reduces the risk of ischemic ventricular arrhythmias in a postinfarction heart failure canine model. *Circulation* 2005;111:3217-3220

236. Shen MJ, Zipes DP. Spinal cord stimulation for heart failure and arrhythmias. In: Cardiac electrophysiology. From cell to bedside. eds.: Zipes DP, Jalife J, Stevenson WG. 7th Edition. Elsevier 2018; p.1328-1330
237. Lopshire JC, Zhou X, Dusa C, Ueyama T, Rosenberger J, Courtney N, Ujhelyi M, Mullen T, Das M, Zipes DP. Spinal cord stimulation improves ventricular function and reduces ventricular arrhythmias in canine postinfarction heart failure model. Circulation 2009;120:286-294
238. Tse HF, Turner S, Sanders P, Okuyama Y, Fujiu K, Cheung C-W, Russo M, Green MDS, Yiu K-H, Chen P, Shuto C, Lau EOY, Siu C-W. Thoracic spinal cord stimulation for heart failure as a restorative treatment (SCS HEART study): first-in-man experience. Heart Rhythm 2015;12:588-595
239. Zipes DP, Neuzil P, Theres H, Caraway D, Mann DL, Mannheimer C, Van Buren P, Linde C, Linderoth B, Kueffer F, Sarazin SA, DeJongste MJL on behalf of the DEFEAT-HF investigators. Determining the feasibility of spinal cord neuromodulation for the treatment of chronic systolic heart failure. J Am Coll Cardiol HF 2016;4:129-36
240. Akhtar M, Shenasa M, Jazayeri M, Caceres J, Tchou PJ. Wide QRS complex tachycardia. Reappraisal of a common clinical problem. Ann Int Med 1988;109:905-912
241. Drew BJ, Scheinman MM. ECG criteria to distinguish between aberrantly conducted supraventricular tachycardia and ventricular tachycardia: practical aspects for the immediate care setting. PACE 1995;18:2194-2208
242. Alberca T, Almendral J, Sanz P, Almazan A, Cantalapiedra JL, Delcán JL. Evaluation of the specificity of morphological electrocardiographic criteria for the differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia in patients with intraventricular conduction defects. Circulation 1997;96:3527-3533
243. Miller JM, Das MK, Arora R, Alberte-Lista C, Wu J. Differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. In: Cardiac electrophysiology. From cell to bedside. Eds.: Zipes DP, Jalife J. 4th Edition, Elsevier Saunders, 2004; p.747-757
244. Littmann L, McCall MM. Ventricular tachycardia may masquerade as supraventricular tachycardia in patients with preexisting bundle-branch block. Ann Emerg Med 1995;26:98-101
245. Jastrzebski M, Kukla P, Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of five electrocardiographic methods for differentiation of wide QRS-complex tachycardias. Europace 2012;14:1165-71
246. **Vereckei A**, Miller JM. Classification of pre-excited tachycardias by electrocardiographic methods for differentiation of wide QRS-complex tachycardias. Europace 2012;14:1674
247. Kaiser E, Darrieux FC, Barbosa SA, Grinberg R, Assis-Carmo A, Sousa JC, Hachul D, Pisani CF, Kosa E, Pastore CA, Scanavacca MI. Europace 2015;17:1422-7

248. Ceresnak SR, Liberman L, Avasarala K, Tanel R, Motonaga KS, Dubin AM. Are wide complex tachycardia algorithms applicable in children and patients with congenital heart disease? *J Electrocardiology* 2010;43:694-700
249. Goldberger AL. Myocardial infarction. *Electrocardiographic differential diagnosis*. C. V. Mosby Company, St Louis, Toronto, 1984, p. 39
250. Friedman HP. *Diagnostic electrocardiography and vectorcardiography*. 2nd Ed. McGraw-Hill Book Company, 1977, pp. 52 and 67
251. 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
252. Nakayama N, Nakamura T, Okada H, Iwaki S, Sobel BE, Fujii S. Modulators of induction of plasminogen activator inhibitor type-1 in HepG2 cells by transforming growth factor- β . *Coron Artery Dis* 2011;22:468-78
253. Liu RM. Oxidative stress, plasminogen activator inhibitor 1, and lung fibrosis. *Antioxid Redox Signal* 2008;10:303-19
254. Antoniades C, Shirodaria C, Crabtree M, Rinze R, Alp N, Cunnington C, Diesch J, Tousoulis D, Stefanadis C, Leeson P, Ratnatunga C, Pillai R, Channon KM. Altered plasma versus vascular biopterins in human atherosclerosis reveal relationships between endothelial nitric oxide synthase coupling, endothelial function, and inflammation. *Circulation* 2007;116:2851-9
255. Katusic ZS, d'Uscio LV, Nath KA. Vascular protection by tetrahydrobiopterin: progress and therapeutic prospects. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30:48-54
256. Bendall JK, Douglas G, McNeill E, Channon KM, Crabtree MJ. Tetrahydrobiopterin in cardiovascular health and disease. *Antioxid Redox Signal* 2014;20:3040-77
257. Peluso I, Morabito G, Urban L, Ioannone F, Serafini M. Oxidative stress in atherosclerosis development: the central role of LDL and oxidative burst. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2012;12:351-60
258. Violi F, Pignatelli P, Pignata C, Plebani A, Rossi P, Sanguigni V, Carnevale R, Soresina A, Finocchi A, Cirillo E, Catasca E, Angelico F, Loffredo L. Reduced atherosclerotic burden in subjects with genetically determined low oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:406-12
259. Takimoto E, Champion HC, Li M, Ren S, Rodriguez ER, Tavazzi B, Lazzarino G, Paolucci N, Gabrielson KL, Wang Y, Kass DA. Oxidant stress from nitric oxide synthase-3 uncoupling stimulates cardiac pathologic remodeling from chronic pressure load. *J Clin Invest* 2005;115:1221-31
260. Narayanan A, Aurigemma GP, Chinali M, Hill JC, Meyer TE, Tighe DA. Cardiac mechanics in mild hypertensive heart disease: a speckle-strain imaging study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:382-90

261. Shah AM, Solomon SD. Phenotypic and pathophysiological heterogeneity in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2012;33:1716-7
262. de Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996;93:259-65
263. Hurlburt HM, Aurigemma GP, Hill JC, Narayanan A, Gaasch WH, Vinch CS, Meyer TE, Tighe DA. Direct ultrasound measurement of longitudinal, circumferential, and radial strain using 2-dimensional strain imaging in normal adults. *Echocardiography* 2007;24:723-31
264. Choi EY, Rosen BD, Fernandes VR, Yan RT, Yoneyama K, Donekal S, Opdahl A, Almeida AL, Wu CO, Gomes AS, Bluemke DA, Lima JA. Prognostic value of myocardial circumferential strain for incident heart failure and cardiovascular events in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J* 2013;34:2354-61
265. Tingberg E, Ohlin AK, Gottsäter A, Ohlin H. Lipid peroxidation is not increased in heart failure patients on modern pharmacological therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;48:166-72.
266. Antoniadou C, Bakogiannis C, Leeson P, Guzik TJ, Zhang MH, Tousoulis D, Antonopoulos AS, Demosthenous M, Marinou K, Hale A, Paschalis A, Psarros C, Triantafyllou C, Bendall J, Casadei B, Stefanadis C, Channon KM. Rapid, direct effects of statin treatment on arterial redox state and nitric oxide bioavailability in human atherosclerosis via tetrahydrobiopterin-mediated endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation* 2011;124:335-45
267. **Vereckei A**, Szelényi ZS, Kuttyifa V, Gellér L., Kiss M, Szénási G, Zima E, Merkely B. A new ECG criterion of intraventricular dyssynchrony improves cardiac resynchronisation therapy outcome prediction by current criteria-final results. *Eur Heart J* 2010;31 (Abstract Supplement):410 (abstract)
268. Munoz FD-P, Powell BD, Cha Y-M, Wiste HJ, Redfield MM, Friedman PA, Asirvatham SJ. Delayed intrinsicoid deflection onset in surface ECG lateral leads predicts left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2013;10:979-987
269. Gold MR, Birgersdotter-Green U, Singh JP, Ellenbogen KA, Yu Y, Meyer TE et al. The relationship between ventricular electrical delay and left ventricular remodeling with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2011;32:2516-24
270. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, Calkins H, Conti JB, Deal BJ, Estes M, Field ME, Goldberger ZD, Hammill SC, Indik JH, Lindsay BD, Olshansky B, Russo AM, Shen W-K, Tracy CM, Al-Khatib SM. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1575-1623
271. Katritsis DG, Boriani G, Cosio FG, Hindricks G, Jais P, Josephson ME, Keegan R, Kim

Y-H, Knight BP, Kuck K-H, Lane DA, Lip GYH, Malmborg H, Oral H, Pappone C, Themistoclakis S, Wood KA, Blomström-Lundqvist C, Gorennek B, Dagres N, Dan GA, Vos MA, Kudaiberdieva G, Crijns H, Roberts-Thomson K, Lin YJ, Vanegas D, Caorsi WR, Cronin E, Rickard J. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). *Europace* 2017;19:465-511

9. Saját tudományos közlemények jegyzéke

9.1. 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, Kutyifa 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

9.2. 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_{ATP} 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 Echocardiogr* 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

hypertoniás 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

9.3. 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 Mg^{++}ATP -áz aktivitására aszorbinsav jelenlétében és hiányában. Kísérlet 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 Mg^{++}ATP -áz aktivitására aszkorbinsav jelenlétében és hiányában. *Kísérlet 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^R) 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. 6th 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 Mg^{++}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 Mg^{++}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

10. Tudománymetria 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

11. 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 Házköti Bélánénak 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.