

PACEMAKER ÉS DEFIBRILLÁTOR KEZELÉS
SZÖVŐDMÉNYEINEK VIZSGÁLATA ÉS
A PACEMAKER KEZELÉS ÚJ IRÁNYA

AKADÉMIAI DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Dr. Duray Gábor Zoltán



Magyar Honvédség Egészségügyi Központ

Kardiológiai Osztály

Budapest

2021

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	3
1 BEVEZETÉS	5
1.1 PACEMAKER KEZELÉS	6
1.1.1 A pacemaker kezelés történeti háttere.....	6
1.1.2 Pacemaker kezelés 2021-ben	8
1.1.3 Szövődmények	10
1.2 BEÜLTETHETŐ KARDIOVERTER DEFIBRILLÁTOR KEZELÉS	16
1.2.1 Alkalmazás	16
1.2.2 Szövődmények	21
1.3 KARDIÁLIS RESZINKRONIZÁCIÓS KEZELÉS	26
1.3.1 Alkalmazás	26
1.3.2 Beültetési módszerek.....	30
1.3.3 Szövődmények	34
1.4 ELEKTRODA NÉLKÜLI PACEMAKER KEZELÉS.....	35
1.4.1 Az elektroda nélküli pacemaker történeti háttere	35
1.4.2 Piaci bevezetést elérő pacemakerek.....	36
1.4.3 Micra pacemaker gyakorlati alkalmazása	38
1.4.4 Fizikai terhelés érzékelés a szívbe ültetett pacemaker esetén	40
2 CÉLKITŰZÉS.....	43
2.1 BEÜLTETHETŐ DEFIBRILLÁTOR ELEKTRODA SZÖVŐDMÉNY	43
2.2 KARDIÁLIS RESZINKRONIZÁCIÓS KEZELÉS SZÖVŐDMÉNYEI	43
2.2.1 CRT-ICD szövődmény.....	43
2.3 TÖRPE PACEMAKER (MICRA)	43
2.3.1 A Micra pacemaker klinikai biztonságosságának és hatékonyságának vizsgálata	43
2.3.2 Beültetési technika kidolgozása és tréningprogram sikeressége.....	43
2.3.3 Mozcásérzékelés a szívbe ültetett készülékkel.....	43
3 MÓDSZEREK.....	45
3.1 BEÜLTETHETŐ DEFIBRILLÁTOR ELEKTRODA SZÖVŐDMÉNY	45
3.2 KARDIÁLIS RESZINKRONIZÁCIÓS KEZELÉS SZÖVŐDMÉNYEI	45
3.2.1 CRT komplikációk.....	45
3.3 TÖRPE PACEMAKER (MICRA)	46
3.3.1 A Micra pacemaker klinikai biztonságossága és hatékonysága.....	46
3.3.2 Beültetési technika kidolgozása és tréningprogram sikeressége.....	49
3.3.3 Mozcásérzékelés a szívbe ültetett készülékkel.....	49

4	EREDMÉNYEK	54
4.1	BEÜLTETHETŐ DEFIBRILLÁTOR ELEKTRODA SZÖVŐDMÉNY	54
4.2	KARDIÁLIS RESZINKRONIZÁCIÓS KEZELÉS SZÖVŐDMÉNYEI	60
4.2.1	<i>CRT komplikációk</i>	60
4.3	TÖRPE PACEMAKER (MICRA)	66
4.3.1	<i>A Micra pacemaker klinikai biztonságossága és hatékonysága</i>	66
4.3.2	<i>Beültetési technika kidolgozása és tréningprogram sikeressége</i>	70
4.3.3	<i>Mozgásérzékelés a szívbe ültetett készülékkel</i>	83
5	MEGBESZÉLÉS	89
5.1	BEÜLTETHETŐ DEFIBRILLÁTOR ELEKTRODA SZÖVŐDMÉNY	89
5.2	KARDIÁLIS RESZINKRONIZÁCIÓS KEZELÉS SZÖVŐDMÉNYEI	93
5.3	TÖRPE PACEMAKER (MICRA)	96
5.3.1	<i>A Micra pacemaker klinikai biztonságossága és hatékonysága</i>	96
5.3.2	<i>Beültetési technika és tréningprogram eredményessége</i>	99
5.3.3	<i>Mozgásérzékelés a szívbe ültetett készülékkel</i>	101
6	KÖVETKEZTETÉSEK, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK	103
7	EREDMÉNYEINK HATÁSA A KLINIKAI GYAKORLATRA ÉS AZ ESZKÖZÖK FEJLŐDÉSÉRE	104
8	IRODALOMJEGYZÉK	105
8.1	AZ MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK	125
8.2	AZ MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ (NEM BEMUTATOTT) KÖZLEMÉNYEK	126
8.3	AZ MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ NEM KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK	130
8.4	AZ MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ NEM KAPCSOLÓDÓ KÖNYVFEJEZETEK	134
9	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	136

Rövidítések jegyzéke

AF	atrial fibrillation, pitvarfibrilláció
ATP	antitahikardia ingerlés
AV	atrioventrikuláris, pitvar-kamrai
BMI	Body mass index, testtömegindex
BPEG	British Pacing and Electrophysiology Group
BTSZB	bal Tawara-szár blokk
CARE-HF	CARDiac RESynchronisation in Heart Failure study
CE	Conformité européenne
CI	Confidence interval, konfidenciaintervallum
CIED	beültethető kardiális elektromos eszköz
COMPANION	Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure Trial
COPD	krónikus obstruktív tüdőbetegség
CRT	Cardiac resynchronization therapy, kardiális reszinkronizációs kezelés
CRT-ICD	Kardiális reszinkronizációs terápia defibrillátor
CT	Computed tomography
DAVID	Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial
DCM	Nem-ischemiás dilatatív kardiomiopátia
DDD	pitvar-kamra szinkron, kétüregű, demand ingerlési mód
DDD-ICD	pitvar-kamra szinkron, kétüregű kardioverter defibrillátor
DDD-R	kétüregű, frekvencia-válasz funkcióval rendelkező pacemaker
dl	deciliter
eGFR	becsült glomeruláris filtrációs ráta
EKG	elektrokardiogram
ESC	European Society of Cardiology, Európai Kardiológiai Társaság
FDA	Food and Drug Administration
Fr	French, (1 French = 1/3 mm, katéterátmérő)
g	gramm
HFrEF	Heart failure with reduced ejection fraction, csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség
HR	Hazard ratio

ICD	Implantable cardioverter defibrillator, beültethető kardioverter-defibrillátor
ISzB	ischemiás szívbetegség
kg	kilogramm
LV	left ventricle, bal kamra
LVEF	Left ventricular ejection fraction, bal kamrai ejekciós frakció
MADIT-CRT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy
ml	milliliter
mm	milliméter
MOST	MOde Selection Trial
MR	Magnetic resonance, mágneses rezonancia
ms	milliszekundum
NASPE	North American Society of Pacing and Electrophysiology
NBG	NASPE/BPEG Generic
NE	nem értékelhető
NYHA	New York Heart Association, a szívelégtelenség New York-i Kardiológus Társaság szerinti funkcionális stádium beosztása
OR	Odds ratio, esélyhányados
PM	pacemaker
pr.	profilaktikus
RA	Right atrial, jobb pitvari
RAFT	Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure
REVERSE	REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction
RV	Right ventricular, jobb kamrai
SD	Standard deviáció
USA	Amerikai Egyesült Államok
v.	véna
VVI	kamrai demand ingerlési mód
VVIR	kamrai demand ingerlési mód frekvenciaválással
VVI-ICD	kamrai, együregű kardioverter defibrillátor
WiSE	Wireless Stimulation Endocardially, vezeték nélküli endokardiális ingerlés

1 Bevezetés

A korai gyógyítók a tapasztalatra és a hagyományra alapozva kezdetben a természetben közvetlenül megtalálható, és könnyen felhasználható ásványi, növényi és állati eredetű anyagok, valamint elérhető fizikai, környezeti hatások – mint például tűz, víz, hideg-meleg, masszázs, fájdalomingerk valódi vagy látszólagos gyógyító hatását alkalmazták a kóros, és kórosnak tekintett állapotok kezelése során. Az orvostudomány fejlődése során az alkalmazott eljárások tudományos megfigyelése és elemzése számos eljárás módosítását, pontosítását, valamint más, hatástalan vagy káros eljárás abbahagyását eredményezte. A XX századtól kezdve a gyógyszeres terápia, a farmakológia fejlődése és az egyszerűbb, majd egyre bonyolultabb sebészi eljárások kidolgozása és elterjedése uralta az orvostudományt. A XX. század közepétől kezdve az orvostechnikai forradalomnak köszönhetően a legtöbb szakterületen nagyon gyors és jelentős változások zajlottak le. A szükségesnek tartott beavatkozásokat egyre célzottabban, egyre kisebb járulékos károkozással lehet elvégezni, melyben a technika fejlődése – optika, elektrotechnika, számítástechnika, röntgentechnika, izotóptechnológiák alkalmazása – és a lehetséges technológiák orvosi alkalmazásának folyamatos fejlesztése együttesen vezet a mai gyógyító eljárásokhoz.

A szívbetegségek közül személyes érdeklődési köröm a szívritmuszavarok kezelése. A ritmuszavarok kezelési módszerei közül a gyógyszeres kezelések eredményessége korlátozott, számos helyzetben a kezelés céljából adott gyógyszerek okozta mellékhatások és kockázatok meghaladják a gyógyszeres kezeléstől remélt vagy tapasztalt eredményeket. Ezzel szemben a szívritmuszavarok kezelése során jelenleg úgy látszik, a technikai eszközök és rendszerek által biztosított eljárásokkal lehet célzott, nagy hatékonyságú, és alacsony kockázatú gyógyító tevékenységet végezni. A gyors szívveréssel járó ritmuszavarok jelentős részénél a ritmuszavart kiváltó terület radiofrekvenciás, vagy fagyasztásos energiára alapuló katéteres ablációja jár nagy sikeraránnal, a betegséghez képest elfogadható, vagy alacsony kockázat mellett.

A szívritmuszavarok kezelésének másik elterjedt módja a beültethető, szívritmusszabályzó eszközök területe. Ezen eszközök közös jellemzője, hogy a szív működést a szív elektromos jeleinek érzékelésével figyeli, és szükség esetén elektromos ingerlés segítségével avatkozik be. A kezelendő betegség és alkalmazott ingerlés módja alapján a lassú szívverés kezelésére a pacemaker (szívritmuskeltő), a szívelégtelenség kezelésére vezetési zavarok esetén a kardiális reszinkronizáló (CRT), a

hirtelen szívhalál megelőzése, a kamrafibrilláció és életet veszélyeztető kamrai ritmuszavarok esetére a beültethető defibrillátor (ICD) készülékek állnak rendelkezésre. Leszögezve, hogy a beültethető elektromos szívingerlő eszközök forradalmasították a szívritmuszavarok kezelését, és emberek százezreinek életét mentették vagy hosszabbították meg, az orvostársadalom feladata, hogy az elérhető kezelési módok folyamatos fejlesztésében részt vegyen, és a technikai fejlesztést ténylegesen kivitelező gyártókkal, fejlesztőkkel együttműködve a jövő generációk számára egyre jobb kezelési módszereket dolgozzon ki. Jelen doktori munka témaköre a beültethető szívritmusszabályzó eszközök alkalmazása során észlelt egyes szövődmények elemzése, valamint a pacemaker kezelés legújabb módszere – a teljesen szívbe ültethető pacemaker kapszula - gyakorlati alkalmazásának eredményeit mutatja be.

1.1 Pacemaker kezelés

1.1.1 A pacemaker kezelés történeti háttere

Az első beültethető pacemaker kezelést 1958-ban Stockholmban végezték, (Elmquist, Senning 1959), a legelső beültethető pacemakerek néhány óra, majd néhány hét működési idővel rendelkeztek, de az első beteg végül 26 pacemaker telepcserének és beültetésnek köszönhetően 88 éves koráig élt. Az 1950-es években több kutatócsoport is kísérletezett végleges pacemaker beültetéssel (Furman és Robinson, 1958; Chardack, Greatbatch 1960). Végül stabil megoldást a kiszámítható lítium alapú telepek, majd a pacemaker ingerlést szabályzó áramkörök bevezetése biztosította. A pacemaker beültetést kezdetben a szív felszínére kívülről, mellkasmegnyitást követően felvarrt elektródák, és a has bőre alá ültetett pacemaker telep jelentette, amihez szívsebészeti beavatkozásra volt szükség. A legelső pacemakerek esetén még nagyon gyakoriak voltak a technikai és elektromos hibák különösen az elektródatorés, vagy a pacemaker telep hibái, valamint a szívizom ingerléshez szükséges energia, az ingerküszöb jelentős emelkedése. E működési hibák miatt ismételt műtétekre volt szükség.

Egyik megoldandó feladat a szívizom ingerléshez szükséges energia biztosítása volt. Már korán felmerült a biológiai mozgási energia elektromos energiává alakítása, piezoelektromos kristály alkalmazásával. Állatkísérletek során akár 25 napig üzemelő rendszert is képesek voltak készíteni (Lewin, 1968). A rekeszizom mozgási energiáját felhasználó módszer lehetőségét a beültetést követő hegesedés okozta rekeszizom

mozgás csökkenés korlátozta (Zucker 1964). A tartós ingerlés érdekében a hatvanas években kísérletek folytak plutónium 238 izotóp által kibocsátott alfa részecskék által biztosított hőenergia felhasználásával. Habár a nukleáris energiaforrás hosszú távú működést biztosított, végül az egyszerűbben alkalmazható, megbízhatóbb lítium bázisú telepek terjedtek el, és vannak ma is használatban (Furman 1977).

Az előbb említett technikai problémákon kívül számos további feladat megoldása az orvosok és mérnökök együttműködésén alapuló kutatómunka eredménye volt. Ilyenek például az egyes ritmuszavarok pontosabb kezelésére alkalmas pitvar – kamrai szinkronitást biztosító pacemakerek, vagy a fizikai, majd később a pszichés terhelésre frekvenciaemelkedéssel reagáló pacemakerek vagy a biztonságos ingerlést tartósan alacsony energiafelhasználással biztosító elektródák kifejlesztése. A beültetési módszer javítása is közös fejlesztési munka eredménye, aminek fontos részét képezte a vénás rendszeren keresztül a jobb kamra üregébe beültetett pacemaker elektródák kifejlesztése és klinikai bevezetése 1960-as évektől kezdve. Az egyszerűbb beültetési módszer csökkentette a beültetés körüli és a későbbi szövődmények előfordulását, és egyre szélesebb körben tette elérhetővé a pacemaker technológia alkalmazását (Parsonnet 1963). A pacemaker terápia elterjedését számos további, manapság már kézenfekvőnek tekintett fejlesztés segítette, mint például a kis átmérőjű, a pacemaker elektróda beültetését könnyebben lehetővé tevő, eltávolítható bevezető hüvely (peel-away sheath). A könnyebb beültetési technikának köszönhetően a 90-es években a beültetések döntő részét már nem sebészek, hanem kardiológusok végezték.

A beültetési technika egyszerűbbé válásával párhuzamosan a beültetett eszközök egyre összetettebb elektronikát tartalmaztak, melyek lehetővé tették az egyes ritmuszavarok pontosabb felismerését, és a kezelést igénylő ritmuszavarok egyre pontosabb kezelését is. Ezzel párhuzamosan a 80-as- 90-es évekre a pacemaker beültetésen átesett betegek ellenőrzése egyre összetettebbé vált, tekintettel arra, hogy a pacemaker ellenőrzésekor a pacemakert vezérlő mikroszámítógép ellenőrzésére és szükség esetén ismételt programozására is szükség volt. (Parsonnet, 1985) Az egyes technikai vívmányok, új beültetési módszerek megjelenése nagyon gyors fejlődést jelentett a pacemaker kezelés alkalmazásában, de végül oda vezetett, hogy a 2000-es évekre a pacemaker kezelés világszerte egységes alapokon nyugszik és a ma beültetett pacemakerek megbízhatóan, számos automata funkció alkalmazásával, 8-14 éves működési idővel biztosítják a különböző lassú szívritmussal járó kórképek kezelését.

A különböző szívritmuszavarok esetén eltérő felépítésű pacemaker beültetésére lehet szükség. Annak megfelelően, hogy hány szívüregbe kerül elektród beültetésre, beszélünk egy üregű – jellemzőan jobb kamrai, ritkán jobb pitvari – pacemaker, két üregű – jellemzően jobb pitvari és jobb kamrai elektródával rendelkező, valamint három üregű, a kardiális reszinkronizációt biztosító, jobb pitvari, jobb kamrai és bal kamrai elektródával rendelkező pacemakerekről. Az egyes pacemaker ingerlési típusok elnevezése a 2002-ben frissített, egyértelmű NBG pacemaker kódok szerint történik (1. táblázat).

I	II	III	IV
Ingerelt szívüreg	Érzékelt szívüreg	Válasz típusa érzékelést követően	Frekvenciaválasz
0: nincs	0: nincs	0: nincs	0: nincs
A: pitvar	A: pitvar	I: ingerlés gátlás	R: frekvenciaválasz
V: kamra	V: kamra	T: ingerlés indítás	
D: pitvar és kamra	D: pitvar és kamra	D: kettős (I + T)	

1. táblázat. A pacemaker kezelés univerzális kódrendszere (Bernstein 2002 nyomán). A felső sor a kódhoz használt betűk sorrendjét jelöli. VVIR jelentése: „V”: kamrai ingerlés; „V”: kamrai érzékelés; „I”, érzékelt kamrai ütés esetén ingerlés gátlás; „R”: mozgásérzékelés esetén frekvencia emelés.

1.1.2 Pacemaker kezelés 2021-ben

A pacemaker kezelés manapság érett kezelési formának tekinthető. Magyarországon összesen 18 beültető centrumban, évente több mint 5000 beteg esetében kerül sor lassú szívritmuszavarok miatt pacemaker beültetésre, ezen túl több mint 1000 beteg esetében beültethető kardioverter defibrillátor beültetésre, és több mint 900 beteg esetén szívelégtelenség kezelés céljából kardiális reszinkronizációs készülék beültetésére. A pacemaker beültetések száma évek óta az említett tartományban mozog, ami az európai átlagnak is megfelel (Clemens 2014, Földesi 2017, Raatikainen, 2017). A beültetésre kerülő pacemaker típusok eloszlása is érettnak tekinthető, évek óta nem tapasztalható érdemi változás. A 2019. finanszírozási évben (2018. november 1- 2019. október 31)

Magyarországon beültetett pacemakerek típusa: pitvari pacemaker (AAI): 54 (és 28 telepcsere), kamrai pacemaker (VVI): 1857 (és 586 telepcsere). egy elektródás pitvar-kamrai pacemaker (VDD): 84 (és 28 telepcsere), pitvar- kamrai pacemaker (DDD): 2874 (és 647 telepcsere), leadless pacemaker: 19. A 2020 évben a coronavirus járvány miatt 10-25%-ban csökkentek a beültetési számok (Magyar Kardiológusok Társasága, Aritmia és Pacemaker munkacsoport, még nem publikált adat).

A pacemaker kezelésre szoruló, abból profitáló betegek kiválasztása lényegében a 2013-ban kiadott EHRA irányelvek alapján történik (Brignole 2013). A lassú szívveréssel járó ritmuszavarok lehetnek folyamatosan fennállóak: tartós sinus csomó betegség, pitvar-kamrai blokk sinus ritmus mellett, vagy lassú kamrafrekvencia pitvarfibrilláció mellett; lehetnek alkalmanként fellépőek – ilyenkor EKG, EKG monitor, 24 órás Holter EKG, vagy beültethető esemény monitor biztosítja a diagnózist. Olyan esetekben, amikor a panaszok, jellemzően közel ájulás, vagy eszméletvesztés háttérében nem lehetséges a lassú szívverést igazolni, provokációs tesztek, mint karotisz szinusz masszáz, billenő asztal teszt, ritkán szív elektrofiziológiai vizsgálat, vagy egyes esetekben beültethető esemény monitor igazolhatja a kórképet. A beültetésre kerülő pacemaker típusa annak alapján kerül meghatározásra, hogy melyik szívüreg elektromos működése hiányzik. Szinusz csomó betegség esetén pitvari ingerlés, pitvar kamrai csomó betegsége, pitvar-kamrai blokk esetén kamrai ingerlés a cél, lehetőség szerint az élettani igényekben megfelelő pillanatban – pitvar kamrai szinkron (DDD) ingerlés; illetve frekvenciával – terhelésre frekvenciaemelkedés, úgynevezett frekvenciaválasz (rate response) biztosításával. A bal kamra aszinkron működését helyreállító, szívelégtelenség kezelésében alkalmazott reszinkronizációs kezelés lehetőségeit a későbbiekben részletezzük.

A pacemaker készülékek elektromos működését rendszeresen, alapbetegségtől, a kezelendő ritmuszavaroktól és a beültetett eszköz összetett működésétől függően 3-6- vagy 12 havonta ellenőrizni kell. A személyes ellenőrzés során szükség esetén a készülék ismételt beállítását is elvégezzük. A készülékek és a gondozott betegek többségénél azonban nem szükséges beavatkozás, csak a megfelelő működést dokumentáljuk. A távolból történő, telemetriás ellenőrzés technikai feltételei már legalább egy évtizede rendelkezésre állnak. A távoli ellenőrzés több előnnyel is járhat, többek között az egyes technikai hibák vagy a betegség progresszió korai felismerésével (Zima 2017. Vamos 2018, Bogyi 2019), azonban számos szervezési, gazdasági ok miatt ez a távoli ellenőrzés mégsem terjedt el a technikai lehetőségeknek megfelelő mértékben. Az elmúlt évben

zajló járvány miatt nehezített személyes ellenőrzések ismét felhívták a távoli kontroll fontosságára a figyelmet, emiatt várható ennek az ellenőrzési módnak az elterjedése.

1.1.3 Szövődmények

A pacemaker kezelés az esetek túlnyomó részében biztonságosan alkalmazható. Néhány esetben azonban akár a beültetés körül, akár későbbiekben valamilyen szövődmény lép fel. Szövődmények e leggyakrabban a műtétet követő napokban - első hónapban jelentkeznek, a betegek akár 10%-ban, a beültetést követő egy éven belül akár 12 %-ban (Ludwig 2019). A szövődmények az egészségkárosító hatás mellett jelentős egészségügyi terhet is jelentenek. Németországi biztosítói adatelemzés alapján betegenként átlagosan 4627 Euro többletköltséget is jelentenek az egy éven belüli fellépő szövődmények. A szövődmények egyik része a pacemaker vagy ICD beültetése kapcsán lép fel, és jellemzően azonnal, vagy 1-2 napon belül észlelhető. Az elektróda kimozdulások döntő része szintén a korai szakra jellemző, néhány héten, vagy 1-2 hónapon belül jelentkeznek. A szövődmények másik csoportjába, a késői szövődményekhez soroljuk az elektróda vagy pacemaker telep mechanikus vagy elektromos károsodásait, az elektróda vége körüli hegesezés okozta ingerküszöb emelkedést, valamint a jellemzően késői szövődményként előforduló pacemaker rendszer fertőzéseket is.

1.1.3.1 Korai szövődmények

A pacemaker és defibrillátor beültetés leggyakoribb korai szövődménye a vénás behatolás és telepszab területén kialakult hematoma, ami a beültetés nehézségétől, a beültetési technikától és a beteg véralvadási állapotától, valamint az alkalmazott definíciótól függően 2,9- 9,5% közötti gyakorisággal fordulhat elő (Brignole 2013). A megfelelő műtéti előkészítéssel és műtéti alatti vérzéscsillapítással a hematoma kialakulása megelőzhető. Hematoma fellépése esetén a szoros megfigyelés, illetve szükség esetén a véralvadás gátló kezelés módosítása, preventív antibiotikus kezelés elegendő. Műtéti feltárássra csak fenyegető sebszétválás esetén kell sort keríteni, az esetek 0,3-2%-ban, azt is figyelembe véve, hogy az ismételt műtét 15-20-szoros fertőzés kockázattal jár együtt (Uslan 2012). A bevérzés elkerülése érdekében fontos a megfelelő előkészítés, melynek menetét korábban részletesen leírták, és a magyar beültető centrumok ezen javaslatokat követik (Sticherling 2013, Vamos 2016/215). Röviden összefoglalva: pitvarfibrilláció miatt adott új típusú, direkt antikoaguláns kezelés esetén a pacemaker beültetés előtt 24-28 órával fel kell függeszteni a véralvadásgátló kezelést, és a beültetést követően 24-28

órával ezt újra el lehet kezdeni. Alacsony éves tromboembóliás kockázatú betegek esetén a K- vitamin antagonistá kezelési alsó terápiás tartománya körüli, akár a terápiás ablak alatti INR érték mellett célszerű a műtét elvégzése, a K- vitamin antagonistá kezelési műtétet követő gyors újraindítása mellett. Magas tromboembóliás kockázatú betegnél, mint például mechanikus mitrális műbillentyű esetén a terápiás antikoagulálás mellett javasolt a pacemaker beültetés elvégzése, lehetőség szerint az INR érték ne haladja meg a terápiás tartomány felső hatását (3,0-3,5). Előbbi javaslatokat betartva alacsony tromboembóliás kockázattal végezhetőek a beültetések.

A vénás behatolás során fellépő szövődmények lehetősége attól függ, hogy milyen módon kerül az elektróda bevezetésre. A pectorális régióban végzett beültetés során, az elektródát preparálást követően a véna cefalikán, vagy amennyiben nem található megfelelő méretű véna, a v. szubklávia punkciója után vezetjük le a szívig. A v. szubklávia punkció közben ritkán, 1% eséllyel légmell alakulhat ki, mely esetén a súlyosságtól függően konzervatív kezelés, oxigén terápia, tű aspiráció (Domokos 2019), vagy ritkán a mellüreg becsővezése és tartós vákuum alá helyezés is szükséges lehet.

További mechanikus szövődmény lehetőség az elektródák bevezetése közben fellépő szívperforáció. A modern elektródákkal és beültetési technikákkal az a szövődmény nagyon ritkán, a beültetések 0,3-0,4 %-ban fordul elő. A Vámos és mtsai. (Vámos 2016/218) által elvégzett metaanalízis alapján a kamrai pacemakerekhez képest a kétüregű rendszerek esetén, valamint a passzív elektródákhoz képest az aktív fixációs elektródák esetén gyakoribb a perforáció előfordulása. Az esetek egy részében szoros intenzív megfigyelés elegendő. Súlyosabb lefolyás esetén azonban, ha a perikardiális térbe történő bevérzés hemodinamikai következményekkel jár, perikardium punkciót kell végezni. A szívfalon átlépő elektródát természetesen ismételt műtéttel el kell távolítani és a további szövődmények elkerülése érdekében új pacemaker elektróda beültetés javasolt ilyen esetben. A pacemaker elektródák okozta perforációk esetén nagyon ritkán kell nyitott szívű műtétet végezni, tipikusan a később fellépő perforációk esetén lehet erre szükség.

A pitvari vagy kamrai pozícióba beültetett elektróda kimozdulása lényegében minden esetben ismételt műtéti beavatkozást és elektróda áthelyezést tesz szükségessé. Az elektróda kimozdulás jelentősége, hogy kimozdulás esetén a pacemaker kezelés célja, a kamrai vagy pitvari ingerlés nem valósul meg, ami enyhébb esetben szubjektív ritmuszavar panaszokhoz, megsédüléshez, súlyosabb esetben, egy pacemaker függő beteg esetén akár teljes szívleálláshoz vezethet. Egy több mint 17 ezer pacemaker

beültetésen átesett beteganyag metaanalízise alapján (Wang 2018) a betegek 1- 2,5%-ban fordul elő elektródakimozdulás, átlagosan 1,5%-kal lehet számolni. Más publikációk alapján a pitvari elektróda kimozdulása akár 7-szer gyakrabban is előfordulhat mint a kamrai elektróda kimozdulás, a metaanalízis során elemzett öt vizsgálatban átlagosan 3,5-szer magasabb kockázattal lépett fel elektródakimozdulás a pitvari elektróda esetén a kamrai elektródához képest. Az elemzett három tanulmányok alapján az aktív fixációs és passzív fixációs elektródák között nem találtak különbséget elektróda kimozdulás tekintetében. Az elektróda kimozdulás esetében is, más szövődményekhez hasonlóan jelentősége van a tanulási görbének, valamint az egyes beültető orvosok beültetési technikája közötti különbségeknek (Elmouchi 2014).

Az előbb említett szövődmények mellett meg kell említeni a nagyon ritka, beültetés alatt előforduló technikai hibákat, mint a műtét során nem felismert elektróda sérülés, vagy elektróda csatlakoztatási hiba. Ezen hibák elfordulási lehetőségére a beültetés alatt gondolni kell, megfelelő gondosság mellett elkerülhetőek.

1.1.3.2 Késői szövődmények

A késői szövődmények között tárgyaljuk a pacemaker telep és elektróda technikai hibáit, a pacemaker telep vagy elektróda okozta telepzséb dekubituszt, mely másodlagosan a telep és a pacemaker rendszer fertőzéséhez vezet, valamint a pacemaker rendszer fertőzéseit, melyek jellemzően késői fellépésűek.

1.1.3.2.1 Telep szövődmények

A pacemaker telep elektromos, vagy technikai hibák megjelenése nagyon ritka, ellenben jelentős következményekkel járhat. A gyors telep kimerülés miatt teljesen működésképtelen pacemaker a pacemaker függő beteg esetén katasztrofális következményekkel járhat. Hasonlóképp az ICD sokk leadásra már nem alkalmas ICD telephez, mely egy esetleges kamrafibrilláció esetén szintén emberéletekbe kerülhet. A pacemakerok esetén ennek gyakorisága a 1,3/ 1000 betegév, beültethető defibrillátorok esetén 26,5 / 1000 betegév nagyságrendben fordul elő (Maisel 2006). Az ezredforduló körül még nem volt elfogadott eljárás a feltételezett, vagy alacsony valószínűséggel előforduló meghibásodások esetére. Az utóbbi évtizedre azonban a potenciális technikai hibák kezelésére a legtöbb országban megfelelően szabályozott eljárásokat dolgoztak ki. A beültetést végző orvosokat és beültető centrumokat részletesen tájékoztatják a hiba mechanizmusáról, és a becsült egészségkockázati hatásról. Az esetek 53%-ban ICD,

19%-ban pacemaker, 16%-ban CRT és 12,5%-ban elektróda miatt került sor visszahívásra 2004 és 2014 között (Zhang 2015). A hibák jelentős része a telep működéssel kapcsolatos, ezek fele a telep gyors vagy váratlan kimerülésével kapcsolatos. A visszahívásoknak és a részletes tájékoztatásnak köszönhetően a súlyos következmények előfordulása nagyon ritka.

A pacemaker telep körüli szövődmények másik csoportja a telepszeg fertőzés. Tekintettel arra, hogy a telepszegben a pacemaker telep mellett található az elektróda feltekert szakasza, valamint a beültetést alatti jelentős manipulációnak kitett vénás behatolási kapu és elektródarögzítés, egy esetleges fertőzés háttérében álló okokat nem lehet egyértelműen elkülöníteni. A telepszeg infekciók kérdését a fertőzések szakasz alatt tárgyaljuk.

1.1.3.2.2 Elektróda szövődmények

A vénás úton beültetett elektródák tűnnek a hagyományos pacemakerek leggyengébb pontjának. Elektróda típustól és beültetési technikától függően 5 évnél 2- 15% között, 10 évnél 5- 40% között mozog az elektróda hibák előfordulási gyakorisága (Eckstein 2008, Maisel 2008, van Rees 2012). Az elektróda szívben levő része minden szívveréssel együtt mozog, és tekintettel arra, hogy egy év alatt 35-50 millió szívveréssel, egy pacemaker vagy ICD készülék átlagosan 8 éves élettartama alatt 280-500 millió szívveréssel kell számoljunk, az elektródát felépítő anyagok öregedése, fáradása meghatározó tényező. Azt is figyelembe kell venni, hogy a pacemaker vagy ICD telep kimerülése esetén csak a telep kerül cserére, az elektróda, amennyiben megfelelően működik, a helyén marad, és a további 1-4 pacemaker vagy ICD készülék élettartamát is ki kell szolgálja. A telepcsere alkalmával a telep és az elektróda csatlakozó, az elektródakon végzett manipuláció miatt az elektródasérülés esélye fennáll, de ez esetenként csak a telepcsere elvégzését követően hosszabb- rövidebb idő után derül ki. A mechanikus elektróda sérülés eredményezheti a szigetelés sérülését, a vezetés törését, illetve az elektróda csatlakozó pontok sérülését.

Az elektródán gyakori sérülési pontok: a kemény pacemaker vagy ICD telep alatt futó elektródaszakaszon a készülék telep okozhat mechanikus szigetelési károsodást. Az v. szubklávia punkció esetén előfordul, hogy az elektróda bizonyos vállmozgások esetén a kulcscsont és az első borda közé szorul, és ismételt vállmozgás hónapok vagy évek alatt károsítja az elektródaszigetelést, vagy az elektromos vezetékek egy részét megtöri. Végezetül az elektróda a beültetéskor a vénába vezetéshez közel kirögzítésre, lekötésre kerül az elektróda elmozdulás esélyének csökkentése érdekében. A lekötés területén a

rögzítésre szolgáló nem felszívódó fonal a rögzítést segítő védő hüvelyt megtörve megsértheti elektróda felszínét is hosszú távon.

Az elektróda hibákat az elektromos paraméterek, a röntgenfelvételen látható és az elektróda revízió során észlelt eltérések alapján a következő csoportokba lehet sorolni (Kaszala 2011).

Elektróda kimozdulás: az elektróda a röntgenfelvétel vagy röntgen átvilágítás során is észlelhetően elmozdult a beültetés helyéről. Az elektromos paraméterek alacsony jel nagyságot és magas ingerküszöböt mutathatnak.

Mikro-diszlokáció: a röntgen felvétel vagy röntgen átvilágítás során változatlan elektróda pozíció észlelhető, de a mért jel nagyság jelentős mértékben lecsökkent, az ingerküszöb magas, vagy exit blokk áll fenn (nagy energiával sem ingerelhető a szívizomzat).

Elektróda kimozdulás és mikro-diszlokáció esetén sebészi elektródaigazítás szükséges. Exit blokk vagy elektródavég hegesedés: az ingerlési ingerküszöb fokozatos emelkedése, akár olyan mértékig, hogy a pacemaker a legnagyobb ingerárammal sem képes a szívet ingerelni. A jel nagyság maradhat a normális tartományban, az impedancia lassan, fokozatosan emelkedik. Sebészi beavatkozás szükségessége az ingerküszöbtől és a kamrai ingerlési igénytől függően egyénileg mérlegelendő.

Elektróda törés: Az elektróda egy vagy több elektromos vezetékének törése. Jellemző a magas elektróda impedancia, ami az esetek egy részében, kezdődő törés esetén csak alkalmanként ugrik magas tartományba. A pacemaker esetén a kamrai zaj túlérzékelés ingerlési gátlást, a pitvari zaj túlérzékelés indokolatlan kamrai ingerlést válthat ki. Téves pitvarfibrilláció érzékelés miatt indokolatlan ingerlési üzemmód váltás is előfordulhat.

Elektróda szigetelési hiba: Az elektróda szigetelésének sérülése, mely alacsony impedanciát, rövidzárlat miatt magas ingerküszöböt, vagy szíven kívüli ingerlést eredményez. A szigetelési hiba zajérzékelést is előidézhet az előbb említett következményekkel.

Elektromos jelenség az úgynevezett oversensing: Külső forrás elektromos jelének túlérzékelését jelenti, melynek hátterében elektróda törésre, vagy szigetelési hibára nem derül fény. Leggyakoribb a T- hullám oversensing, far-field (másik szívüreg) oversensing, myopotenciál (vázizom aktivitás) oversensing. A kamrai elektródán a zaj túlérzékelés ingerlési gátlást, vagy ICD esetén indokolatlan ICD terápia leadást válthat ki. A túlérzékelés gyakran nem oldható meg a készülék átprogramozásával, és sebészi revízió lehet szükséges a biztonságos működés érdekében.

Különleges esete a szövődményeknek az az eset, ha a nem működő, hibás elektródát leválasztják a telepről, és új elektróda beültetése mellett a régi elektróda nem kerül eltávolításra, hanem a pacemaker zsebben kerül rögzítésre. Amennyiben az elektróda szíven kívüli rögzített vége a rögzítésből felszabadul, vagy az elektróda az érpályában teljesen megszakad, az elektróda szabad végének, vagy egyes elektródadarabok elvándorlása késői, másodlagos szövődményekhez vezethet (Böhm 2001), melyek gyakran komplex elektróda eltávolítást, akár szívsebészeti beavatkozást igényelnek.

1.1.3.2.3 Fertőzés

A pacemaker rendszer fertőzés számos tényezőtől függően változó gyakorisággal fordulhat elő, új beültetés esetén 0,1%, telepcsere vagy ismételt műtét esetén 3,5% is lehet (Johansen 2011). Klinikai megjelenés alapján két csoport különíthető el: A telepzseb fertőzéseket a készülék körül jelentkező helyi tartós gyulladásos folyamat jellemzi, mely lehet heveny, gennyes gyulladás vagy lassan kialakuló gyulladásos folyamat, mely akár a pacemaker telepet vagy elektródát fedő bőrfelszín eróziójához is vezethet. E fertőzések gyakran hosszú ideig lokalizált formában fordulnak elő, de ennek ellenére a fertőzőes folyamat elektródák mentén történő terjedése várható, amit endokarditisz kockázatot jelent. Emiatt a tartós antibiotikum kezelés mellett a pacemaker rendszer teljes eltávolítása a választandó kezelési módszer.

A pacemaker elektródák érpályán vagy szívüregen belüli részén az elektróda felszínen kialakult fertőzést pacemaker endokarditisznek nevezzük. Angol neve CIED infection: Cardiovascular Implantable Electronic Device Infection: kardiovaszkuláris beültethető elektromos eszköz fertőzés. Alkalmanként komoly diagnosztikai nehézséget okoz, hogy az érpályán belül található, fémből és szilikon/poliuretán szigetelésből álló elektróda felszínén fennálló tartós bakteriális fertőzés képalkotó eljárásokkal nem, vagy nehezen mutatható ki. A pacemaker endokarditisz diagnózisát major és minor kritériumok alapján kell felállítani, melynek alapját a klinikai tünetek mellett pozitív hemokultúra, szív ultrahang, szív CT, valamint PET/CT vagy jelölt fehérvérsejt SPECT/CT képezi. Amennyiben a pacemaker endokarditisz diagnózisa kimondható, a teljes pacemaker rendszer eltávolítása szükséges a konzervatív kezelés mellett jellemzően tapasztalható elhúzódó endokarditisz és nagyon magas mortalitás miatt (Blomström-Lundqvist 2020). A jelenleg használt pacemaker és defibrillátor elektródák fejlesztése elsősorban a technikai megbízhatóság irányába zajlott, a bakteriális kolonizáció elkerülése nem volt elsődleges cél.

Amennyiben a pacemaker vagy ICD rendszer eltávolítása megtörtént, az esetek jelentős részében újabb pacemaker rendszer beültetésére van szükség, melyet az eredeti telepzseb és vénás behatolási kapu elkerülésével kell végezni. Ellenoldali pacemaker rendszer beültetés, intrakardiális pacemaker (Bari 2017), valamint szubkután defibrillátor (Vamos 2017/214) beültetés jöhet szóba. Más esetekben a pacemaker indikáció ismételt megítélését követően újabb pacemaker beültetésre nem kerül sor (Zsigmond 2021).

1.2 Beültethető kardioverter defibrillátor kezelés

1.2.1 Alkalmazás

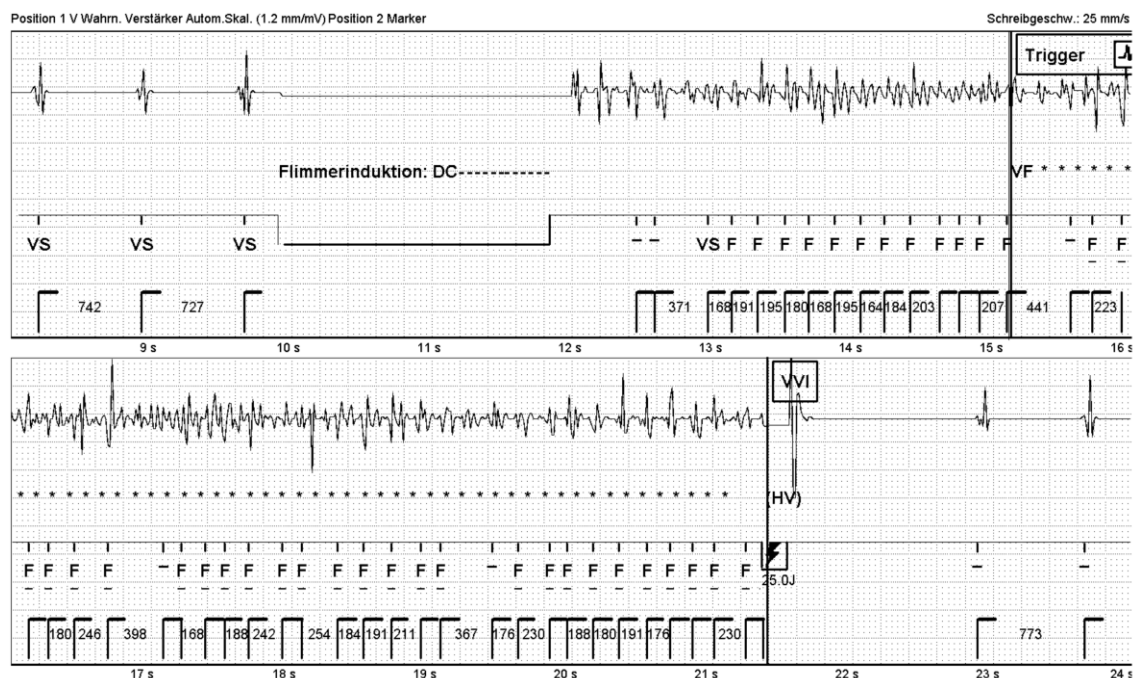
A beültethető kardioverter defibrillátor (implantable cardioverter defibrillator, ICD) kezelést legelőször 1980-ban alkalmaztak. Az eszköz dr. Michel Mirowski nevéhez fűződik, aki az első ilyen eszközt a környezetében előfordult hirtelen szívhalál megelőzése céljából fejlesztette ki munkatársaival. Az elmúlt négy évtizedben az ICD kezelés jelentős technikai fejlődésen ment keresztül, alkalmazása biztonságosabb és hatékonyabb lett, és így a kezelésből manapság már egy szélesebb betegpopuláció profitál. Magyarországon évente hozzávetőleg 1000 beteg esik át defibrillátor beültetésen.

Emellett a kardiális reszinkronizációs terápia (CRT) alkalmazása során a betegek több mint fele kardiális reszinkronizációs terápiát is biztosító ICD készülék (CRT-ICD) beültetésen esik át így e szívelégtelen betegeknek nem csak a túlélése, hanem az életminősége is jelentősen javul. Becslések alapján ma Magyarországon hozzávetőleg 5000 betegnek lehet beültetett ICD készüléke, és további 2500 betegnek CRT- ICD-je.

Az ICD kezelést először csak egy vagy több alkalommal már kamrafibrilláció után újraélesztett vagy kamrai tahikardia miatt kezelt betegek esetén alkalmazták. A technológia fejlődése, biztonságosabbá válása ahhoz vezetett, hogy az életet veszélyeztető ritmuszavarokra nagy kockázattal rendelkező betegeknél, a ritmuszavar első megjelenése előtt megelőző célzattal (Richter 2005) kerül beültetésre manapság a készülékek többsége.

A beültetett kardioverter defibrillátor működési alapjait több publikáció és könyvfejezet részletesen taglalja (Merkely 2009, Priori 2015, Duray 2019/70), emiatt ennek részletes ismertetésétől eltekintünk. Röviden összefoglalva: Az ICD terápia legfontosabb működési funkciója az életet veszélyeztető, azonnali beavatkozás hiányában hirtelen szívhalált okozó kamrafibrilláció esetén a néhány másodpercen belül elvégzett

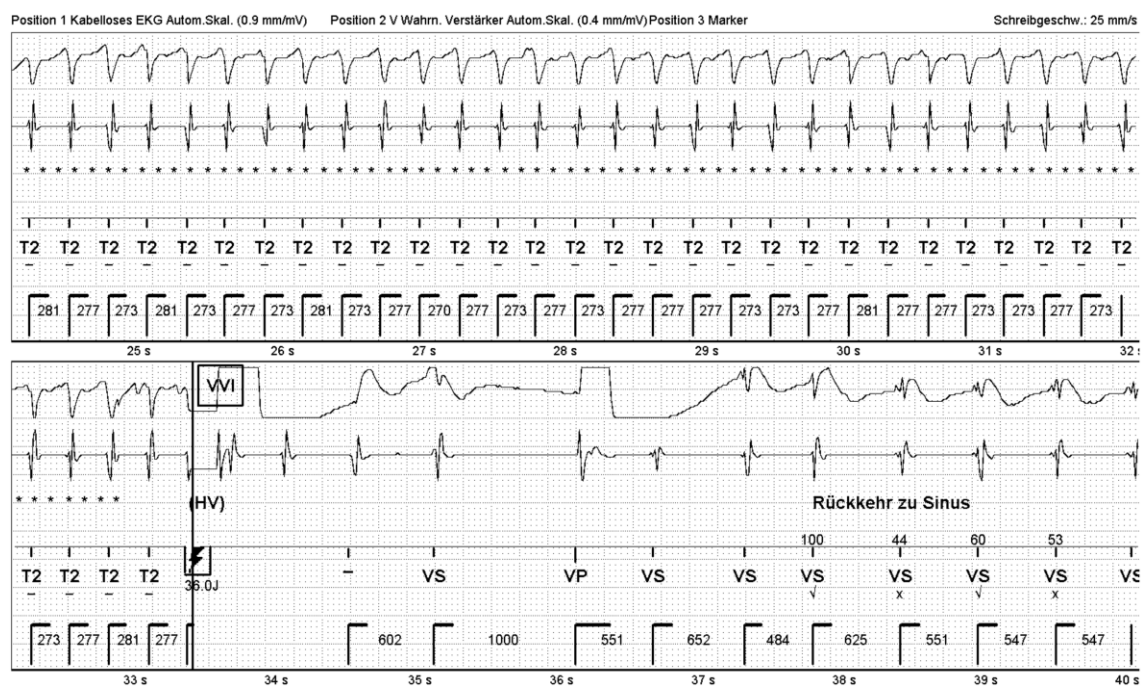
defibrillációs sokk leadás, mely az esetek jelentős részében a kamrafibrillációt megszünteti. A defibrillációs sokk sikeressége a modern készülékek esetében 98% feletti, sikertelen első sokk leadás esetén a készülék ismételt sokk leadással kísérli meg a ritmuszavart megállítani. A defibrillációs sokk kritikus szerepe miatt az ICD terápia első 3 évtizedében a készülék beültetésekor a betegnél rövid altatásban kamrafibrilláció indukcióra került sor (1. ábra), és annak ellenőrzésére, hogy a beültetett készülék automatikusan felismeri-e és a sokk leadással meg tudja-e szüntetni a kamrafibrillációt (Duray 2010/65). A 2015-ben megjelent SIMPLE vizsgálat (Healey 2015) adatai alapján erre a legtöbb esetben nincsen szükség, ami csökkentti az ICD beültetés körüli szövődmények lehetőségét. Különösen fontos ez annak ismeretében hogy a SIMPLE vizsgálat utólagos elemzése alapján a defibrillációs tesztelés - kamrafibrilláció indukció és defibrillációs sokk leadás – gyakrabban eredményez troponin emelkedést a beavatkozás után, valamint hogy magasabb troponin szint esetén az össz mortalitás 70%-kal volt a későbbiekben magasabb (Vámos 2016/219).



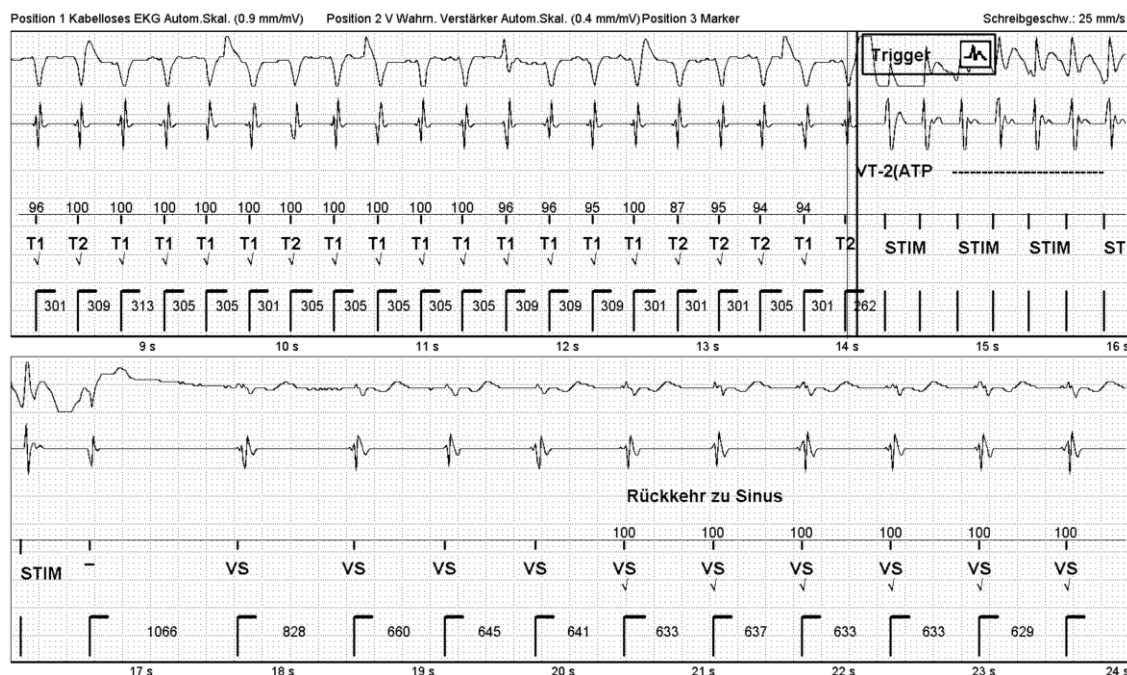
1. ábra. Defibrillációs teszt elektrogramja. Flimmerinduktion: Egyenárammal történő kamrafibrilláció indukció. VF: az ICD felismeri a kamrafibrillációt, és *: feltölti a kondenzátort. HV: 25J-os defibrillációs sokkot ad le, ami után sinus ritmus tér vissza.

A kamrafibrilláció mellett az ICD készülékek a kamrai tahikardia kezelésében is eredményesek. A beállított érzékelési frekvenciánál gyorsabb kamrai tahikardia esetén az ICD antitahikardia ingerlést (ATP) tud leadni, a kamrai izomzat jelentős részét így egy időben refrakterré tudja tenni, miáltal a kamrai tahikardia az ingerlés leadása után nem tud újra elindulni, megszűnik. A kamrai tahikardia frekvenciazónájától, a beteg kamrafunkciójától és a várható hemodinamikai hatástól függően az ATP ingerlés frekvenciája és száma nagyszámú különböző variációban állítható. A klinikailag jelentkező kamrai tahikardia esetén az ATP ingerlés sikerességétől függően ismételt programozásra lehet szükség. Összességében elmondható, hogy az ATP ingerlés a megjelent kamrai tahikardiák jelentős részében eredményes.

Mind kamrafibrilláció esetén, mind kamrai tahikardia esetén a defibrillátor által leadott sokk (2. ábra), vagy antitahikardia ingerlés (3. ábra) magas sikeraránnal megszünteti a ritmuszavart, de vannak mégis olyan esetek, amikor a terápia sikertelen, a ritmuszavar rövid időn belül ismételtén visszatér, vagy a ritmuszavar közvetlen következményei mégis a beteg halálához vezetnek. Korábbi vizsgálataink alapján szívritmuszavar eredetű halálozás az ICD kezelés ellenére a halálesetek 16%-ban is előfordulhat (Duray 2009/71).



2. ábra. Gyors (217/p) kamrai tahikardia megszüntetése sokk leadással. *: kondenzátor feltöltés folyamatban. HV: 36J sokk leadás, majd sinus ritmus visszatérés



3. ábra. Kamrai tahikardia megszüntetése antitahikardia ingerléssel. VT-2: 197/p kamrai tahikardia felismerése. ATP: antitahikardia ingerlés leadása. Rückkehr zu Sinus: sinus ritmus visszatérés felismerése.

1.2.1.1 Hirtelen szívhalál megelőzése

Mivel egy kamrafibrilláció túlélése nagyon alacsony esélyű, a hirtelen szívhalál megelőzése ez elsődleges célpont. Az aktuálisan érvényes európai (European Society of Cardiology, Priori 2015) irányelvek alapján a következő feltételek mellett javasolt ICD beültetés:

- 1., Szívelégtelenség tünetek alapján NYHA II-III osztályba tartozó beteg, akinél
- 2., a bal kamra ejekciós frakció $\leq 35\%$, feltéve hogy
- 3., legalább 3 hónapja optimális gyógyszeres kezelés alatt áll, és
- 4., több mint egy év jó életminőségű túlélés várható.

Ha a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFrEF) háttérben nem ischemiás szívbetegség áll, az ICD beültetés indokolt (IB evidenciaszint). Ischemiás etiológia esetén a szívinfarktust követő 6 hetes gyógyulási periódust követően (IA) kell felmérni az előbbi feltételek meglétét, és amennyiben ezek fennállnak, az ICD beültetés indokolt.

Speciális alcsoportot képeznek azok a betegek, ahol a kardiális reszinkronizációs kezelés - jellemzően a nem ischemiás szívbetegség okozta HFrEF mellett fennálló széles, típusos bal Tawara szár blokk esetén – várhatóan olyan mértékű bal kamra funkció javulást eredményez, hogy a betegnél a primer profilaktikus indikáció a kezelés hatására

várhatóan a későbbiekben már nem áll fenn. Ezen betegek esetén a reszinkronizációs ICD helyett a reszinkronizációs pacemaker beültetés mérlegelendő (Kutyifa 2014).

Azon társbetegségek esetén amikor a szívritmuszavartól függetlenül is magas a halálozási kockázat, vagy ha például egy esetleges ICD beültetést követően az endokarditisz kockázata magas, mint például végstádiumú veseelégtelenség, tartósan dializált beteg esetén a primer profilaktikus ICD kezelés nem eredményez túlélési előnyt, alkalmazása megfontolandó.

1.2.1.2 Kamrai ritmuszavarok kezelése

Kamrai tahikardia vagy túlélő kamrafibrilláció esetén az egyszeri kezelhető vagy elkerülhető okokat, mint pl. akut szívizominfarktus, súlyos hipokalémia, áramütés, vagy gyógyszer okozta hosszú QT miatti Torsade-de Pointes tahikardia ki kell zárni és megfelelően kell kezelni. Amennyiben ilyen kezelhető okok kizárásra kerültek, és a ritmuszavar ismételt fellépését nem lehet biztonsággal megelőzni, a jelenlegi európai irányelvek alapján (Priori 2015) a következő feltételek mellett javasolt ICD beültetés:

- 1., Reverzibilis ok nem áll a kamrafibrilláció / kamrai tahikardia hátterében,
- 2., a ritmuszavar nem akut szívinfarktushoz kapcsolódik: az első 48 órás időablakon kívül esik
- 3., a beteg tartós optimális gyógyszeres kezelés alatt áll, és
- 4., több mint egy év jó életminőségű túlélés várható.

Az ICD beültetés egyértelműen ajánlott (IA evidenciaszint), ha a betegnél a hirtelen szívhalál hátterében dokumentáltan kamrafibrilláció, vagy hemodinamikailag nem tolerált kamrai tahikardia állt,

Az ICD beültetés mérlegelendő (IIa, C), ha a betegnél visszatérő tartós kamrai tahikardia áll fenn, még megtartott bal kamra funkció esetén is.

Megtartott bal kamra funkció és idiopátiás kamrai tahikardia esetén, amikor a katéteres ablációval magas sikerarányal tartósan kezelhető a kamrai tahikardia, a sikeres katéteres ablációt követően az ICD beültetés elkerülhető.

Elektromos vihar esetén, amikor naponta legalább két kamrai tahikardia vagy kamrafibrilláció jelentkezik, az elektromos instabilitás kezelésére más megoldást kell keresni, a gyógyszeres kezelés módosítását, revaskularizációs lehetőséget, vagy katéteres ablációt, mert az ICD kezelés a visszatérő ritmuszavart megelőzni nem tudja, csak a kialakult ritmuszavart képes megszüntetni.

1.2.2 Szövődmények

Az ICD terápia hatékonyságát és előnyeit korlátozhatják a beültetés körüli korai, a jellemzően később jelentkező mechanikus szövődmények, valamint a technikailag megfelelően működő rendszer mellett előforduló, a klinikai szükségletnek nem megfelelő működés.

1.2.2.1 Korai szövődmények

Az ICD beültetés körüli korai szövődmények lehetőségei megegyeznek a pacemaker beültetés során tapasztalható szövődményekkel. Lényegi különbséget az jelenti, hogy a defibrillátor elektróda vastagabb, és kevésbé rugalmas, mint a pacemaker elektróda, emiatt gyakrabban szükséges v. szubklávia punkció. Amennyiben több elektróda kerül beültetésre, például egy reszinkronizációs defibrillátor esetén, jellemzően nem kerülhető el a v. szubklávia punkció. Ez végül nagyobb kockázatot jelent a tüdőpunkció okozta légmell fellépésére is.

Másik jelentős különbség az ICD telep mérete, ami többszöröse a pacemaker telep méretének, 70g, 30 cm³ körüli tartományban található, szemben a pacemaker 30g, 10 cm³ méretével. A nagyobb telep miatt szükséges nagyobb telepzseb fokozza a telepzseb bevérzés, a telepzseb fertőződés kockázatát és hosszú távon a készülék feletti szövetek elvékonyodásából eredő telep dekubitusz kialakulását is.

1.2.2.2 Mechanikus szövődmények

Az ICD rendszer fő egységei az ICD telep és az elektródák. A telep titániumból készült, a külső fizikai hatásoknak ellenálló egység. Közvetlen fizikai sérülése csak extrém fizikai erőhatások esetén fordul elő. Ennél gyakoribb a telep szövődményekhez sorolt csatlakozási hiba, ami szinte mindig akkor következik be, ha a beültetés közben az elektródák nem megfelelően kerülnek rögzítésre az ICD csatlakozójába. Ez a hiba jellemzően az első leolvasáskor, a manapság elterjedt beültetés közbeni távoli lekérdezés során kiderül és azonnal javítható.

Az elektródák felépítése a több párhuzamos vezeték, több pólus, sokk tekercs miatt nagyon összetett, és annak ellenére, hogy szigorú tesztelés előzi meg egy elektródatípus engedélyezését, az elektróda továbbra is az ICD rendszer legsérülékenyebb része marad. A hagyományos jobb kamrai, vagy jobb pitvari, kétpólusú pacemaker elektródák esetében csak két elektródához fut elektromos vezeték, ezen elektródák koaxiális felépítésűek. A belső a csúcsi elektródához futó spirális vezetéket egy szigetelő réteg választja el a külső,

a gyűrű elektródához futó spirális vezetéktől, amit a vastagabb, külső szigetelő burkolat borít. Ezáltal a belső vezeték a külső vezeték által lényegében védve van a külső erőbehatásoktól. A kétpólusú elektródák esetén a szigetelési hiba gyakran csak a külső vezetéket érinti, és amennyiben a belső vezeték továbbra is működőképes, unipoláris ingerlésre még alkalmas lehet a rendszer. Az ICD elektróda felépítése ettől eltér, mivel egyrészt több vezeték fut az elektródában, másrészt sokkal nagyobb feszültség- és áramerősség értékekkel szemben kell ellenállónak lenni a beépített vezetékeknek. Míg a pacemaker ingerlő feszültségértékek a 2,2- 7,5V nagyságrendben mozognak, az ICD sokk leadás 750V feszültségű sokk leadással jár. A modern ICD elektródák multilumináris felépítésűek, ami azt jelenti, hogy az egyes vezetékek egymással párhuzamosan, külön csatornában találhatók, szemben a pacemaker elektródák esetén alkalmazott koaxiális, belső és külső spirál felépítéssel. A multilumináris felépítés teszi lehetővé a manapság elérhető 7- 8 Fr elektródaátmérőt, korábban az ICD elektródák sokkal vastagabb átmérővel készültek.

Az ICD elektródák sérüléseinek elektromos jelenségei megegyeznek a pacemaker elektródákon tapasztalt elektromos jelenségekkel. Az ICD működése - elsődlegesen a kamrai tahikardiák, kamrafibrilláció kezelése – miatt azonban az elektromos jelekben észlelt hibák következményei több szempontból jelentős különbséget mutatnak.

Mikrodiszlokáció, késői exit blokk miatt megemelkedő ingerküszöb esetén a készülék pacemaker ingerlési képessége szűnhet meg. Közepes mértékben emelkedett ingerküszöb esetén, de egyebekben stabil elektródapozíció és megfelelő jel nagyság, és ritka pacemaker ingerlési igény esetén a készülék átprogramozása is megfelelő lehet. Elektróda kimozdulás, instabil elektróda esetén ellenben minden esetben elektródaigazításra van szükség. A bármilyen okból kialakult alacsony (3 mV alatti), vagy jelentősen ingadozó jel nagyság veszélye abban rejlik, hogy egy esetleges életet veszélyeztető kamrai ritmuszavart, különösen a jelentős jel nagyságcsökkenéssel járó kamrafibrillációt a készülék nem lesz képes felismerni, így elmarad az életmentő kezelés. Ilyen esetben elektróda igazításra vagy új elektróda beültetésre van szükség.

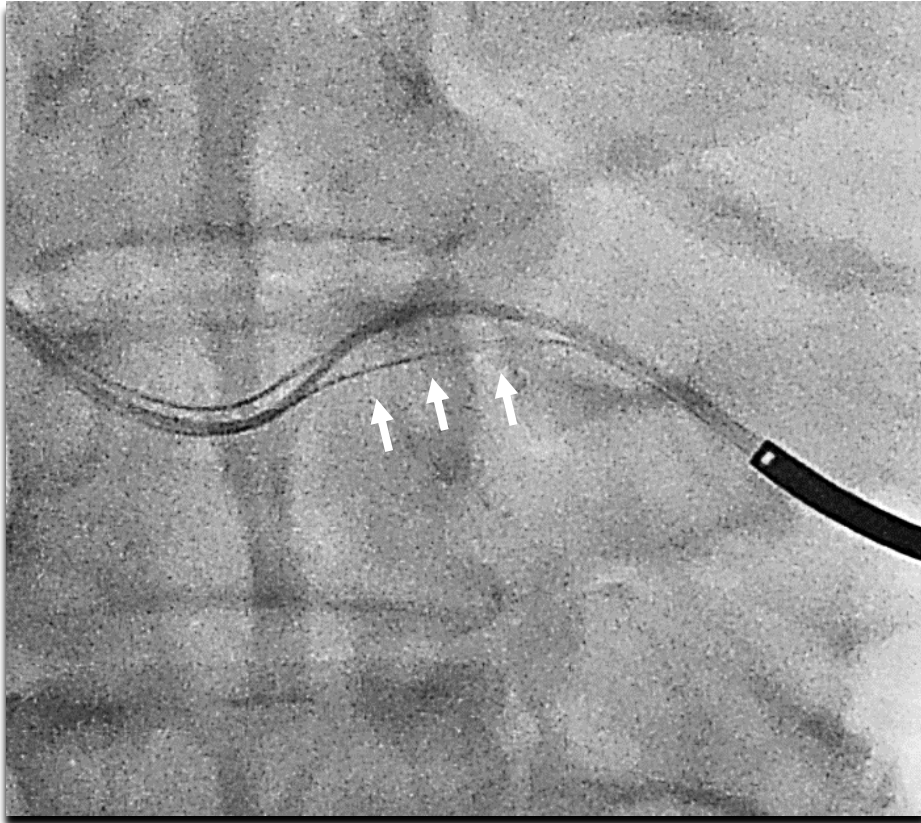
Másik elektromos hibajelenség, melynek hátterében nem észlelhető elektróda sérülés az oversensing, amikor zavaró, gyakran szíven kívüli elektromos jelek túlérzékelése okoz hibás működést. Ez lehet T-hullám oversensing, far-field oversensing, myopotenciál oversensing. A külső zaj túlérzékelés gyakran elektróda sérülés első jele ilyenkor fokozottan kell vizsgálni az elektródasérülésre utaló jeleket. A túlérzékelés következménye az indokolatlan terápia, ATP ingerlés vagy sokk leadás lehet, ami az

esetek egy részében ritmuszavarokat válthat ki. A túlérzékelés gyakran nem oldható meg a készülék átprogramozásával, és sebészi revízió szükséges a biztonságos ICD működés érdekében

Az elektróda mechanikus sérülése, elektróda törés vagy elektróda szigetelési hiba esetén az elektromos jelenségek határozzák meg a fellépő hibás működést. Leggyakoribb a zaj túlérzékelés, mely az esetek egy részében téves kamrafibrilláció érzékelést, majd ennek következtében indokolatlan (inappropriate) sokk leadást eredményez. Amennyiben viszont elektróda törés okozta impedancia emelkedés vagy szigetelési hiba okozta rövidzárlat miatt a leadott sokk energia nem éri el a szívet, sikertelen lesz a defibrilláció, valamint esetlegesen szíven kívüli szerveken keresztül fut a sokk útvonal. Előbbiek kritikus jelentősége miatt az ICD elektróda sérülés gyanúja esetén minden esetben új elektróda beültetésére van szükség.

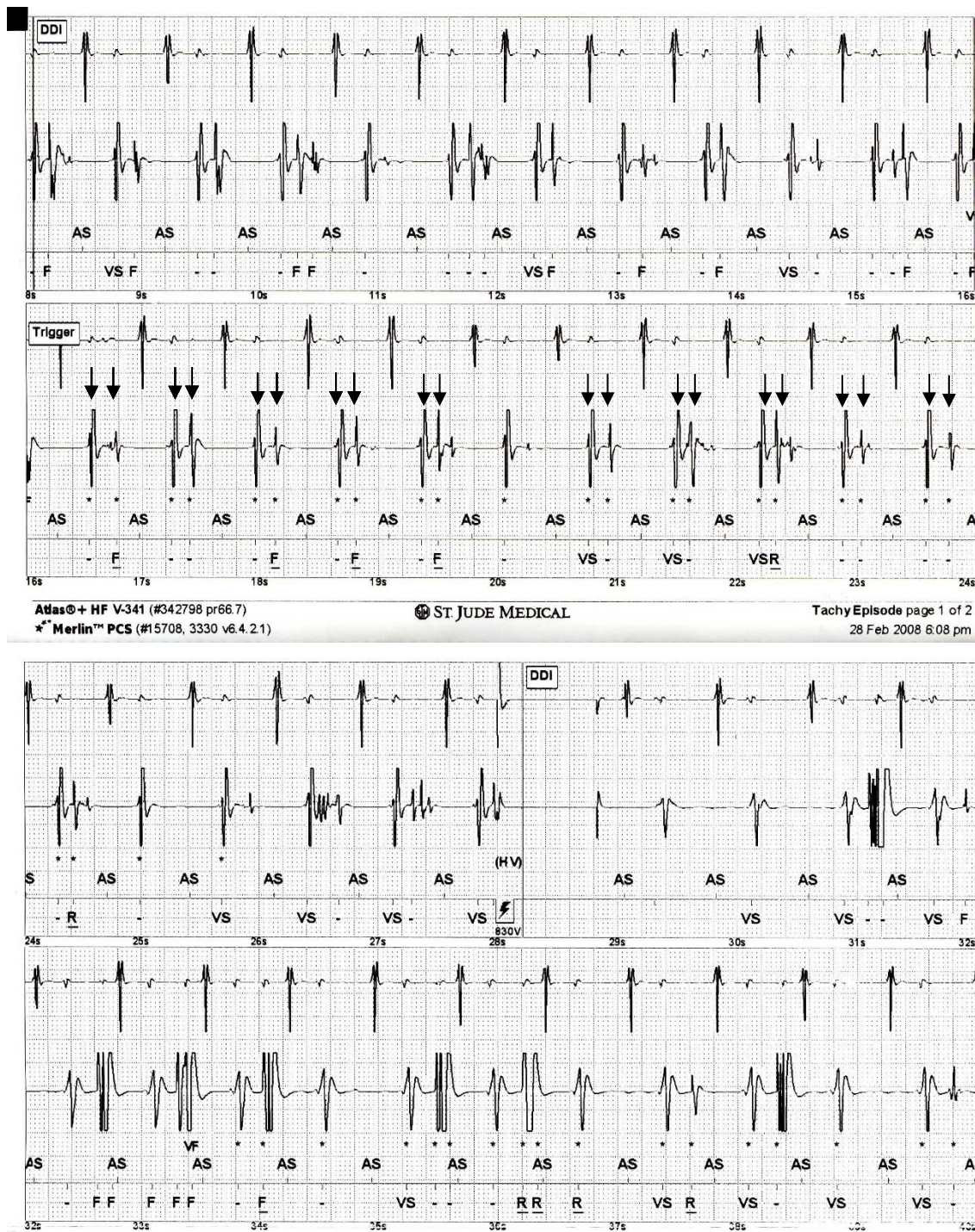
1.2.2.3 Elektróda szétválás a trikuszipidális billentyű magasságában

A jobb kamrai defibrillátor sokk elektródák manapság multilumináris felépítésűek, azaz az egyes elektromos vezetékek egymás mellett párhuzamosan futnak, jellemzően egy egyedi szigetelőréteggel borítva, egy közös, szigetelő elektródatestben, ami az elektróda külső felszínét adja. Ennek a felépítési szerkezetnek egyértelmű előnye, hogy vékonyabb elektródatestben több vezetéket lehet egymás mellett futtatni, ellenben ez a felépítés lehetőséget nyújt egy új típusú elektródasérülésre, amikor az elektróda testből egy vagy több vezeték kilép és az elektródán kívül fut. Ennek elektromos következményeképp zaj túlérzékelés léphet fel az elektróda saját szigetelésének megsérülésekor, valamint a szívverés és billentyűmozgás okozta mechanikus ütődéskor. Másik lehetséges veszélyforrás, hogy a vezetékek általában nagyon vékonyak, viszont erősek, és az emberi szervezet saját szövetein szívizomszövet, billentyű, vénafal sérülést okozhatnak a feszülés és vongálás által létrejött fűrészelő-vágó hatás következményeképp. Ezt az új elektróda sérülési mechanizmust 2008-ban írtuk le egy először 7 french átmérőjű Riata 1580 (St. Jude Medical) elektróda esetében (4-5. ábra) (Duray 2008/67).



4. ábra. Elektrodavezetékek kiválása az elektródatestből a trikuszipidális billentyű magasságában. Nyilak: a vékony elektrodavezeték.

Az általunk leírt elektróda hibát a következő években mások is észlelték (Richards 2010), és ezzel egy időszakban más elektródafejlesztési próbálkozások is kudarcot vallottak és egy másik, hasonlóan vékony 7 Fr méretű elektródát is (Sprint Fidelis, Medtronic, Mn) visszavontak a piacról (Hauser 2009).



5. ábra. Elektrodavezetékek kiválása okozta elektromos zaj a jobb kamrai csatornán, és emiatt történt indokolatlan sokk leadás. Kettős nyilak: a kamrai ritmus kettős érzékelése, az első jel a megszokott, jobb kamra elektrogramja, a második jel feltehetően a sérült vezeték fizikai ütközése a billentyűvel vagy az elektródatesttel. HV: klinikai ritmuszavar nélkül leadott indokolatlan sokk, az ICD a kamrai elektróda kettős érzékelése miatt kamrafibrillációként értékelte az általa észlelt jeleket.

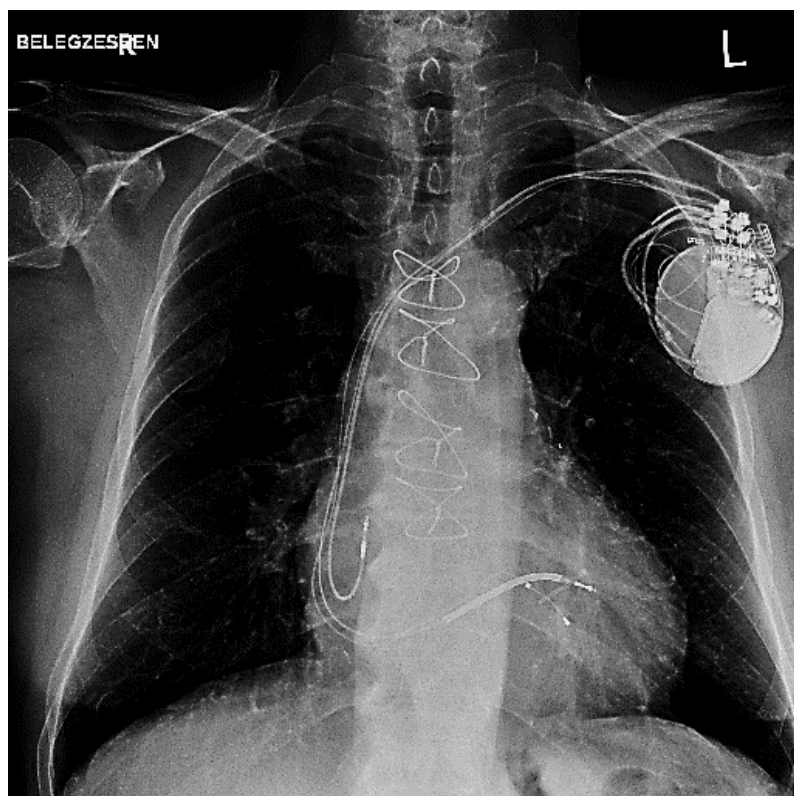
1.3 Kardiális reszinkronizációs kezelés

1.3.1 Alkalmazás

1.3.1.1 Elsődleges alkalmazás

A szívelégtelenség kezelése során már a 1990-es évek közepén felmerült, hogy a lassult elektromos vezetés miatt későn összehúzódó szívműködési területeket időzített elektromos ingerlés segítségével korábbi, a normális szívösszehúzódnak hasonló időpontban lehet működésbe hozni. Átmenetileg folytak kísérletek mind a négy szívüreg – jobb és bal pitvar, valamint jobb- és bal kamra ingerlésével is (Cazeau 1994), de a technikai lehetőségek korlátjai, a beavatkozás okozta kockázatok és előnyök mérlegelését követően végül a három (jobb pitvari, jobb kamrai és bal kamrai) elektródával végzett szív reszinkronizálási (kardiális reszinkronizációs) terápia terjedt el (6. ábra) (Bakker, 2000). Ezen túl válogatott esetekben lehetőség van ma már arra, hogy amennyiben a jobb pitvari ingerlésre nincsen szükség, a kardiális reszinkronizációs terápiát két elektróda – egy kombinált jobb pitvar-jobb kamrai elektróda, és egy bal kamrai elektróda segítségével lehessen kivitelezni (Vámos 2021/223).

A kardiális reszinkronizációs kezelés alapja, hogy a bal kamra elektromosan és ennek következtében mechanikusan is a legkésőbb aktiválódó részét elektromos ingerléssel újra szinkronba hozzuk a korán aktiválódó szeptális kamraizomzattal (Leclercq 2002). A késői aktiválódást az EKG-n a bal Tawara-szár blokk jelzi, mely szívelégtelen betegek esetén a egyben a halálozás független rizikófaktorának is bizonyult (Baldasseroni 2002). A kardiális reszinkronizációs kezeléssel egyrészt a bal kamrán belüli intraventrikuláris, másrészt a jobb és bal kamra közötti interventrikuláris, harmadrészt a pitvarok és a kamrák közötti atrioventrikuláris disszinkroniát lehet csökkenteni (Holzmeister 2011).



6. ábra. CRT-ICD anteroposterior röntgen képe

Legelőször szív működés hemodinamikájára, a járástávolságra, az életminőségre valamint a kórházi kezelés gyakoriságára való kedvező hatást lehetett kimutatni a biventrikuláris illetve a bal kamrai ingerlés hatására. (Abraham 2002, Auricchio 2002, Cazeau 2002, Higgins 2003, Young 2003). A COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure Trial) és CARE-HF (CARDiac RESynchronisation in Heart Failure study) randomizált vizsgálatok nagy betegszám mellett igazolták a reszinkronizációs kezelés mortalitást csökkentő hatását súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetén (Bristow 2004, Cleland 2005). Csökkent bal kamrai ejekciós frakció mellett észlelt enyhébb szívelégtelenségben is igazolták később a reszinkronizációs kezelés mortalitás csökkentő és a szívelégtelenség miatti kórházi kezelések számát csökkentő hatását a MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) és RAFT (Resynchronization–Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial) vizsgálatokban (Moss 2009, Tang 2010, Goldenberg 2014). Mindezek mellett az enyhe tüneteket mutató és akár tünetmentes szívelégtelen, csökkent bal kamra funkcióval diagnosztizált betegek esetén is igazolták a REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic

left vEntricular dysfunction) vizsgálatban a reszinkronizációs kezelés kedvező hatását mind a kórházi kezelések száma mind a halálozás tekintetében (Linde 2008, Daubert 2009, Linde 2013). A kardiális reszinkronizációs kezelés eredményességét több metaanalízis is igazolta (Bradley 2003, McAlister 2004, Cleland 2017).

A csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében az optimális gyógyszeres kezelés elérését követően, ennek ellenére is panaszos szívelégtelen (NYHA II-IV) betegek esetére az Európai Kardiológusok Társaságának (ESC) legutolsó, reszinkronizációs kezelésre vonatkozó ajánlásait a 2. táblázat foglalja össze. (Ponikowski 2016)

Betegcsoport	Ajánlás osztálya	Evidencia szintje
Optimális gyógyszeres kezelés ellenére tünetes, (NYHA II-IV) szívelégtelen beteg, LVEF $\leq 35\%$, a mortalitás és morbiditás csökkentés céljából		
Színusz ritmus, BTSZB morfológia, QRS $\geq 150\text{ms}$	I	A
Színusz ritmus, nem BTSZB morfológia, QRS $\geq 150\text{ms}$	IIa	B
Színusz ritmus, BTSZB morfológia, QRS 130-149ms	I	B
Színusz ritmus, nem BTSZB morfológia, QRS 130-149ms	IIb	B
Pitvarfibrilláció, QRS $\geq 130\text{ms}$, NYHA III-IV #	IIa	B
Romló vagy várhatóan romló szívelégtelenség esetén		
Magas fokú AV-blokk miatti pacemaker igény, HFrEF	I	A
Romló szívelégtelenség tünetek, magas jobb kamrai pacemaker ingerlési arány.	IIb	B
QRS szélesség $<130\text{ms}$	III	A

2. táblázat. Reszinkronizációs kezelés javaslatai

pitvarfibrilláció esetén sinus ritmus visszaállítása vagy folyamatos biventrikuláris ingerlés biztosítása javasolt.

(BTSZB: bal Tawara-szár blokk, HFrEF: csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség)

1.3.1.2 Szívelégtelenség progresszió megelőzés

A jobb kamra csúcsi ingerlés amellett, hogy rövid távon a beteg életét mentheti meg, a tartós jobb kamrai csúcsi ingerlés lehetséges káros hatásaira két randomizált vizsgálat is utalt. A DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial) vizsgálatba olyan implantálható kardioverter defibrillátor (ICD) beültetést igénylő, csökkent ejekciós frakciójú betegeket vontak be, akiknél kamrai ingerlési igény elsődlegesen nem állt fenn. A jobb kamrai ingerlésben részesülő betegek közt többször lépett fel a halálozás és szívelégtelenség miatti hospitalizáció kombinált végpontja (Wilkoff 2002). A MOST (MOfde Selection Trial) vizsgálatban szinusz csomó betegség miatt DDD-R vagy VVI-R pacemaker beültetésen átesett, szisztolés diszfunkció nélküli betegek körében észlelték, hogy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és pitvarfibrilláció gyakoribb előfordulásával jár a jobb kamra csúcsi ingerlés magasabb aránya (Sweeney 2003). Ezzel összhangban a csökkent bal kamra funkciójú betegek esetében a reszinkronizációs kezelés jobb klinikai kimenetelhez vezet a tartós jobb kamrai ingerléshez viszonyítva. (Brignole 2011, Curtis 2016, Beck 2016). Előbbiek alapján csökkent bal kamra funkció fennállása esetén, ha egy beteg esetében várhatóan tartós kamrai ingerlésre lesz szükség, mérlegelendő a reszinkronizációs pacemaker kezelés.

1.3.1.3 Beültetett eszköz bővítése CRT-re

A már beültetett szívritmusszabályzó eszközzel (pacemaker, defibrillátor) rendelkező, szívelégtelenség miatt reszinkronizációs kezelésre esetlegesen reagáló betegekkal kapcsolatban több megfigyeléses vizsgálat ellentmondó eredményeket mutatott (Duray 2008/66, Gage 2014, Vamos 2017/217, Kosztin 2018). Ez részben a reszinkronizációs kezelés hatékonyságát érinti, másrészt a szívritmusszabályzó terápia bővítése legalább egy további elektródával kardiális reszinkronizációs terápiára magasabb szövődményaránnal is járhat, mint az elsődleges reszinkronizációs kezelés (Poole 2010, Bogale 2011, Kirkfeld 2014). A kockázat / haszon arány mérlegelésénél mindkét tényező fontos szempont, emiatt jelenleg gondos egyedi mérlegelést igényel a megfelelő betegek kiválasztása. Legnagyobb eséllyel a magas jobb kamrai ingerlési igényű, széles ingerelt QRS-t mutató, csökkent jobb kamrafunkciójú betegeknek lehet előnyük a terápia bővítésből, a CRT upgrade-ből, de erre a kérdésre a jelenleg is zajló, prospektív, randomizált, multicentrikus BUDAPEST-CRT vizsgálat fog pontosabb választ adni (Merkely 2017)

1.3.2 Beültetési módszerek

A kardialis reszinkronizációs kezelés során az ingerlő elektródák bevezetése a véna szubklávia punkciója után bevezető hüvelyek segítségével történik, de egy vagy két elektródát gyakran a véna cefalika preparálása után véna punkció nélkül is be lehet ültetni (Ussen 2011, Hadjis 2017). A punkció elkerülése, illetve a punkciók számának csökkentése alacsonyabb szövődmenyrátához vezethet, mivel alacsonyabb a tüdővérzés okozta légmell kialakulásának esélye (Vogler 2018, Benz 2019). A pitvari elektróda jellemzően a jobb pitvari fülcsé a jobb kamrai elektróda a jobb kamrai sövény, vagy jobb kamra csúcsi részébe kerül beültetésre.

A reszinkronizációs terápia sikere szempontjából kritikus bal kamrai (BK) elektróda beültetése. Az elektróda legtöbbször a szinusz koronáriusz katéterezését követően bevezető hüvelyek segítségével kerül beültetésre a bal kamra epikardiális felszínén futó vénás oldalágakba. A beültetése azonban sok esetben nehéz, és emelheti a szövődmények előfordulásának esélyét. A beültetés sikere a randomizált klinikai tanulmányokban kezdetben 87-92% között mozgott (Abraham 2002; Linde 2002, Bristow 2004, Cleland 2005).

A hatékony terápia érdekében a legfontosabb, hogy a bal kamra legkésőbb aktiválódó részét lehessen ingerelni a bal kamrai elektródával. Ezt a célt nehezíti a szinusz koronáriusz oldalágrendszer anatómiája, mely jelentősen korlátozza a vénás úton ingerelhető területeket, és ezen túl figyelembe kell venni a bal kamra ingerléséhez szükséges ingerküszöböt, azt, hogy szív ingerléssel együtt rekeszideg ingerlés ne következzen be, valamint azt, hogy a beültetett elektróda stabilan rögzüljön a beültetés helyén. (Ritter 2007, Blendea 2011).

Korábbi, a frankfurti Johann W. Goethe Egyetem III. Belgyógyászati Klinikáján CRT beültetésen átesett betegeken végzett munkánk során elemeztük a rendelkezésre álló szinusz koronáriusz oldalágak helyzetét, és a megcélzott helyre történő elektróda beültetés sikerességét (Duray 2008/63). A beültetésre kerülő betegeknél (79 beteg) szinusz koronáriusz angiográfiát végeztünk és meghatároztuk az ennek alapján elméletileg elérhető oldalágak számát és helyzetét. A betegek többségében kedvező elektromos pozíciót nyújtó bal laterális területére vezető bal laterális oldalágat az esetek 80%-ban, és összességében a betegek 96%-ban legalább két elérhető oldalágat figyeltünk meg. A legjobbnak tartott poszterior- laterális régióban a betegek 53%-ban egy, 47%-ban kettő vagy több oldalág is elérhetőnek látszott. A vizsgálatot 2005-2006-ban végeztük, az

akkor elérhető technikai eszközökkel. Fontos megjegyezni, hogy a beültetési technika és tapasztalat folyamatosan javul, új beültetési technikák kerülnek kidolgozásra, és szerencsére az eszközgyártók is folyamatosan fejlesztik a beültetéshez szükséges eszközöket, mind a bevezető hüvelyek, vezetődrótok és elektródák. Az egyes megcélzott területek technikai elérhetősége akkor 84-100% között volt kivitelezhető. Az elért pozíciót egyes esetekben változtatni kellett, aminek több oka volt: nem stabil elektródapozíció, magas szívizom ingerküszöb vagy n. phrenicus ingerlés miatt. Az esetek 20%-ban az oldalágon belül további pozicionálás megoldotta a kezdeti problémát, de további 21%-ban a már elért elektródapozíciót és oldalágot is el kellett hagyni, és másik oldalágban kellett az elektródát elhelyezni. Összességében az egyes oldalágak tekintetében 50 (poszterior interventrikuláris véna), és 72% (poszterior és marginális oldalágak) között volt a beültetési sikeresség.

1.3.2.1 A bal kamrai elektróda beültetés alternatív módszerei

A fentiekben leírtak alapján a bal kamrai elektróda beültetés egyik kihívása az elektróda stabilitásának megőrzése a kívánt pozícióban. Mint említettük, tapasztalataink alapján az esetek akár 20%-ban is szükség lehet az elektróda újrapozicionálására az adott véna oldalágban. Ennek oka gyakran, hogy a stabilnak látszó elektródapozíció és az elektromosan legjobb elektródapozíció eltérhet. Az elektróda stabilizálásának egyik módszere a Gellér és mtsai által kidolgozott bal kamrai elektróda sztenttel való rögzítése, mely hatékony és biztonságos eljárásnak bizonyult, hosszú távon is (Szilagyi 2007, Gellér 2011). A kezdeti tapasztalatok alapján a vénás rendszerben sztenttel rögzített elektróda eltávolítása lehetséges marad több mint két év után is (Balázs 2013).

További nehézséget okozhat a bal kamrai elektróda beültetés során, ha a szinusz koronáriusz anatómiája, bal kamrai hegek eloszlása vagy a n. phrenicus lefutása miatt anatómiai okból nem lehetséges megfelelő stabil, és elektromosan ingerelhető pozíciót elérni. Ilyen esetekben lehetséges pitvari transzszeptális (Geller 2019), vagy kamrai transzszeptális (Gamble 2018) úton bal kamrai elektródát rögzíteni a bal kamra endokardiális felszínére. Az endokardiális rögzítés további módszere lehet szívsebészeti módon transzapikális endokardiális bal kamrai elektródabeültetés elvégzése (Kassai 2009, Mihalcz 2014, Kassai 2017). Az elektródabeültetéssel járó endokardiális beültetési módszerek közös előnye, hogy a bal kamrai ingerlési pozíció nagy szabadsággal választható, nem korlátoz a vénás hálózat elhelyezkedése. Többek között ennek, valamint az endo-epikardiális ingerületterjedési mintázatnak köszönhetően az endokardiális

ingerlés esetén a reszinkronizációs kezelés hatékonysága kiváló, a betegek nagyobb része reagál a kezelésre. Közös hátrány azonban az, hogy a bal kamrai, illetve a bal pitvar üregében található elektródaszakaszon trombus alakulhat ki, emiatt e betegeket élethossziglan antikoagulálni kell K-vitamin antagonistá kezeléssel, és sajnálatos módon néhány beteg elégtelen antikoagulálási szint mellett agyi embolizációt szenvedett el. Emiatt egyik endokardiális ingerlési módszer sem terjedt el.

Az endokardiális ingerlés további módszere lehet az elektróda nélküli bal kamrai endokardiális ingerlés (WiSE CRT system; EBR Systems, Sunnyvale, California). Ennél a módszernél a bal kamra üregébe csak egy energiaátalakító egység kerül beültetésre, és az ingerléshez szükséges energiát nagyenergiájú ultrahang impulzusok helyi átalakítása biztosítja. Az eljárás ígéretesnek látszik, de a beültetés körüli szövődmények még számottevőek, beleértve a szívtamponád előfordulását is 5%-ban. További nehézsége a technikának, hogy több új elektromos eszközt szükséges a mellkasfalra ültetni, a már korábban beültetett reszinkronizációs készülék mellett: egy szabályozó és energiát biztosító telepet, valamint egy ultrahang átalakító fejet. Figyelembe véve a korábbi technológiák gyors fejlődését, várható hogy néhány év alatt ez az új módszer is nagyobb számban kerülhet alkalmazásra (Sieniewicz 2020).

1.3.2.2 Bal kamrai elektróda típusok

A kardiális reszinkronizációs terápia első tíz évében a bal kamrai ingerlés kivitelezésére csak egy és kétpólusú bal kamrai elektródák álltak rendelkezésre, majd a 2010-es évek elejétől megjelentek a négy-pólusú bal kamrai elektródák is. A szinusz koronáriusz vénás rendszerének anatómiai korlátja, a körülötte található szívizomzat ingerelhetősége, valamint a rekeszingerlés előfordulása jelentősen korlátozhatja a bipoláris elektródaival elérhető reszinkronizációs hatást. A bipoláris elektródák alkalmazása esetén számos esetben jelentős kompromisszumokat kellett hozni a reszinkronizációs terápia érdekében. Ilyenek például a nagyobb ingerküszöb esetén a korai teleplemerülés, és korai telepcsere szükségessége, vagy a bizonyos testhelyzetben szükségszerűen megjelenő rekeszizom ingerlés. A négy-pólusú elektródák megjelenésével nagyobb eséllyel lehetett optimális (2,5V alatti ingerküszöb, rekeszingerlés hiánya) ingerlési vektort, vagyis elektródapárt választani mint a kétpólusú elektródák esetében. Ezen felül a bal kamra epikardiális felszínén a négy-pólusú elektródának köszönhetően négy régió ingerlése lehetséges, melyek közül könnyebben választható ki az optimális ingerlési pont (Sperzel 2012, Vamos 2013/222). Több megfigyeléses vizsgálat igazolta, hogy a négy-pólusú elektróda

segítségével magasabb a beültetési sikerarány, stabil, alacsony ingerküszöb, alacsony elektródaakimozdulási arány észlelhető, és ritkább rekeszingerlés volt megfigyelhető. (Arias 2012 Forleo 2012). További megfigyeléses vizsgálatok arra utaltak, hogy a négypólusú elektródával végzett reszinkronizációs kezelés esetén alacsonyabb a mortalitás (Behar 2015, Turakhia 2016, Leyva 2017). Habár kezdetben a négypólusú bal kamrai ingerlésre alkalmas rendszerekért jelentős felárat kellett fizetni, egy Egyesült Királyságban végzett elemzés során a beültetéskor jelentkező magasabb költséget ellensúlyozta a szívelégtelenség és telepcsere / elektródaakomplikáció miatt szükséges alacsonyabb kórházi kezelési igény (Behar 2017). Mindezek oda vezettek, hogy ugrásszerűen megnőtt a négypólusú bal kamrai rendszerek alkalmazása, amit az Európai Kardiológusok Társasága által 2018-ban végzett CRT Survey II is igazolt a négypólusú rendszerek 57 %-os használatát mutatva (Dickstein 2018).

A bal kamrai elektróda alkalmazásának – a jobb kamrai és pitvari elektródákhoz képest - egyik relatív gyakori szövődménye az elektróda instabilitás, illetve az elektróda kimozdulása. Elektróda kimozdulás esetén, amennyiben az új pozíció elektromosan nem megfelelő a reszinkronizációs terápia feladása vagy ismételt műtétet igénylő újra pozicionálás között kell választani. Az elektródaakimozdulás megakadályozása céljából kifejlesztésre kerültek az aktív fixációs bal kamrai elektródák. Az első, ígéretesnek tűnő aktív fixációs elektróda a Starfix (Medtronic (MN, USA) elektróda volt. Az elektróda szerkezete eredményesen rögzítette a bal kamrai elektródát a kívánt pozícióban, azonban néhány év elteltével kiderült, hogy az elektróda későbbi eltávolítása a jelentős összenövések miatt lehetetlenné válik, vagy csak nagyon magas kockázattal kivitelezhető. Emellett a Starfix elektróda beültetésére felhasznált véna oldalág elzáródik, a továbbiakban oda bal kamrai elektródát bevezetni nem lehetséges (Cronin 2013, Cronin 2017). Mindezek miatt ezt az elektródát kivonták az alkalmazásból.

Egy újabb mechanizmusú spirálon alapuló aktív fixációs elektróda, az Attain Stability (Medtronic (MN, USA)) bevezetésével ismét felmerült a kérdés, hogy milyen mértékben segíti a reszinkronizációs terápia tartós megvalósítását az új, aktív fixációs elektróda alkalmazása. A kezdeti eredmények ígéretesnek tűnnek, elfogadhatóan alacsony elektródaakimozdulási aránnyal, ami két vizsgálat alapján is 2,5% körül mozgott (Gerontitis 2020, Jackson 2020). A jelenlegi technológia fejlődés és a négypólusú bal kamrai elektródák gyors elterjedése mellett, ami egy európai felmérés alapján 2018-ban is már 57% körül mozgott (Dickstein 2018), nehezen megjósolható, hogy a Stability elektróda, mely két és négypólusú kivitelben is rendelkezésre áll, mennyiben fog

elterjedni, vagy csak a kimozdulás miatt ismételt bal kamrai elektródabehelyezést igénylő betegek esetén fogják alkalmazni.

1.3.2.3 CRT Upgrade technikai kérdései

A reszinkronizációs terápia alkalmazásakor további kérdés, hogy egy már beültetett elektromos szívritmusszabályzó eszköz megléte esetén milyen technikai kihívásokkal állunk szemben. A korábban beültetett elektródák lefutása vagy az általuk kiváltott trombózis illetve véna hegesedés miatt a bal kamrai elektróda beültetése nehézségbe ütközhet, ami akár teljesen meg is akadályozhatja a bal kamrai elektróda beültetését. Ezt a kérdést is vizsgáltuk korábban és azt figyeltük meg, hogy bár néhány esetben a véna szubklávián található szűkület vagy aneurizma akadályozza a beültetést, az esetek 92-94%-ban sikeresen lehetett bal kamrai elektródát beültetni, és reszinkronizációs terápiát nyújtani a betegek számára (2005-2007 Frankfurt; Duray2008/66)

1.3.3 Szövődmények

A reszinkronizációs kezelés alatt álló betegek egy részében, akár 30- 50%-ban nem megfelelőnek tekintjük a kezelésre adott választ. Ezt elsődlegesen a klinikai állapot javulása, és a szív ultrahang vizsgálattal mérhető főbb paraméterek, mint bal kamra méretek, bal kamrai ejekciós frakció javulása alapján határozhatjuk meg. Az elégtelen válasz hátterében sokszor a beteg alapbetegsége, illetve annak kezelési stratégiája áll, máskor azonban a készülék finomhangolása, ismételt programozása javíthat a beteg állapotán. Amennyiben a technikailag megfelelően üzemelő, de a beteg klinikai állapotához képest nem megfelelően működő készülék beállítása programozással megoldható, az esemény jellemzően nem tekinthető a reszinkronizációs kezelés szövődményének (Sieniewicz 2019, Nagvi 2018).

A reszinkronizációs eszköz más működési hibáit azonban csak ismételt sebészi beavatkozással lehet megoldani. Ismételt sebészi beavatkozás szükséges ezen kívül a normál működés mellett fellépő telepkimerülés miatt is. A telepkimerülés miatti ismételt beavatkozás 2x-re, az elektróda kimozdulás miatti ismételt beavatkozás több mint 6x-ra növeli a beültetett rendszer fertőződésének kockázatát (Polyzos 2015). Egy esetleges fertőződés, endokarditisz magas mortalitással járhat, és ez esetben a teljes rendszer eltávolítása, több hétig tartó intravénás antibiotikum kúra és tipikus esetben új rendszer beültetése szükséges. Emiatt cél, hogy lehetőség szerint ne kelljen a pacemaker sebet

felnyitni, és a beültetett készülék minél tovább üzemeljen biztonságosan, hogy a beteg élettartama alatt szükséges telepcserék számát a minimumon lehessen tartani.

Vannak azonban olyan működési hibák melyek miatt ismételt műtétet kell végezni ezek egy része beteg, vagy betegségfüggő, mint a fokozatosan kialakuló, egyre nagyobb ingerlési energiát szükségessé tevő exit blokk, vagy a betegség progressziója, mely miatt az aktuális rendszer nem megfelelő, és új elektródát vagy elektródákat szükséges beültetni.

A teleppel összefüggő komplikációk: a korai telepkimerülés (< 4 év), gyártói visszahívás, „power reset” vagy telep újraindulás, ami programozással nem oldható meg, telep- és elektróda csatlakozási hiba, valamint jelentős telep körüli bevérzés, telep fertőződés vagy kifeléelyesedés. a telep körüli gyulladásos folyamatok nagymértékben függenek a beültetett eszköz – pacemaker vagy defibrillátor - méretétől is.

A leggyakoribb ismételt műtétet igénylő beavatkozások az elektródákhoz kapcsolatosak:

- 1., röntgenen is észlelhető elektróda kimozdulás;
- 2., mikrodiszlokáció, amikor a röntgen vagy átvilágítás során nem észlelhető az elektróda elmozdulás, de az érzékelési vagy ingerlési paraméterek nagymértékben változtak;
- 3., oversensing, amikor a mérhető elektromos paraméterek nem utalnak hibára, de a szívfrekvenciaérzékelés nem biztonságos például T hullám oversensing, far-field oversensing, myopotenciál oversensing esetén;
- 4., valamint elektróda sérülés: törés (magas elektródaimpedancia) vagy szigetelési sérülés (alacsony elektródaimpedancia) esetén.

A mechanikus elektródasérülés, és elektróda kimozdulás kivételével megvizsgálendő, hogy valamely programozási lehetőség nem áll-e rendelkezésre, hogy sebészi beavatkozást el lehessen kerülni. Az ismételt műtét javallata során mérlegelendő az is, hogy a műtét helyett a további megfigyelés milyen lehetséges kockázatokat hordoz figyelembe véve a szívritmusszabályozó kezelés célját.

1.4 Elektróda nélküli pacemaker kezelés

1.4.1 Az elektróda nélküli pacemaker történeti háttere

A hagyományos szívritmus-szabályozó rendszerek Achilles-sarkát képező pacemaker elektródák kiváltásának egyik lehetősége a vezeték nélküli, katéteren keresztül, teljes egészében a szívbe ültethető pacemakerek kifejlesztése. Az ötlet fél évszázados, már 1970-ben is leírták az intrakardiális pacemaker alkalmazását állatkísérletekben (Spickler

1970). A leírt készülék nukleáris áramforrást alkalmazott, de emiatt biztosítani kellett, hogy a radioaktív sugárzás ne károsítsa a szívet (Arnold 1973), emellett az élettartama sem volt megfelelő. Az áramforrás mellett a készülék tartós, biztonságos működése és programozhatósága miatt is jelentős fejlesztésekre volt még szükség. A teljes egészében a szívbe ültethető pacemaker beültetésével kutyakísérleteket 1991-ben Vardas és munkatársai végeztek (Vardas 1991). A pacemaker energiaigényének biztosítás azonban továbbra sem volt megoldott. Belső energiaforrásként a mozgási energia felhasználásával is kísérleteztek, azonban nem lehetett még tartósan több energiát előállítani mint ami a szív ingerléséhez szükséges volt (Goto 1999). További technikai lehetőségként felmerült külső energiaforrás biztosítása, oly módon, hogy a szívbe ültetett átalakító áramkörök a mellkasfalról érkező ultrahang jeleket alakítanak át a szív ingerlésére alkalmas elektromos formára (Echt 2006, Wienecke 2013).

1.4.2 Piaci bevezetést elérő pacemakerek

A humán alkalmazásra 2012-ig kellett várni, akkor végeztek először elektróda nélküli pacemaker beültetést emberi szívbe, melynek sikeres alkalmazásáról 2013-ban, majd 2014-ben számoltak be. (Reddy 2014). A készülék 2013 októberében CE jelet is kapott (SJM 2013). A Nanostim™ vezeték nélküli pacemaker-rendszer (St. Jude Medical, USA) biztonságosságát és hatékonyságát ezt követően a Leadless II vizsgálatban kezdték vizsgálni (Reddy 2015). Ezzel párhuzamosan került kifejlesztésre a Micra™ (7. ábra) transzkatóderes pacemaker-rendszer (Medtronic, USA). A két készülék a szív anatómiai tulajdonságai és a kor technikai lehetőségei miatt nagymértékben hasonlít egymásra (3. táblázat).

Leadless pacemaker	Micra™	Nanostim™
Térfogat (cm ³)	0,8	1,0
Hossz (mm)	26	42
Átmérő (mm)	6,7	5,99
Súly (gramm)	2	2
Bevezető sheath (Fr)	24	18
Rögzítési mechanizmus	4 db rugalmas nitinol horog	helikális csavarmentet

Leadless pacemaker	Micra TM	Nanostim TM
Ingerlés és rögzítés helye	független	független
Ingerlési mód	VVI, VVIR	VVI, VVIR
Mozgásérzékelő szenzor	3 tengelyű akcelerométer	hőmérséklet
Kommunikáció	Rádiófrekvencia (Megszokott programozás)	Impedancia alapú (EKG elektródákon keresztül)
Várható telepélettartam	10 év felett	10 év felett
MR kompatibilitás	1,5T és 3T	1,5 T

3. táblázat. A Micra és Nanostim pacemakerek technikai paraméterei.

Tekintettel arra, hogy kutatásunk a Micra pacemaker alkalmazásával folyt, a továbbiakban a Micra PM tulajdonságairól és alkalmazásáról lesz szó. A Micra pacemaker teljes értékű kamrai VVI pacemaker funkcionálitással rendelkezik. A készülék várható élettartama meghaladja a hasonló funkciójú hagyományos VVI pacemaker 8 éves élettartamát. A készülék mérete kevesebb mint egy tizede a hagyományos VVI pacemakerekhez képest (7. ábra).



7. ábra. A Micra pacemaker mérete egy 100 Ft-os érméhez hasonlítva

A miniaturizálás mellett megcélzott maximális élettartam érdekében elhagyásra került a kamrai ritmuszavarok regisztrálását szolgáló Holter funkció. A teljes MR kompatibilitás érdekében nem került beépítésre a mágnes -kapcsoló, ennek megfelelően a Micra pacemakernek nincsen mágnes üzemmódja (4. táblázat).

Medtronic pacemaker	Micra	Adapta ADSR01
Térfogat (cm ³)	0,8	9,7
Súly (gramm)	2,0	21,5
Telep kapacitás	120mAh	830mAh
Ingerlési mód	VVI, VVIR	VVI, VVIR
Ingerküszöb mérés	naponta 1x; kontroll óránként	naponta 1x
Ingeráram beállítás	ingerküszöb + 0,5V	ingerküszöb x 2
Impulzusszélesség	0,24ms (0,4ms is)	0,4ms
Mágnes mód	nincs	van
Frekvenciaemelés	szíven belüli 3 tengelyű akcelerométer	szubkután akcelerométer
MRI kondícionális	igen	nem
Teljesen kikapcsolt állapot	programozható	nem elérhető

4. táblázat. A Micra és Nanostim pacemakerek technikai paraméterei.

1.4.3 Micra pacemaker gyakorlati alkalmazása

Az elektróda nélküli pacemaker beültetésére a femorális vénán keresztül felvezetett, nagy átmérőjű (24Fr belső, 9mm külső átmérő) bevezető hüvelyen keresztül kerül sor. A bevezető hüvelybe kell a görbíthető beültető eszközt bevezetni (8. ábra)



8. ábra. A Micra pacemaker bevezetéséhez szükséges eszközök. Felül a bevezető hüvely, alul a beültető eszköz.

Különös jelentőségűnek számított a Micra pacemaker esetében az új típusú, 4 darab rugalmas nitinol horog alkalmazásával végzett rögzítés. A Micra pacemaker rendszer melynek első humán beültetésére 2013 december 6-án került sor Linzben Dr. Steinwender munkacsoportja által. Ezt követően Hollandiát követően a világon harmadik országgént Magyarországon, a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Kardiológiai osztályán végeztünk 3 betegnél 2014 február 12-án Micra beültetést. Az előbbieken említett beültetések már a Micra nemzetközi multicentrikus vizsgálat keretében történtek (Ritter 2015). A vizsgálat háttérét biztosította, hogy állatkísérletek során biztonságos rögzíthetőség és rövid távon (6- 12 hét) stabil, alacsony ingerküszöb volt igazolható (Bonner 2014, Bonner 2013, Bonner 2015), a humán szívbe való beültetés lehetőségét anatómiai és holttesten történő tesztelések igazolták (Eggen 2013).

A Micra pacemaker első beültetési protokollját a állatkísérletek, humán holttest és explantált szíven végzett kísérletek, valamint a Medtronic fejlesztő csapata (többek között Eric Williams, Todd Sheldon, Matthew Bonner) által szolgáltatott adatok és a hagyományos pacemaker beültetések és szív elektrofiziológiai vizsgálatok alatt szerzett tapasztalatok alapján a Micra vizsgálat irányító bizottsága (steering committee) véglegesítette: Dwight Reynolds (Oklahoma City, USA), Philippe Ritter (Bordeaux, Franciaország), Shu Zhang (Beijing, Kína), Calambur Narasimhan (Hyderabad, India), Kyoko Soejima (Tokyo, Japán), Razali Omar (Kuala Lumpur, Malaysia), Duray Gábor (Budapest, Magyarország). Az első beültetési protokoll a korai tapasztalatok alapján folyamatos felülvizsgálatra, és szükség szerint módosításra került.

Az első emberi beültetéseket végző orvosok két napos teljes képzésen vettek részt. Ennek részét képezte a készülék és a beültetéshez szükséges eszköz technikai információival kapcsolatos képzés. Ezt követően műanyag, illetve szilikon szív modelleken történt a beültetés modellezése. Ezen túl altatott sertésben ismételt beültetéseket és eltávolításokat végeztünk egy esetleges eszköz kimozdulás kezelésének modellezése céljából. Mindemellett vízzel perfundált holttesteken végeztünk az emberi beültetésnek megfelelő röntgen átvilágítás irányította modell kísérleteket. A pacemaker rögzítését, a szívüregekbe és a mellkasba vezetett kamerák segítségével ellenőriztük. A beültetési protokoll véglegesítését követően ismételt állat és holttest modell kísérletek, valamint szimulátor tréning készítette fel az első beültetést végző orvoscsapatot az emberi alkalmazásra.

Az első beültetések körülményeit részletesen elemezték a beültetést végző orvosok és technikus szakemberek, és folyamatos tapasztalatcsere alapján alakult ki a vizsgálat során

és a Micra vizsgálatot követően javasolt beültetési módszer. A beültetési technika oktatásával kapcsolatban is több lépcsőben zajlottak a tréningek.

A Micra pacemaker beültetési tréning a Micra vizsgálat alatt két szinten zajlott. A Micra pacemaker kutatási programban részt vevő intézményekben a beültetést végző első operatőr részletes képzési programban, úgynevezett laboratóriumi tréningben vett részt. Ez a tréning magába foglalta az elméleti tréning mellett a szimulátor, nagytestű állaton, valamint holttesten végzett tréninget is. Az egyes centrumokban a további, beültetést végző orvosok helyi tréningben részesültek, mely az elméleti tréninget követően szív modell, illetve szimulátor tréningen vettek részt, és a beültetést az első operatőr proktorálása mellett végezték a további implantőrök.

1.4.4 Fizikai terhelés érzékelés a szívbe ültetett pacemaker esetén

Fizikai terhelésre az egészséges szív frekvenciaemelkedéssel és a kontrakció fokozásával reagál. Ritmuszavarok, jellemzően a pacemaker beültetést szükségessé tevő ritmuszavarok esetén az élettanilag szükséges frekvencia emelkedés csökkenhet vagy elmaradhat. Ez a terhelhetőség csökkenéséhez és életminőség romláshoz vezet. A napjainkban alkalmazott hagyományos pacemakerek szenzorok segítségével képesek a fizikai aktivitást észlelni. A leggyakrabban alkalmazott szenzorok a pacemaker telepben található gyorsulásmérők, melyek a test fizikai mozgását érzékelik és a pacemaker ennek alapján terhelés arányosan megemeli az ingerlés frekvenciáját. A pacemaker kezelésre vonatkozó irányelvek (Brignole 2013, Epstein 2012, Kusumoto 2019) minden esetben javasolják a frekvenciaemelést biztosító pacemaker technológiák alkalmazását, amikor a szervezet saját ingerképzése a terhelésre nem reagál megfelelően. A pacemaker telepbe épített gyorsulásmérő (akcelerométer) csak a fizikai mozgást észleli, és egyes, stabil testtartással járó mozgás, mint pl. kerékpározás esetén alkalmanként nem biztosít megfelelő frekvenciaemelkedést. Emiatt egyes gyártók a percenkénti légzésszámon (Duru, 2002; Richards 2018), vagy az elektróda impedanciamonitorozásán alapuló úgynevezett closed loop stimulation (Schaldach 1992, Proietti 2012) alapú frekvenciaszabályozást is alkalmaznak. Ezek előnye, hogy a fizikai mozgással nem járó pszichés terhelés esetén is képesek frekvenciaemelkedést biztosítani. Utóbbi closed loop stimulation (CLS) alapú pacemakerek esetén a CLS algoritmus által elért korai és gyors frekvenciaemelkedés képes lehet a hagyományos pacemakerekkel nehezen kezelhető vazovagális szinkópe kezelésére is (Ruzieh 2019).

A teljesen szívbe ültethető törpe pacemakerek esetén azonban esetében kihívást jelenthet a fizikai terheléshez adaptált frekvenciaválasz. A szívben elhelyezkedő pacemaker a szív folyamatos mozgása, a véráramlás okozta vibráció és a beteg testhelyzete miatt nagyon különböző gyorsulásokat érzékelhet, ami nehezíti a beteg fizikai mozgásának érzékelését. A Nanostim intrakardiális pacemaker emiatt hőmérsékletváltozás alapú terhelésérzékelés vezetett be (Sperzel 2015), de a pacemaker visszavonása miatt ez a módszer végül nem terjedt el (Abbott 2016). A jelenleg is elérhető és nagy számban beültetett Micra pacemaker frekvenciaszabályozó funkciója akcelerométer alapú.

A Micra vizsgálat egyik másodlagos végpontja fizikai terhelésre adott frekvenciaválasz vizsgálata a futószalag terhelés során volt (Lloyd 2016). A Micra pacemaker esetén a szenzorfrekvencia meghatározás egy több lépcsős algoritmuson keresztül történik. A 3 tengelyű gyorsulásmérő aktuálisan beállított tengelye által adott jel 1-10 Hz közötti szűrés és számszerűsítést követően aktivitási egységekbe kerül átszámolásra. Mivel működő szívben a pacemaker folyamatosan mozgásban van, az aktivitási egységek száma nagyobb, mint nulla. Az aktivitási egységek számából kerül meghatározásra a szenzorfrekvencia az alap frekvencia, a mindennapi terhelési frekvencia és a csúcsterhelési frekvenciaértékek alapján. A célfrekvencia optimális megállapítását segíti a frekvencia profil optimalizáló (Rate Profile Optimisation) algoritmus mely a cél frekvenciaprofil elérése érdekében automatikusan állítja a frekvenciaállító algoritmus számítási paramétereit (Schuchert 1998).

A terhelésre adott frekvenciaválaszt a futószalag terheléssel elvégzett M-PREP (Mianulli 1993) terhelés során elért munkaterhelés arányos szívfrekvenciaemelkedés elemzésével végeztük, a beültetést követő 3. és 6. hónapban. Összesen 69 terheléses teszt történt 42 betegnél. Értékelésre csak a legalább 4. fázisú terhelést elérő terheléses vizsgálatok kerültek, 20 beteg 30 terheléses vizsgálata. Az eredményt röviden összefoglalva: a normalizált szenzorfrekvencia a normalizált munkaterheléssel arányosan emelkedett minden beteg esetén. Tíz beteg esetén az ismételt terheléses vizsgálat hasonló eredménye mutatott az első vizsgálatához, ennek alapján a várható a terhelésre adott válasz stabilitása a későbbiekben is. A vizsgálat korlátjai között említést nyert, hogy a VVI pacemaker beültetésen átesett, idős betegek egy része nem tudta a megfelelő terhelési szintet elérni a futószalag terheléses teszt során. E betegek mindennapi terhelése is mérsékelt, a számukra optimális frekvenciaemelkedés egyéni mérlegelés eredménye kell legyen. A teljesen a szívben található akcelerométer által az egyes vektoroknak a testhelyzet

változásra és terhelésre adott válaszát, mint lehetséges korlátot említi a közlemény. Ennek vizsgálatát végeztük centrumunkban a továbbiakban részletezett módon.

2 Célkitűzés

2.1 Beültethető defibrillátor elektróda szövődmény

Vizsgálatunk célja az általunk elsőként megfigyelt, új típusú elektródahiba - elektróda szétválás – gyakoriságának és az erre hajlamosító kockázati faktorok leírása a J. W. Goethe Egyetem III. sz. Belgyógyászati és Kardiológiai klinikájának (Frankfurt, Németország) beteganyagában.

2.2 Kardiális reszinkronizációs kezelés szövődményei

2.2.1 CRT-ICD szövődmény

Célul tűztük ki a három elektróda beültetését igénylő, kardiális reszinkronizációs kezelést nyújtó beültethető kardioverter defibrillátorok alkalmazása során az ismételt műtéti beavatkozást igénylő szövődmények leírását, valamint ennek összehasonlítását a hagyományos egy- illetve két elektródás defibrillátor kezelés szövődményeivel.

2.3 Törpe pacemaker (Micra)

2.3.1 A Micra pacemaker klinikai biztonságosságának és hatékonyságának vizsgálata

Multicentrikus nemzetközi vizsgálat során vizsgáltuk az új elektróda nélküli, teljesen szívbe ültethető pacemaker (Micra) klinikai hatásosságát és a terápia biztonságosságát.

2.3.2 Beültetési technika kidolgozása és tréningprogram sikeressége

Multicentrikus, nemzetközi együttműködés célja az elektróda nélküli pacemaker beültetés legbiztonságosabb módszerének kidolgozása.

Célul tűztük ki továbbá a szigorúan szabályozott beültetési tréningprogram kétféle tréning stratégiájának összehasonlítását.

2.3.3 Mozgásérzékelés a szívbe ültetett készülékkel

Felismerve, hogy a teljesen a szívbe ültetett pacemaker esetén a beteg fizikai aktivitásának érzékelése új technikai kihívást jelent, a centrumunkban Micra pacemakert kapott betegek esetében vizsgáltuk a mozgásérzékeléshez szükséges beállításokat, különös tekintettel a mozgást érzékelő akcelerométer különböző vektorain mért

mozgásérzékelésre. Célul tűztük ki továbbá az aktivitási vektorok érzékelési minőségének középtávú vizsgálatát.

3 Módszerek

3.1 *Beültethető defibrillátor elektróda szövődmény*

Az új típusú elektródatest szétválással járó elektróda izoláció sérülés első észlelését és leírását követően elemeztük a J. W. Goethe Egyetem III. sz. Belgyógyászati és Kardiológiai klinikáján (Frankfurt, Németország) 2000 és 2010 között beültetésre került hasonló típusú Riata (St. Jude Medical, Sylmar, CA: 1570, 1571, 1572, 1580, 1581, 1582, 7000, 7001, 7002, 7020, 7021) elektródák esetében az elektróda hibák előfordulási gyakoriságát. Az ICD és CRT- ICD beültetésekre az aktuálisan érvényes irányelvek alapján került sor (Zipes 2006, Epstein 2008). A beültetést követően a betegeket 3-6 havonta ellenőriztük. A súlyos, sebészi revíziót igénylő elektróda hibákat a következő kategóriákba soroltuk: 1. röntgen felvételen észlelt elektródaszétválás; 2. az ICD készülék programozásával nem megoldható oversensing; 3. kamrai jel nagyság $<3\text{mV}$, undersensing veszélyével; 4. normál tartományon kívül eső elektródaimpedancia: <200 vagy $>2000\text{ Ohm}$; 5. exit blokk, röntgen felvételen látható elmozdulás nélkül; 6. elektróda által okozott jobb karma perforáció, röntgen, szív ultrahang, vagy CT vizsgálat alapján.

Statisztikai elemzés. A prospektív, központi adatbázisban gyűjtött betegadatokat retrospektív módon elemeztük. A statisztikai számításokat a Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15.0 kiadásával végeztük. A kategorikus változók esetén khi-négyzet próbát, folyamatos változók összehasonlítására pedig ANOVA tesztet alkalmaztunk. A sebészi revízió nélküli túlélési görbéket a Kaplan-Meier módszerrel ábrázoltuk. Az elektródasérülés lehetséges prediktorait egy és több változós Cox regresszióval elemeztük. A mért értékeket $p < 0,05$ esetén tekintettünk szignifikánsan különbözőnek.

3.2 *Kardiális reszinkronizációs kezelés szövődményei*

3.2.1 CRT komplikációk

A J. W. Goethe Egyetem III. sz. Belgyógyászati és Kardiológiai klinikáján (Frankfurt, Németország) 2000 és 2007 között. defibrillátor beültetésen átesett konszekutív betegek adatait gyűjtöttük retrospektív módon. A beültetésekre az aktuális érvényben levő nemzetközi irányelvek alapján került sor. (Zipes 2006, Epstein 2008, Hunt 2005, Swedberg 2005, Strickberger 2005). A beültetéseket tapasztalt elektrofiziológusok végezték, a pitvari és jobb kamrai elektróda bevezetésre a v. cefalikát részesítettük

előnyben. A beültetést követően a betegeket 6 havonta követtük a ritmus ambulancián. A beültetés körüli és az utánkövetés adatait gyűjtöttük és elemeztük, különös tekintettel az ismételt sebészi beavatkozást szükségessé tevő adatokra.

Statisztikai elemzés. Az alapváltozókat χ^2 és ANOVA tesztekkel hasonlítottuk össze. Tekintetbe véve a három betegcsoport eltérő utánkövetési idejét, az ismételt sebészi beavatkozások számát a megélt életévekre normalizáltuk. Elemeztük az ismételt műtéti beavatkozást szükségessé tevő komplikációk típusát, és megjelenési idejét (Kaplan-Meier és Mantel-Cox teszt), valamint vizsgáltuk a komplikáció lehetséges prediktorait egy és több változós Cox regresszió segítségével. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

3.3 Törpe pacemaker (Micra)

3.3.1 A Micra pacemaker klinikai biztonságossága és hatékonysága

A Micra transzkatéteres pacemaker vizsgálat során prospektív nem randomizált, egykarú, nemzetközi több centrumos vizsgálat során elemeztük a Micra pacemaker beültetés biztonságosságát és hatékonyságát VVI pacemaker beültetésre szoruló betegek esetében. A vizsgálat tervezési és klinikai felügyeleti részét a Micra vizsgálat irányító bizottsága (steering committee): Dwight Reynolds (Oklahoma City, USA), Philippe Ritter (Bordeaux, Franciaország), Shu Zhang (Beijing, Kína), Calambur Narasimhan (Hyderabad, India), Kyoko Soejima (Tokyo, Japán), Razali Omar (Kuala Lumpur, Malaysia), Duray Gábor (Budapest, Magyarország) végezte. A beültetésre kerülő eszköz kifejlesztését és gyártását, az adatbázis technikai háttérét és gondozását a vizsgálat szponzora, a Medtronic biztosította. Az adatok elemzésében és a publikációk előkészítésében a Medtronic segítséget nyújtott. A vizsgálat kivitelezését a helyi és országos etikai bizottságok jóváhagyták. A nemkívánatos eseményeket (adverse event) egy független klinikai esemény bizottság értékelte. A vizsgálatot egy független adat- és biztonság figyelő bizottság felügyelte (Ritter 2015a, Ritter 2015b, Reynolds 2016).

A vizsgálatba I. és II. osztályú indikáció (mint pl. pitvari fibrilláció vagy flatern melletti bradikardia, szinusz csomó betegség vagy pitvar- kamrai blokk) miatt pacemaker beültetésre kerülő betegek kerültek bevonásra, abban az esetben, ha számukra az egy üregű jobb kamrai pacemaker ingerlés megfelelőnek látszott (Epstein 2012, Zipes 2006):

Beválasztási feltételek:

- Egy üregű jobb kamrai (VVI) pacemaker terápiára alkalmas, I vagy II. osztályú indikáció (pl. pitvarfibrilláció vagy flutter mellett bradikardia, szinusz csomó betegség, pitvar- kamrai blokk, vagy más ok) miatt pacemaker beültetést igénylő beteg
- Tízennyolc éves vagy idősebb
- Aki a vizsgálati protokollt várhatóan követni tudja.

Kizárási feltételek:

- Teljesen pacemaker függő (30/p alatti kamra pótritmussal rendelkező) beteg – ez a kritérium feloldásra került, amikor a készülék megbízhatósága igazolva lett.
- Korábbi pacemaker, ICD vagy CRT beültetés után
- Instabil angina, vagy szívizom infarktus 30 napon belül
- Bármilyen más aktív elektromos implantátum mint pl. neurostimulátor.
- Mechanikus trikuszipidális billentyű. véna káva filter, vagy bal kamrai assist device
- Súlyos fokú elhízás, ahol a készülék programozása (12,5cm-en belüli programozófej) nem biztosítható.
- A bevezető katéter (23F) felvezetésére alkalmatlan femorális véna anatómia.
- Esetleges életmentő mellkasmegnyitás várhatóan nagyon magas kockázata.
- Ismert nikkel-titánium ötvözet túlérzékenység
- Kis adagú (1 mg) dexametazon acetát kontraindikációja.
- Várható túlélés 12 hónap alatt.
- Másik vizsgálatban történő részvétel
- Várandós vagy szoptató hölgy

A miniatürizált 2g súlyú, katéteren keresztül teljesen a szívbe ültetett pacemaker beültetési módszerei korábban (Eggen 2015, Ritter 2015a, Ritter 2015b), jelen dolgozat bevezetőjében (1.4.3) leírásra kerültek. A beültetési protokoll a vizsgálat alatt lépcsőzetes módosításokon keresztül ment végbe, a végleges beültetési eljárást a 4.3.2 fejezet (El-Chami 2016) írja le. Röviden: a pacemaker készülék a femorális vénán keresztül egy 23F átmérőjű bevezető hüvelyen keresztül egy beültető katéter segítségével kerül a jobb kamrában stabil pozícióban elhelyezésre. A készüléket elektromosan inaktív rugalmas kis nitinol horgok rögzítik a jobb kamra belső felszínén. Stabil pozíció és megfelelő

elektromos paraméterek esetén a beültető rendszer eltávolításra kerül és a kis pacemaker készülék a jobb kamrában végzi a szükséges pacemaker ingerlést.

A beültetési paramétereket és a készülék működésével kapcsolatos elektromos és klinikai adatokat a kórházi tartózkodás ideje alatt, majd 1, 3, 6 hónap múlva valamint továbbiakban 6 havonta gyűjtöttük. A vizsgálat két elsődleges végpontját a 6. hónapos időpontban elemeztük: 1., elsődleges biztonsági végpont: rendszerrel vagy beültetéssel kapcsolatos súlyos szövődmények (halál, tartós pacemaker működés kiesés, kórházi felvétel, legalább 24 órás kórházi tartózkodás hosszabbítás, vagy pacemaker revízió); 2., az elsődleges hatásossági végpont az alacsony ($\leq 2 \text{ V} \times 0,24\text{ms}$) és stabil (beültetéshez képest $\leq 1,5 \text{ V}$ emelkedő) ingerküszöb a 6. hónapos kontroll idején.

A statisztikai terv alapján (Ritter 2015a, Reynolds 2016) 720 beteg beválasztása biztosította a legalább 90%-os statisztikai erőt, feltételezve, hogy a súlyos komplikáció mentes lefolyás 90% felett lesz és a betegek több mint 89%-a teljesíti az alacsony ingerlési küszöb feltételt. Az első 60 beteg bevonását és 3 hónapos kontrollját követően elvégzett korai biztonságossági vizsgálat eredményét követően (Ritter 2015b) a pacemaker dependens beteg kizárását jelentő kritérium törlésre került. A biztonságossági végpont tekintetében mind a 725, megkísérelt beültetésen átesett beteg elemzésre került, az összehasonlítást 977, korábbi hasonló adatgyűjtés mellett hagyományos pacemaker beültetésen átesett beteggel szemben, Kaplan-Meier módszerrel végeztük. A hatásosság végpont tekintetében a 6 hónapnál értékelhető ingerküszöb adatot mutató betegek adatai kerültek elemzésre és összehasonlításra 322 CareLink rendszerrel követett beteggel szemben. A két elsődleges végpont elemzése mellett post hoc elemzést is végeztünk, a súlyos szövődmények végpont tekintetében, 2667 korábbi Medtronic vizsgálatban szereplő beteggel szemben. Az elemzést a kontrollcsoportból 1:1 arányban propensity-illesztett betegcsoporttal történt összehasonlítással, Fine-Gray versengő kockázati modell számítással végeztük (Reynolds 2016).

A Micra vizsgálat elsődleges elemzését követően, előre meghatározott késői végpont elemzést is végeztünk. Az elemzés pillanata amikor a legutolsó beteg is elérte a legalább 12 hónapos kontroll időpontját. Az előre, a korábbi 2667 hagyományos PM beültetésen átesett beteg adataiból meghatározott cél szerint jelen vizsgálat célja annak igazolása, hogy a 12 hónap követés során a súlyos komplikáció mentesség aránya 82% felett marad. A kétüregű pacemakerekkel végzett vizsgálatok végpontjai közül a pitvari elektródákkal összefüggő szövődmények kivonásra kerültek, és így került összehasonlításra a becsült

hagyományos VVI pacemaker és a Micra komplikációs arány. Végül a Micra készülékek elektromos tulajdonságai is leírásra kerültek a 24 hónapos követési idő alatt.

3.3.2 Beültetési technika kidolgozása és tréningprogram sikeressége

A Micra klinikai vizsgálat során kontrollált korai tapasztalatgyűjtés és rendszeres elemzés során kidolgozásra került egy hatékony és biztonságos beültetési technika, valamint annak helyi variánsai. A rendszeres problémamegoldó és tapasztalatcserét eredményező egyeztetések számos apró részletre kitérően optimalizálták a beültetési technikát. A beültetési technika sikerességét a teljes terápiás módszer sikeressége részeként kell tekinteni.

A két szintű tréningprogram vizsgálata érdekében minden, a Micra vizsgálat során beültetésre került leadless pacemaker esetén vizsgáltuk a beültetést végző implantőr tréningprogramjának hatását a beültetés eredményességére. A 726 beültetést 94 orvos végezte. Mindegyik implantőr rendelkezett nagy (legalább 11F) átmérőjű femorális katéter kezelési, valamint pacemaker beültetési tapasztalattal. Az elméleti tréning - eszköz kezelés, beteg kiválasztás, esetleges beültetési nehézségek, komplikációk kezelése – mellett az első beültető orvos központi, korábban leírt laboratóriumi tréningben részesült, míg a második és további operatőrök helyi, szív modell és szimulátor, tréningen vettek részt és a teljesen kiképzett első operatőr proktorálása mellett végezték a beültetést. A beültetési paraméterek (beültetési idő, sugár idő, repozicionálások száma, elektromos paraméterek) mellett a Micra vizsgálatban leírt biztonságossági végpontok kerültek elemzésre a képzés típusa (laboratóriumi vagy helyi képzés) függvényében. A végpontok statisztikai elemzése kevert logisztikus regressziós modell alkalmazásával történt az egyes vizsgált végpontok, mint kimeneti változók mellett a tréning típusa fix hatásként, az egyes centrumok véletlen hatásként lettek figyelembe véve.

3.3.3 Mozgásérzékelés a szívbe ültetett készülékkel

A Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Kardiológiai Osztályán a Micra klinikai vizsgálati programban 2014 február és 2016 szeptember között részt vevő és jobb kamrai törpe pacemaker beültetésen átesett, valamennyi beteg beültetéssel és utánkövetéssel kapcsolatos adatát prospektív módon gyűjtöttük. A beültetések indikációja megegyezett a Micra vizsgálati protokoll beválasztási feltételeivel. Az összes vizsgálatban résztvevő beteg részletes tájékoztatáson alapuló beleegyező nyilatkozatot írt alá. A kutatást a

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Intézményi és Regionális Kutatás-és Vizsgáló Bizottsága jóváhagyta.

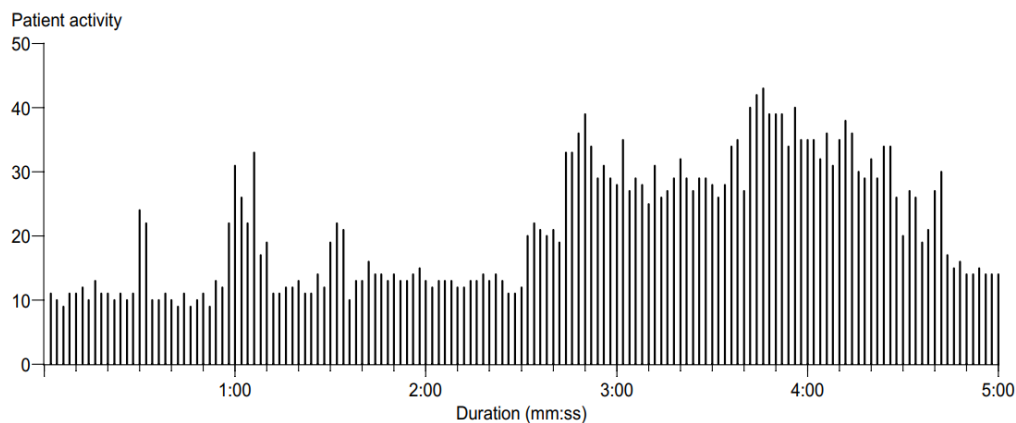
A Micra pacemaker ellenőrzésekor többször ismételt rövid terheléses teszttel vizsgáltuk a beteg mozgási aktivitását mérő szenzor értékeit. A beültetést követően hazaengedés előtt, majd 1, 3, 6 hónappal később, majd fél évente végeztük a méréseket. A pacemaker terheléses teszt programja csak bekapcsolt frekvenciaválasz-funkció (VVIR) esetén hozzáférhető. A beteg fizikai mozgását a beültetett pacemakerben található 3 irányú akcelerométer által adott jelekből lehet meghatározni, azonban annak érdekében, hogy a pacemaker működési élettartama minél hosszabb legyen, egyszerre csak egy vektort lehet aktív mérésre programozni. A terheléses tesztet alkalmanként háromszor ismételtük meg, az akcelerométer manuálisan programozható három aktivitási vektorával (az X tengely szerinti gyorsulást a Vektor 1 méri; az Y tengely szerinti gyorsulást a Vektor 2 méri; a Z tengely szerinti gyorsulást a Vektor 3 méri) egyenként (9. ábra).

Exercise Test Report			
Device: Micra VR TCP	Serial Number:	Date of Visit: 05-Feb-2015 12:50:00	
Patient:	ID:	Physician: Dr. Duray Gabor 4651800/71759	

Permanent Parameters

Mode	Vector	Vector3
Lower Rate	50 bpm	13
ADL Rate	75 bpm	26
Upper Sensor Rate	100 bpm	54

Collected 05-Feb-2015 14:08:47 with Vector3



9. ábra. Öt perces terheléses teszt, a készülék a Vector3 (Z tengely) irányú aktivitási egységeket mutatja. Az első 2,5 percben különböző nyugalmi (hanyatt fekvő, bal oldalt fekvő, majd jobb oldalt fekvő, ülő) testhelyzetben, majd 2,5 és 5 perc között séta, és gyors séta alatt.

A három vektor - Vektor 1, 2, 3 - valamelyikének teszteléséhez a kívánt vektort manuálisan kell programozni. A grafikus ábra vízszintes tengelye az időtartamot, míg a függőleges tengely az aktivitási értékeket jelöli.

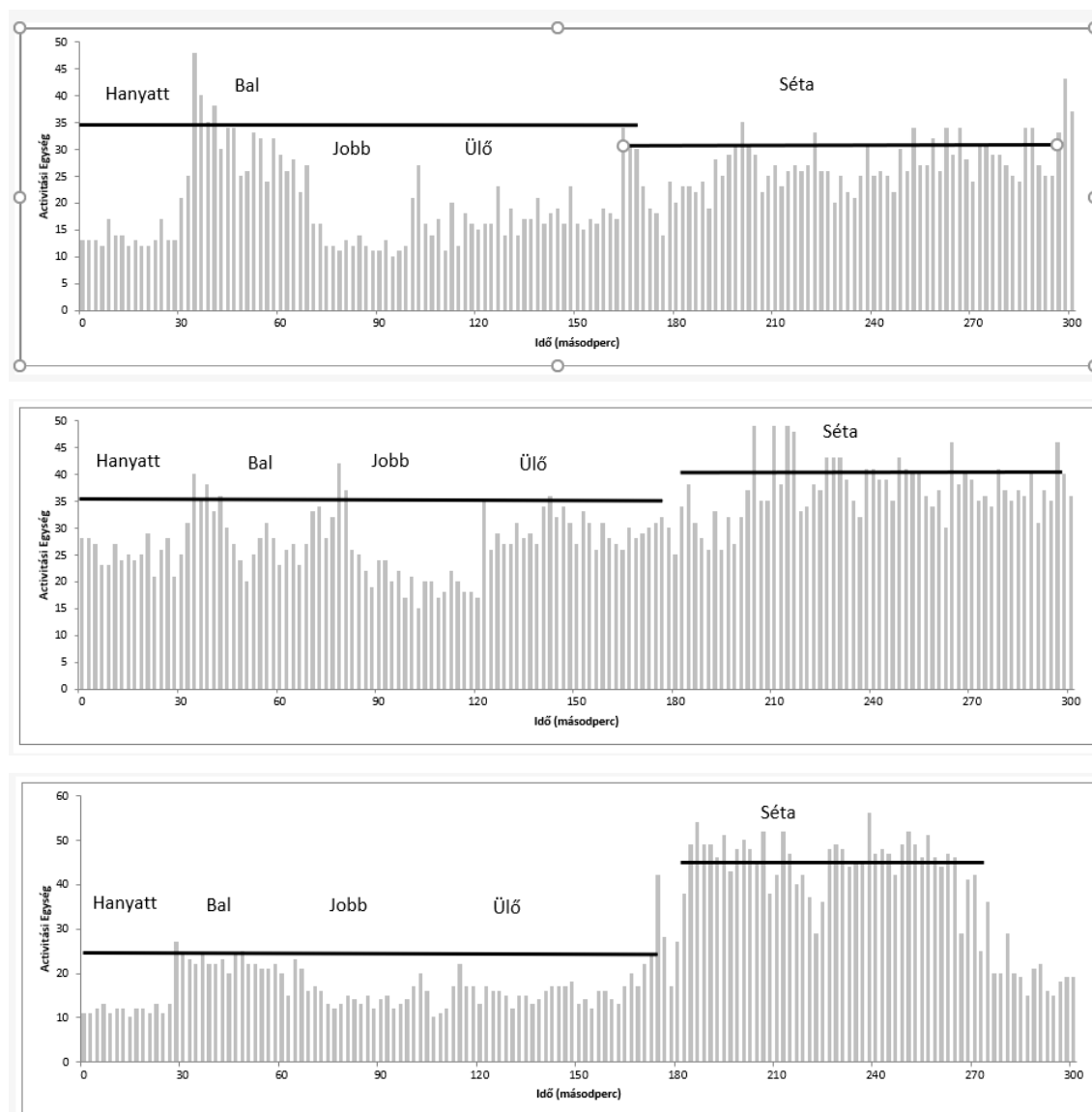
Az 5 perces terheléses teszt során minden beteget megkértünk, hogy:

- fekvődjön hanyatt 30 másodpercig,
- fekvődjön a bal oldalán 30 másodpercig,
- fekvődjön a jobb oldalán 30 másodpercig,
- üljön 1 percig,
- majd ezután sétáljon a folyosón először kényelmes ütemben, majd gyorsabban.

Az 5 perces terheléses tesztet követően, a készülék által grafikusán ábrázolt aktivitási értékek alapján, a tesztelt vektort egy előre meghatározott kritériumrendszer szerint jellemeztük, hogy az mennyire alkalmas a beteg mozgásának hatékony érzékelésére és a nyugalmi helyzet felismerésére.

Ezek alapján megkülönböztettünk adekvát - kiváló vagy megfelelő - és rossz minőségű aktivitási vektorokat az alábbi feltételek szerint (10. ábra):

- Kiváló aktivitási vektor: ha a séta során mért aktivitási értékek legalább 10 egységgel meghaladják a bármely nyugalmi testhelyzetben mért legmagasabb aktivitási értéket.
- Megfelelő aktivitási vektor: ha a séta során mért aktivitási értékek legalább 5 egységgel meghaladják a bármely nyugalmi testhelyzetben mért legmagasabb aktivitási értéket.
- Rossz aktivitási vektor: ha a séta során mért aktivitási értékek és a bármely nyugalmi testhelyzetben mért legmagasabb aktivitási értékek között kisebb, mint 5 egység a különbség, vagy valamely nyugalmi helyzetben magasabb aktivitási érték észlelhető, mint a séta alatt.



10. ábra. Az 5 perces terheléses teszt során nyert aktivitási adatok grafikus ábrázolása látható a különböző minőségű vektorok esetén: A felső panel egy rossz, a középső panel egy megfelelő, az alsó panel egy kiváló minőségű vektort mutat. A grafikus ábrák vízszintes tengelye az időtartamot (másodperc), míg a függőleges tengely az aktivitási egységeket jelöli.

A kiváló és a megfelelő minőségű vektorok (adekvát vektorok) a nyugalmi testhelyzetet és a mozgást hatékonyan el tudták különíteni egymástól, ezért VVIR üzemmód igénye esetén ezen vektorok közül választottunk a pacemaker beállítása során. Azon betegek körében, ahol hazaengedéskor tartósan VVIR üzemmódba programoztuk a pacemakert, alcsoportelemzést is végeztünk a vektorminőség stabilitásának meghatározása céljából.

Statisztikai kiértékelés: A vektorokkal végzett tesztek eredményeit leíró jelleggel elemeztük. A három vektor stabilitásának és minőségének összehasonlításához cserélhető korrelációs mátrixú, általánosított becslő egyenleteket alkalmazó, logisztikus regressziós modellt használtunk. Amennyiben a modellhez tartozó Omnibus teszt szignifikáns különbséget jelzett legalább egy vektorpár esetén, akkor a vektorok minőségi különbségét minden lehetséges vektorpárosítással vizsgáltuk. Az adatok kiértékelését az SAS® 9.4-es verziójú szoftver (SAS Institute Inc., Cary, NC) segítségével végeztük. A statisztikai elemzés eredményeit $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

4 Eredmények

4.1 Beültethető defibrillátor elektróda szövődmény

A vizsgált időszakban, 2000 január és 2010 decembere között 1142 betegnél történt defibrillátor beültetés a J. W. Goethe Egyetem III. sz. Belgyógyászati és Kardiológiai klinikáján (Frankfurt, Németország). A korábban leírt ICD elektródához (Riata 1580, St Jude Medical, Sylmar, Ca) hasonló típusú elektródákból összesen 357 került beültetésre, minden esetben St. Jude Medical ICD teleppel. A készülékek többsége (98%) bal pectorális régióba került beültetésre, 69%-ban szubkután, 31%-ban szubmuszkuláris zsebbe. Az elektródák 56%-a v. szubklávia punkció, 44%-a v. cefalika preparálás után került beültetésre. A betegek alapadatait a 5. táblázat mutatja. A betegek között nem volt különbség primer vagy másodlagos prevenció, vagy az ICD típusa szerint.

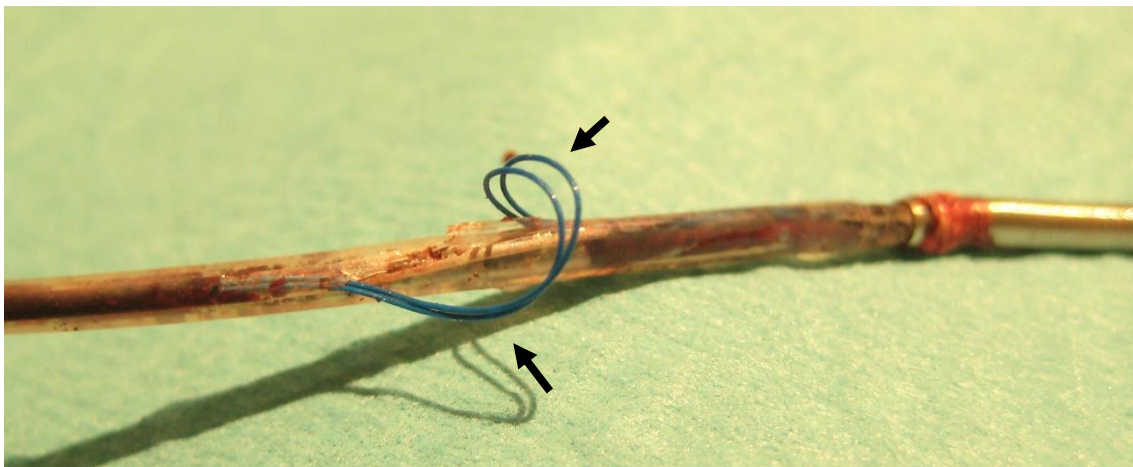
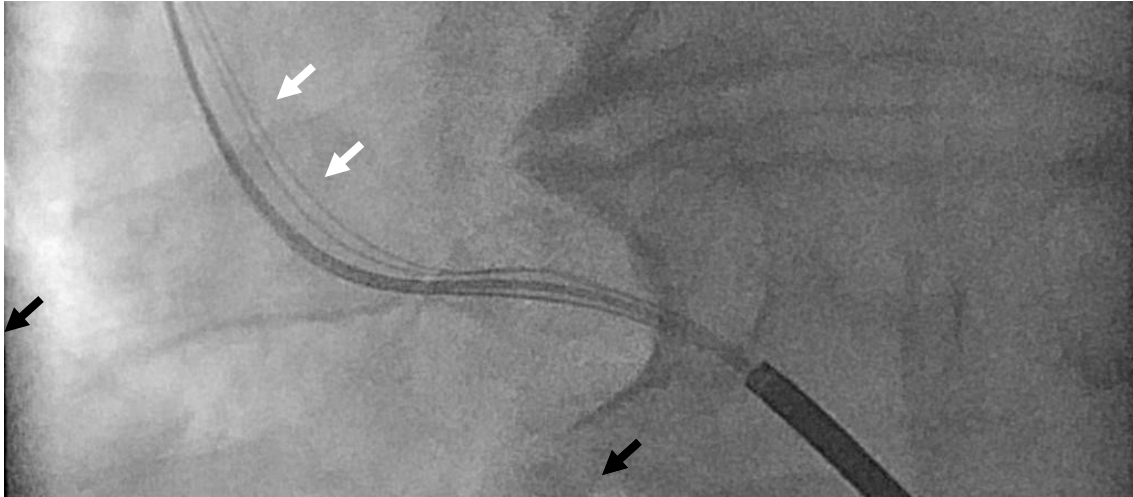
	Elektróda hiba nélküli betegek (N)	Bármely elektródahibát mutató betegek (H)	N/H (p)	Elektróda- szétválást mutató betegek (Sz)	N/Sz (p)
Betegek (fő)	327	30		7	
Férfi (fő)	273 (83%)	27 (90%)	n.s.	6 (86%)	n.s.
Életkor (év, átlag±SD)	61±12	66±9	n.s.	58±14	n.s.
Alapbetegség (db)					
Ischemiás szívbetegség	237 (72%)	21 (70%)	n.s.	2 (29%)	0.02
Dilatativ kardiomiopátia	59 (18%)	7 (23%)		4 (58%)	
Egyéb	31 (10)	2 (7%)		1 (14%)	
LVEF (%)	31±12	33±11	n.s.	33±13	n.s.
Primer prevenció (db)	192 (59%)	12 (41%)	n.s.	3 (43%)	n.s.
Másodlagos prevenció (db)	135 (41%)	18 (59%)		4 (57%)	
ICD-típus (db)					
VVI- ICD	176 (54)	18 (60)	n.s.	3 (43)	n.s.

	Elektróda hiba nélküli betegek (N)	Bármely elektródahibát mutató betegek (H)	N/H (p)	Elektróda- szétválást mutató betegek (Sz)	N/Sz (p)
DDD- ICD	99 (30)	9 (30)		3 (43)	
CRT-ICD	52 (16)	3 (10)		1 (14)	
Utánkövetési idő (hónap; átlag±SD)	49±23	29±23	0.01	51±16	n.s.

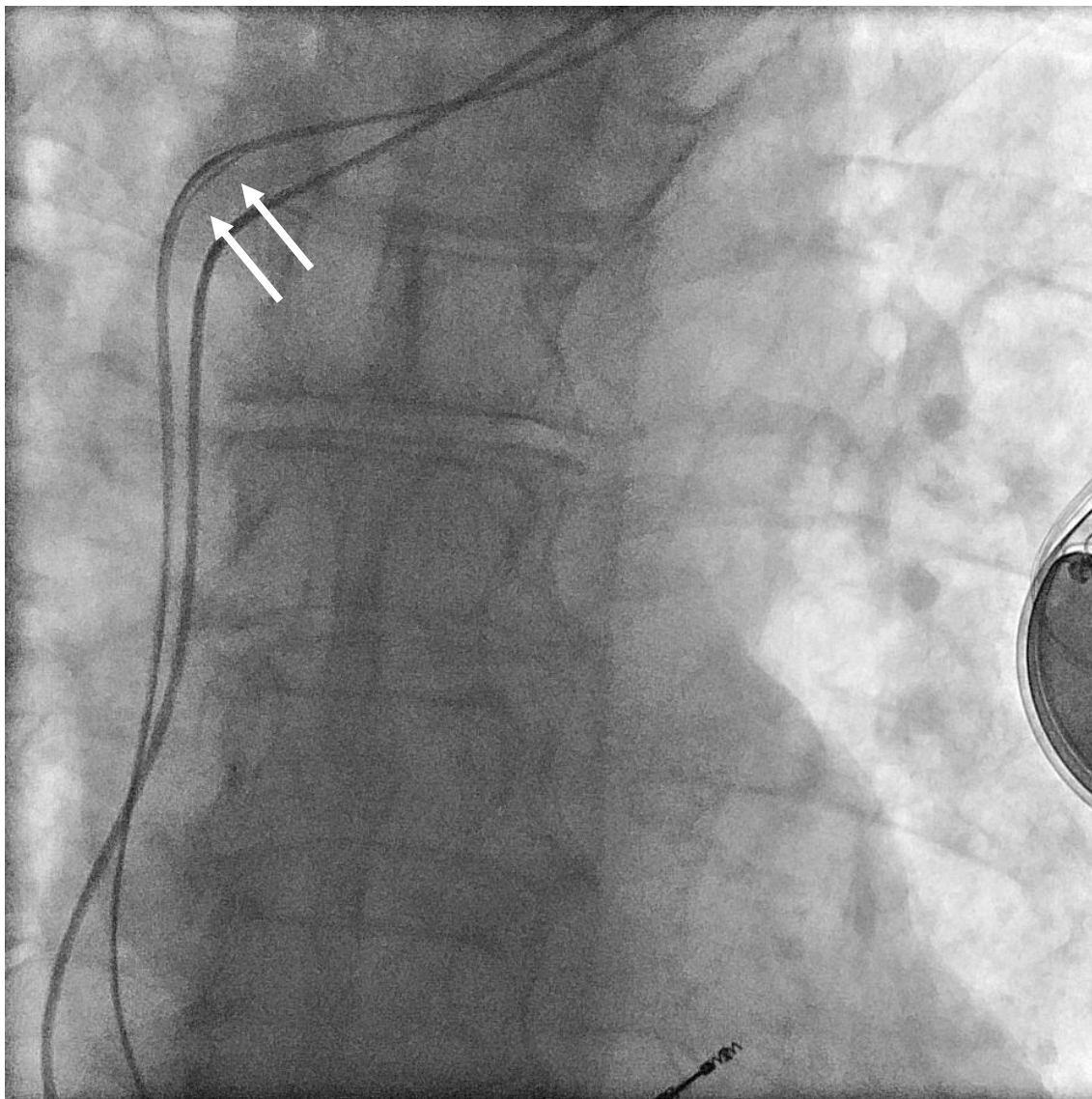
5. táblázat. Beteg alapadatok.

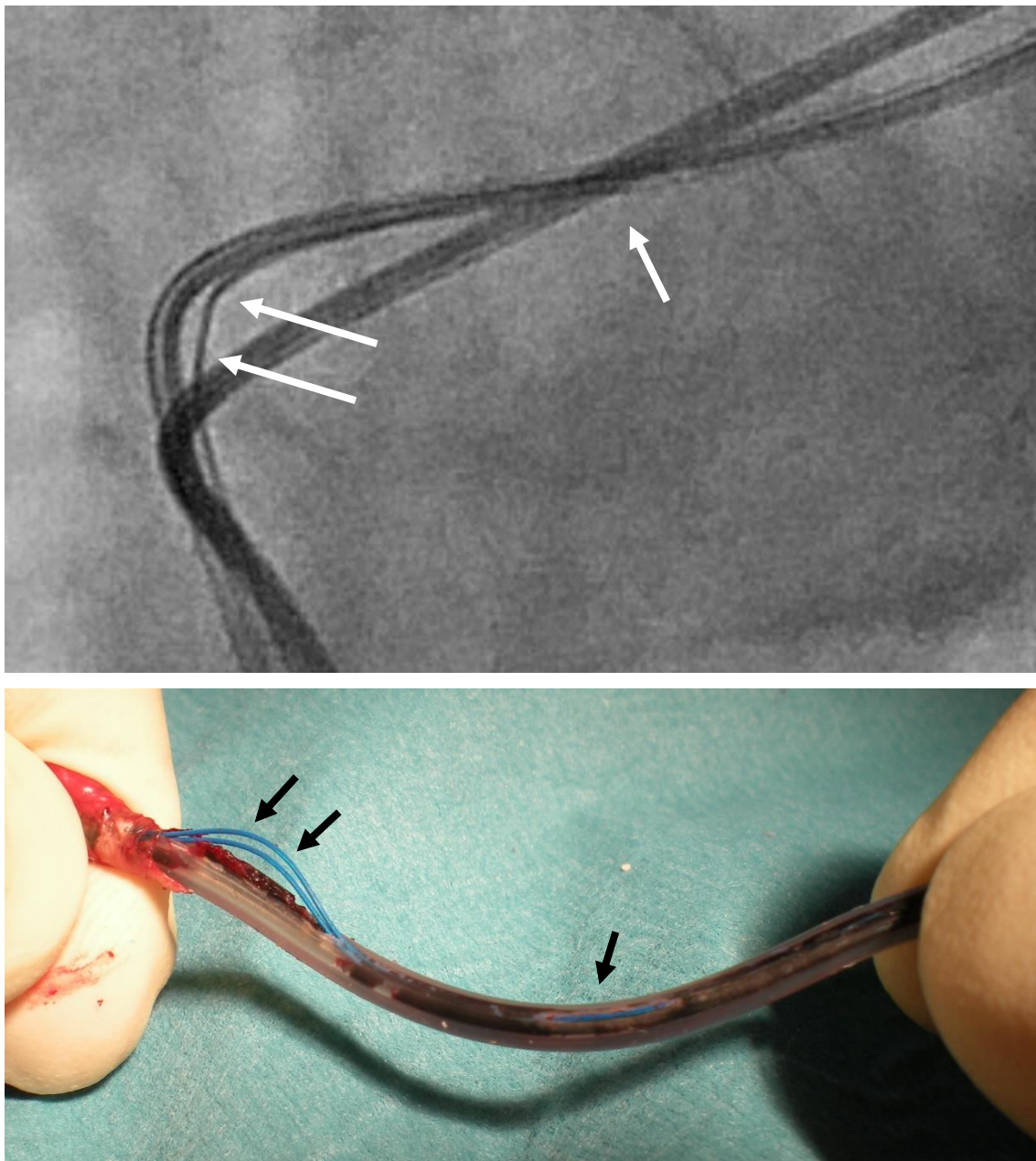
Defibrillátor elektróda hibák. A 42 ± 24 hónap megfigyelési idő alatt 30/357 (8%) beteg esetében derült fény valamely elektródahibára. Részletesen: szigetelési hiba (7 beteg, közülük 3 esetében oversensinggel), normál tartományon kívüli elektróda impedancia (14 eset, közülük 2 esetben oversensinggel), oversensing impedancia eltérés vagy észlelhető szigetelési hiba nélkül (4 eset), undersensing (3 eset) és exit blokk (2 eset). Előbbi elektródahibák készülék programozással nem voltak megoldhatók, mindegyik esetében sebészi revízióra volt szükség, Többváltozós regressziós analízis alapján a v. szubklávián keresztüli elektródabevezetés (OR 3,47, 95% CI 1,38–8,72, $P = 0,013$) és a szubmuszkuláris telep elhelyezés (OR 3,83, 95% CI 1,77–8,27, $P = 0,001$) az elektródahiba független prediktorának mutatkozott.

Elektródaszétválással járó elektródahibák. A vizsgálat célpontját jelentő, elektródaszétválással járó elektródahiba 6 beteg esetén (11. ábra) a trikuszipidális billentyű magasságában, egy beteg esetén a v. káva superior régiójában (12. ábra) lépett fel. Az elektróda impedancia minden beteg esetén a normál tartományon belül volt. Két beteg esetén röntgen átvilágítás (egy beteg esetében tüdőgyulladás, másik beteg esetén telepseb revízió előtt végzett átvilágítás), két beteg esetén a még a normál tartományon belüli, de jelentős elektróda impedancia változás (600 Ohm-ról 1200 Ohm-ra emelkedés, illetve 400 Ohm-ról 255 Ohm-ra csökkentés) miatt végzett átvilágítás fedte fel az elektródahibát. További 3 beteg esetén oversensing ICD kondenzátor feltöltést váltott ki, egy esetben indokolatlan ICD sokk leadással, két esetben a sokk leadást a készülék végül visszatartotta. A röntgen átvilágítás során 7 esetből 6 esetében a poszterioanterior átvilágítási irányból látható volt ez eltérés, egy esetben a hiba csak bal vagy jobb ferde nézetből volt észlelhető.



11. ábra. Elektrodavezetékek kiválása az elektródatestből a trikuszipidális billentyű magasságában. A felső ábrán az AP röntgenfelvételen látható a vékony elektrodavezeték az elektródatestből kilépve. Az alsó ábrán az eltávolított elektróda kék szigeteléssel borított vezetékei láthatók az elektródatesten kívül.





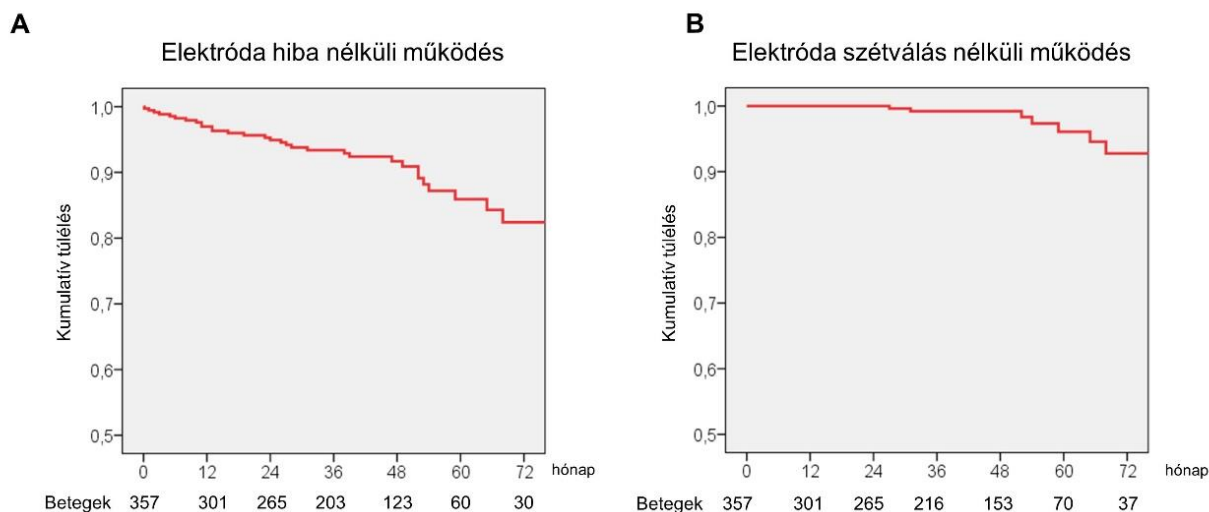
12. ábra. Elektrodavezetékek kiválása az elektródatestből a v. káva szuperior területén. A felső két röntgen felvételen kettős nyíllal jelölve a látható vezetékkilépés. Az alsó fotón kettős nyíllal jelölve a kilépő két vezetődrót, és emellett egyszeres nyíllal jelölve a megszakad elektródaszigetelés, felszínre került vezetékkel, de jelentős elektróda kilépés nélkül. Ennek megfelelően a kinagyított röntgen felvételen az egyszeres nyíllal jelzett pontban a két beültetett elektróda kereszteződése látható, ami hozzájárulhatott a szigetelés elgyengüléséhez.

Az elektródaszétválás lehetséges prediktorait vizsgálva elvégzett egyváltozós regresszióanalízis (ischemiás szívbetegség / nem ischemiás szívbetegség okozta HFrEF; LVEF; szubklávia vagy cefalika elektródabevezetés; szubkután vagy szubmuszkuláris telep elhelyezés; csúcsi vagy szeptális elektródapozíció; elektródatípus: 1570, 1571, 1572, 1580, 1581, 1582, 7000, 7001, 7002, 7020, and 7021; ICD típus: VVI / DDD / CRT-ICD; életkor; nem) csak a nem ischemiás szívbetegség okozta HFrEF mutatott összefüggést (OR 8,2, 95% CI 1,5–46,1, P = 0,02). A többváltozó analízis elvégzése esetén, az általános elektródahiba prediktorait (szubklávia elektróda bevezetés, szubmuszkuláris telep elhelyezés) is vizsgálva a nem ischemiás szívbetegség okozta HFrEF már nem igazolódott független kockázati tényezőként. Kiemelendő, hogy a jobb kamrai elektróda pozíciója (csúcsi vagy szeptális) nem függött össze az elektródaszétválás megjelenésével. Az elektródatest minden érintett beteg esetében szilikon szigetelést tartalmazott (6. táblázat).

Elektróda típus	Szigetelés	Elektróda hiba nélkül (%)	Bármely elektródahiba (%)	Elektródaszétválás (%)
1570	Szilikon	81(25)	5 (17)	1 (14)
1571	Szilikon	7 (2)	2 (7)	0 (0)
1572	Szilikon	17 (5)	1 (3)	1 (14)
1580	Szilikon	57 (17)	10 (3)	1 (14)
1581	Szilikon	13 (4)	4 (13)	2 (28)
1582	Szilikon	25 (8)	3 (10)	1 (14)
7000	Szilikon	98 (30)	4 (13)	1 (14)
7001	Szilikon	4 (1)	0 (0)	0 (0)
7002	Szilikon	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)
7020	Optim	20 (6)	1 (3)	0 (0)
7021	Optim	4 (1)	0 (0)	0 (0)
Összesen n (%)		327 (92)	30 (8)	7 (2)

6. táblázat. Elektróda típus és az elektródahibák száma

A vizsgált elektródátípusok esetén az elektróda hiba nélküli túlélése 3 év után 94%, 6 évnél 84%. Az elektródaszétválást mutató elektródahiba sokkal később jelent meg a többi elektródahibához képest (Medián: 51 ± 16 hónap vs. 29 ± 23 hónap, $p = 0,01$, 13. ábra).



13. ábra. Elektróda hiba mentes túlélési idő Kaplan-Meier görbéje A: összes elektródasérülés, B: Elektróda szétválás okozta elektródahiba.

4.2 Kardiális reszinkronizációs kezelés szövődményei

4.2.1 CRT komplikációk

A 2000 és 2007 között 816 beteg esetében került egy, két vagy három elektródás ICD rendszer beültetésre a Frankfurter Kardiológiai Klinikán. A reszinkronizációs készüléket kapott betegek idősebbek, alacsonyabb balkamra funkciót mutattak, gyakoribb volt körükben a dilatatív kardiomiopátia és a primer profilaktikus ICD indikáció (7. táblázat). Minden ICD készülék pectorális zsebbe került beültetésre.

	VVI	DDD	CRT	Összes	p
Betegek	453	234	129	816	
Férfi	368 (81%)	195 (83%)	98 (76%)	661 (81%)	0,2
Életkor (év)	61 ± 12	63 ± 11	65 ± 10	63 ± 12	0,003

	VVI	DDD	CRT	Összes	p
LVEF (%)	33 ±14	32 ±13	23 ±7	31 ±13	< 0,001
Alapbetegség (n, %)					
ISzB	325 (72%)	172 (73%)	69 (53%)	564 (69%)	} < 0,001
DCM	79 (17%)	37 (16%)	57 (44%)	172 (21%)	
Egyéb	46 (10%)	23 (9%)	3 (2%)	73 (9%)	
Indikáció (n,%)					
Primer pr.	233 (51%)	80 (34%)	113 (88%)	426 (52%)	} < 0,001
Szekunder pr.	220 (49%)	154 (66%)	16 (12%)	390 (48%)	

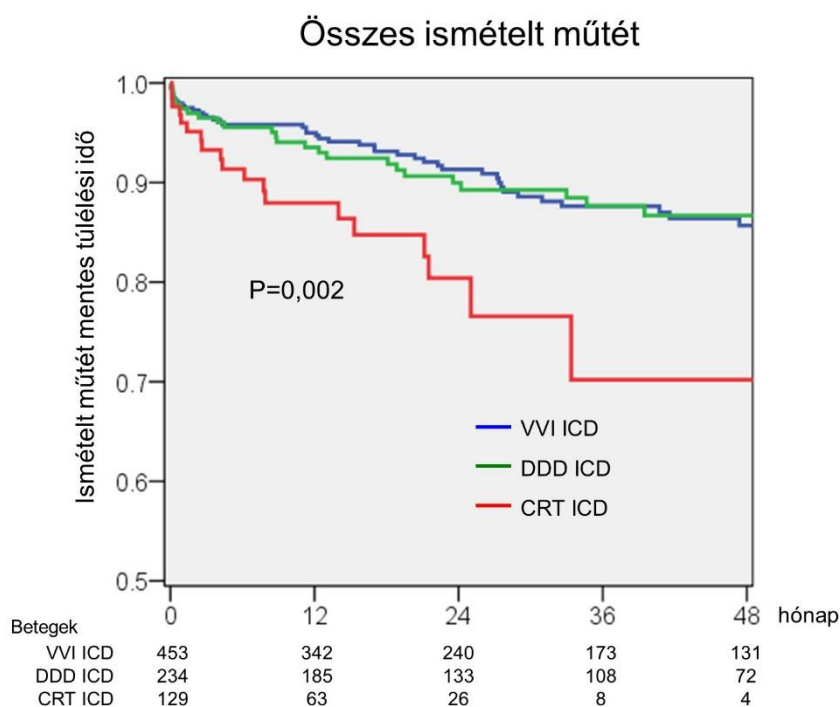
7. táblázat. Az ICD beültetésen átesett betegek jellemzői

Átlagérték ± standard deviáció

Utánkövetési idő: Az átlagos utánkövetési idő a 453, együregű készüléket kapott betegnél 33 ± 26 hónap (1267 beteg-év), a 234 kétüregű készüléket kapott betegnél 35 ± 23 hónap (682 beteg-év), és a 129 biventrikuláris készüléket kapott betegnél 16 ± 14 hónap (169 beteg-év) ($p < 0,001$ az egy- és kétüregű ICD betegcsoportokhoz képest) volt. A normalizált éves mortalitás (4,6%, 4,5%, és 5,3%; $p = \text{ns}$) és a halálozásig eltelt idő (27 ± 18 , 30 ± 18 and 21 ± 15 hónap; $p = \text{ns}$) nem különbözött az egy, két és háromüregű készüléket kapott betegek esetén.

Reoperációk: A 31 ± 24 hónapos (2118 kumulatív beteg-év) utánkövetés alatt 98 beteg esetében került sor összesen 110 rendszer reoperációjára (5,2% / beteg-év). Összesen 70 beteg esett át egy, 21 beteg kétfő és hét beteg esett át három ismételt műtéten. A reoperációkra 81 esetben elektróda és 29 esetben ICD telep okozta probléma miatt került sor. Az együregű ICD-k esetében a betegek 11,3%-a (51 beteg), a kétüregű rendszerek esetén 11,5%-a (27 beteg), a reszinkronizációs eszközök esetén 15,5 %-a (20 beteg) esett át egy vagy több ismételt műtéten. Az egy beteg-évre számított sebészi revízió aránya kardialis reszinkronizációs defibrillátor készülékek (CRTD) esetében évi 11,8%, az egy elektródás ICD esetében 4,9%, a két elektródás rendszer esetén 4,1% ($P = 0,002$) volt. Az

ismételt sebészi beavatkozás mentes túlélési idő nem tért el az egy- és kétüregű készülékek esetében, ellenben a CRTD betegeknél szignifikánsan rövidebb volt. (14. ábra, $p=0,002$).



14. ábra. Az egy, két és háromelektrodás ICD rendszerek komplikáció miatti reoperáció igénye. Reoperáció nélküli túlélési idő Kaplan-Meier görbéi.

Egyváltozós Cox regressziós elemzés alapján CRT ICD esetén a sebészi revízió relatív kockázata 2,43 (95% CI 1,45-4,16, $p=0,001$) az együregű ICD-hez, és 2,35 (95% CI 1,28-4,32, $p=0,007$) a kétüregű készülékekhez képest. Az egy és kétüregű készülékek között nem volt különbség (RR 1,02, 95% CI 0,64-1,63, $p=0,93$). Többváltozós Cox regresszióanalízis alapján a sebészi revízió független prediktoraként a női nem (RR 1,80, 95% CI: 1,15- 2,82) mellett az együregű készülékekhez képest a CRT-ICD jelenléte (RR 2,16, 95% CI 1,18-3,96) volt észlelhető (8. táblázat)

	Relatív kockázat	95% CI		p
Női nem	1,798	1,145	2,823	0,011
CRT-ICD	2,164	1,183	3,960	0,012
DDD ICD	1,168	0,718	1,898	0,531
VVI ICD (referencia)				0,043
Primer profilaxis	1,433	0,899	2,284	0,131
LVEF < 25%	0,731	0,459	1,163	0,186
65 év feletti kor	1,282	0,837	1,964	0,253
Ischemiás szívbetegség	1,284	0,810	2,035	0,288

8. táblázat: A rövidebb sebészi revízió nélküli túlélési idő kockázati faktorai

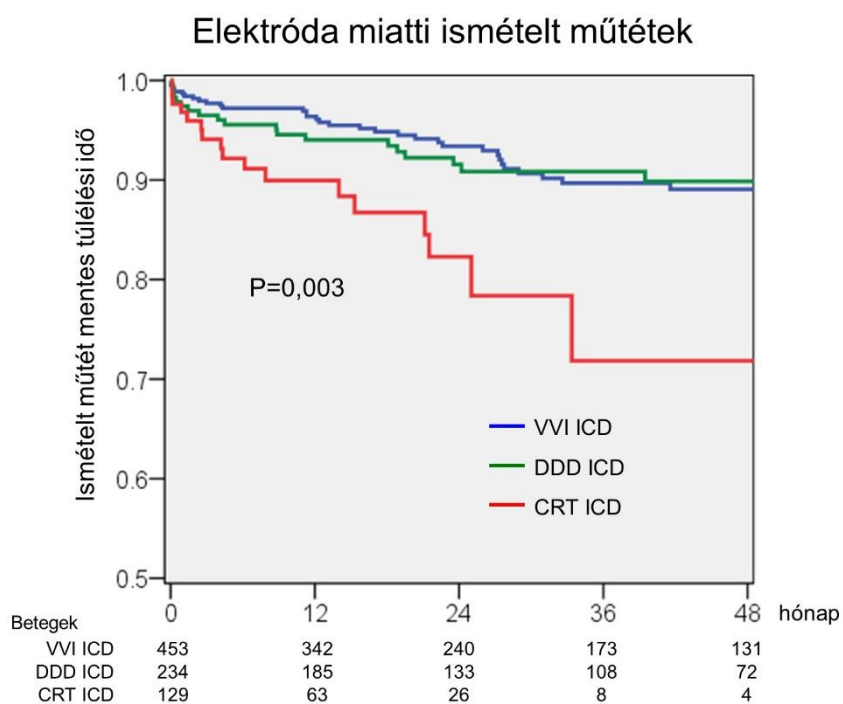
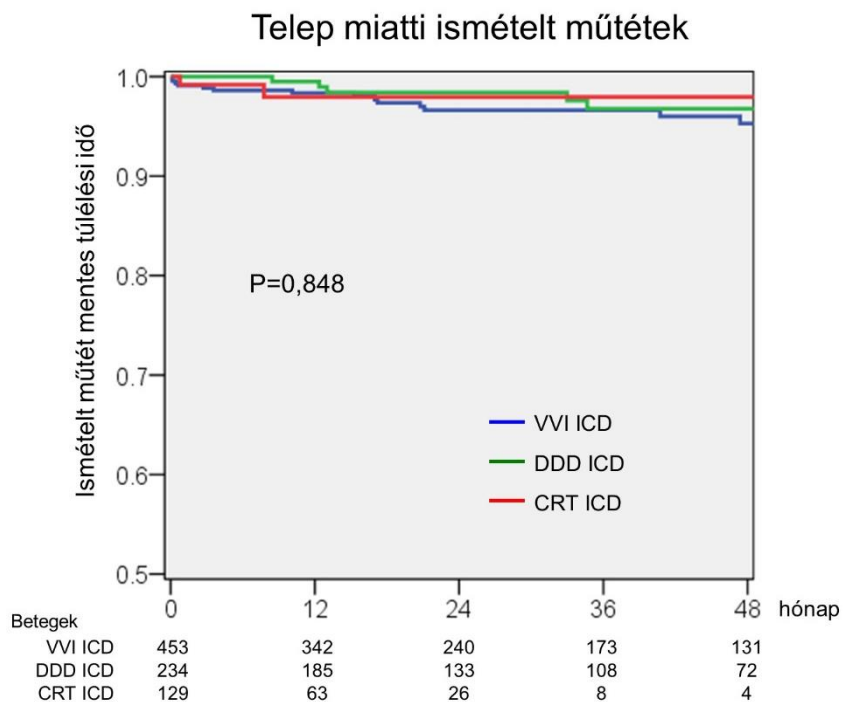
A VVI (1,5%), DDD (1,0%) és CRT (1,8%) ICD csoportok között nem volt különbség a teleppel összefüggő szövődmények tekintetében. A CRT-ICD csoportban magasabb arányban szükségessé váló ismételt sebészi beavatkozás döntő részben a magasabb arányban előforduló elektróda szövődményekre vezethető vissza (9. táblázat). A sebészi revízióig eltelt idő szignifikánsan rövidebb volt a CRT-ICD esetében a VVI ICD-hez képest (15. ábra).

	VVI ICD	DDD ICD	CRT-ICD	Össz	p
Beteg- év	1267	682	169	2118	
Összes revízió (/beteg-év)	62 (4,9%)	28 (4,1%)	20 * (11,8%)	110 (5,2%)	0,002
Telep miatti revízió (/beteg-év)	19 (1,5%)	7 (1,0%)	3 (1,8%)	29 (1,4%)	0,89
Elektróda miatti revízió (/beteg-év)	43 (3,4%)	21 (3,1%)	17 * (10,0%)	81 (3,8%)	<0,001

9. táblázat. A telep és az elektróda szövődmény miatt szükséges ismételt sebészi beavatkozások száma beteg-évre vetítve

A VVI és DDD ICD között nem volt szignifikáns különbség.

*: $p < 0,01$ a VVI és DDD ICD csoportokhoz képest (Craddock-Flood's χ^2 test).



15. ábra. Az egy, két és háromelektrodás ICD rendszerek komplikáció miatti reoperáció igénye. Reoperáció nélküli túlélési idő Kaplan-Meier görbéi. Felső panel: ICD telep függő komplikáció, Alsó panel: elektroda függő komplikáció.

Az elektróda miatt szükségessé váló sebészi revíziók okai a 10. táblázatban láthatók. Elektróda kimozdulás leggyakrabban a beültetés utáni első hónapban történt (11/21 eset); egyetlen esetben észleltünk késői bal kamrai elektróda kimozdulást 25 hónap után (átlag 0,9 hónap, 0,1-25). Az elektróda kimozdulás aránya a jobb kamrai (1,1%, 9/816) és jobb pitvari (1,9%, 7/363) elektródák esetében alacsonyabb volt, mint a bal kamrai szinusz koronáriusz elektródák esetén (4,6%, 6/129, $p=0,03$). Exit blokkot jellemzően (7 / 10 eset) az első három hónapban (átlag 2,4 hónap, 0,3-14 hónap) észleltünk, míg az elektródatörések (átlag 23 hónap, 0,2-53 hónap), és oversensing (átlag 23, 0,0-67 hónap) jellemzően a jobb kamrai elektródán jelentkeztek, viszonylag egyenletes időbeli eloszlással.

	VVI ICD	DDD ICD	CRT ICD
Összes elektródahiba	43 (3,4%)	21 (3,1%)	17 (10,0%)
Jobb kamrai elektróda	43 (3,4%)	13 (1,9%)	8 (4,7%)
Kimozdulás	4	3	2
Exit blokk	4	4	1
Oversensing	15	5	2
Elektródatörés	20	1	3
Jobb pitvari elektróda		5 (0,7%)	2 (1,2%)
Kimozdulás		4	2
Exit blokk		-	-
Oversensing		1	-
Elektródatörés		-	-
Pitvari és kamrai elektróda		3 (0,4)	1 (0,6%)
Kimozdulás		-	1 (LV+A)
Exit blokk		-	-
Oversensing		3 (RV+A)	-
Elektródatörés			-
Bal kamrai elektróda			6 (3,5%)
Kimozdulás			5
Exit blokk			1
Oversensing			-
Elektródatörés			-

10. táblázat. Elektróda szövődmény miatt szükséges ismételt sebészi beavatkozások okai
RV+A: pitvari és jobb kamrai oversensing; LV+A: bal kamrai és pitvari elektróda kimozdulás

4.3 Törpe pacemaker (Micra)

4.3.1 A Micra pacemaker klinikai biztonságossága és hatékonysága

A Micra Transcatheter Pacing Study, (NCT02004873) egy globális, multicentrikus prospektív, nem randomizált vizsgálat volt az elektróda nélküli készülék biztonságosságának és hatékonyságának igazolására. A vizsgálat során 2013 december 4 és 2015 május 22 között összesen 726 kamrai (VVI/R) pacemaker beültetés indikációjával bíró beteg került bevonásra (átlagéletkor $75,9 \pm 10,9$ év, 58,8% férfi). A betegek 99,2%-ban sikeres beültetést végeztek (720/726). Az elsődleges 6 hónapos követési időt elemző végpont eredményét 725 megkísérelt és 719 sikeres beültetésen átesett beteg adatai alapján közzétük (Reynolds 2016). Az elsődleges adatbázis lezárását követően még egy betegnél sikeres beültetést végeztek, emiatt az előre meghatározott késői végpont elemzés – legalább 12 hónapos követési idő lehetősége minden beteg esetén – 726 beteg esetén elvégzett 720 sikeres beültetés eredményeit mutatja be (Duray 2016). Az átlagos követési idő $16,4 \pm 4,9$ hónap volt. Az elsődleges betegcsoport és az összehasonlítás alapján képező történelmi kontrollcsoport adatait a 11. táblázat mutatja be.

Beteg jellemzők	Micra (N = 725)	Történelmi kontroll (N = 2667)	p
Kor (év, Átlag \pm SD)	$75,9 \pm 10,9$	$71,1 \pm 12,1$	<0,001
Minimum – Maximum	19,0 - 94,0	9,0 - 99,9	
Férfi (fő, %)	426 (58,8%)	1469 (55,1%)	0,08
LVEF (% Átlag \pm SD)	$58,8 \pm 8,8$	$58,1 \pm 10,0$	0,18
Minimum – Maximum	25,0 - 91,0	15,0 - 86,0	
Diabetes (%)	207 (28,6%)	395 (21,9%)	<0,001
COPD (%)	90 (12,4%)	53 (7,2%)	0,001
Veseelégtelenség (%)	145 (20,0%)	26 (9,8%)	<0,001
BTSzB (%)	98 (13,5%)	191 (12,0%)	0,31
Perifériás érbetegség (%)	53 (7,3%)	170 (10,1%)	0,032

Beteg jellemzők	Micra (N = 725)	Történelmi kontroll (N = 2667)	p
Coronariabetegség (%)	203 (28,0%)	1025 (38,4%)	<0,001
Pitvarfibrilláció (%)	526 (72,6%)	977 (36,6%)	<0,001
Krónikus szívelégtelenség (%)	123 (17,0%)	400 (15,0%)	0,20
Magas vérnyomás betegség (%)	570 (78,6%)	1792 (67,2%)	<0,001
Billentő betegség (%)	306 (42,2%)	512 (19,2%)	<0,001

11. táblázat. A Micra beültetésen átesett és a hagyományos pacemaker beültetésen átesett történelmi kontrollcsoport demográfiai adatai (Reynolds 2016).

A 12 hónapos követési idő alatt a 726 beteg közül 29 betegnél lépett fel 32 olyan szövődmény, mely a Micra pacemakerrel, vagy a beültetéssel kapcsolatba hozható volt a végpont elemző bizottság szerint. A 12 hónapnál a szövődménymentes túlélés 96% (95% CI: 94,2-97,2%) volt mely megfelelt a kitűzött biztonsági végpontnak. A Micra pacemakerrel kapcsolatos szövődmények döntő része az első 30 napon belül lépett fel. A 30 nap és 12 hónap között 8 esetben volt szövődmény megfigyelhető: 6 esetben szívelégtelenség, egy esetben pacemaker szindróma, és további egy esetben késői perikardiális folyadék. (12. táblázat). A szövődmények közül 5 esetben volt szükség az eszköz működését befolyásoló beavatkozásra: 2 esetben került sor a készülék teljes kikapcsolására. Három esetben kíséreltek meg eszköz eltávolítást: egy sikeres eltávolítás történt 16 nap múlva egy sikertelen 259 nap után és egy esetben a röntgen készülék hibája miatt felhagytak az eltávolítással. Két esetben került sor pacemaker szindróma miatt hagyományos pacemaker beültetésre, egy DDD pacemaker és egy CRT pacemaker beültetésére. A szívelégtelenség miatt kórházi kezelést igénylő 6 beteg körül egy esetben történt CRT pacemaker beültetés, 5 esetben gyógyszeres kezelés elegendő volt.

Szövődmény kategória	Események száma (Betegek száma, %)	
	30 napon belül	Összesen
Összes súlyos szövődmény	24 (21, 2,89%)	32 (29, 3,99%)
Embolizáció és trombózis	2 (2, 0,28%)	2 (2, 0,28%)
Mélyvénás trombózis	1 (1, 0,14%)	1 (1, 0,14%)
Tüdőembólia	1 (1, 0,14%)	1 (1, 0,14%)
Lágyéki behatolás területi szövődmény	5 (5, 0,69%)	5 (5, 0,69%)
Arteriovenózus fisztula	4 (4, 0,55%)	4 (4, 0,55%)
Artériás álaneurizma	1 (1, 0,14%)	1 (1, 0,14%)
Perikardiális folyadék / tamponád	10 (10, 1,38%)	11 (11, 1,52%)
Ingerlési küszöb emelkedés	2 (2, 0,28%)	2 (2, 0,28%)
Egyéb	5 (5, 0,69%)	12 (12, 1,65%)
Akut szívizom infarktus	1 (1, 0,14%)	1 (1, 0,14%)
Szívelégtelenség	0 (0, 0%)	6 (6, 0,83%)
Metabolikus acidózis	1 (1, 0,14%)*	1 (1, 0,14%)
Pacemaker szindróma	1 (1, 0,14%)	2 (2, 0,28%)
Preszinkope	1 (1, 0,14%)	1 (1, 0,14%)
Ájulás	1 (1, 0,14%)	1 (1, 0,14%)

12. táblázat. A Micra vizsgálatban 12 hónap alatt megfigyelt szövődmények. (Duray 2016)

*: Egy végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegnél beültetéssel összeköthető halálozáshoz vezetett

A Micra pacemakerhez vagy a beültetéshez kapcsolható fertőzés nem volt észlelhető a vizsgálat alatt. Összesen 26 betegnél 33 fertőzés volt észlelhető, ezek közül 16 szeptikus sokk, és 2 endokarditisz. A vizsgáló orvos és a klinikai esemény bizottság elemzése

alapján mindegyik esetben független volt a fertőzés a pacemakertől. A 26 betegből 25 esetén a Micra pacemakert nem kellett eltávolítani, egy esetben egy fertőzött aorta műbillentyű miatt végzett szívműtét során a Micra pacemaker eltávolításra került.

A teljes vizsgálati idő alatt 745 közül 77 beteg hunyt el. Egy esetben a beültetéshez köthető halálozás történt (végstádiumú veseelégtelenség, metabolikus acidózis), 10 esetben hirtelen szívhalál, 22 esetben nem hirtelen kardiális halálozás, 43 esetben nem kardiális halálozás, 2 esetben ismeretlen ok vezetett a halálozáshoz. Egy haláleset esetében sem lehetett a Micra pacemaker működési hibához kötni a halál okát.

A történelmi kontrollhoz képest a 12 hónapos követési idő alatt a súlyos szövődemény előfordulása 48%-kal alacsonyabbnak igazolódott a Micra pacemakert kapott betegcsoportban. A Micra pacemaker csoportban észlelhető alacsonyabb szövődemény arány hátterében elsősorban a kórházi felvétellel járó szövődemények 47%-kal és a rendszer revíziók 82%-kal alacsonyabb előfordulása állt (13.táblázat).

	Kaplan-Meier esemény arány 12 hónapnál (95% CI)		Relatív Kockázat Csökkenés (RRR) (95% CI)
	Micra (n=726)	Történelmi kontroll (n=2667)	
Összes súlyos szövődemény	4,0% (2,8%-5,8%)	7,6% (6,6%-8,7%)	48% (23%-65%)**
Pacemaker rendszerrel összefüggő halálozás	0,1% (0%-1,0%)	0,0% (NE)	NE
Kórházi felvétel	2,3% (1,4%-3,7%)	4,1% (3,4%-5,0%)	47% (11%-69%)*
Elhúzódozó kórházi kezelés	2,2% (1,4%-3,6%)	2,4% (1,9%-3,1%)	9% (-57%-47%)
Rendszer revízió	0,7% (0,3%-1,7%)	3,8% (3,1%-4,6%)	82% (55%-93%)**
Pacemaker funkció elvesztése	0,3% (0,1%-1,1%)	0,0% (NE)	NE

13. táblázat. A Micra vizsgálatban 12 hónap alatt megfigyelt súlyos szövődemények történelmi kontrollal történő összehasonlítása (Duray 2016)

Nem kizárólagos események, egy esemény több végpont kategóriában is szerepelhet
NE: Nem értékelhető; * $P < 0.05$ ** $P \leq 0.001$

A mérhető elektromos paraméterek 630 beteg esetén álltak rendelkezésre a 12 hónapos kontroll időpontjában. A betegek 93%-nál $1V \times 0,24ms$ vagy az alatti ingerküszöb volt észlelhető, egy év után átlagosan $0,60 \pm 0,38V$, két év után $0,53 \pm 0,35V$. Az ingerlési impedancia az első 12 hónapban csökkenést mutatott, 724 Ohm-ról 596 Ohmra. Az R hullám mérete beültetéskor 11,2 mV; 12 hónapnál 15,1 mV; 24 hónapnál 15,5 mV volt. A 12 hónapnál észlelt elektromos paraméterek és ingerlési igény alapján becsült telep élettartam 12,1 év, a betegek 89%-nál várhatóan több mint 10 év működési idővel.

4.3.2 Beültetési technika kidolgozása és tréningprogram sikeressége

4.3.2.1 A Micra pacemaker beültetési technikája

A Micra pacemaker mérete 1 cm^3 , összesen két gramm súlyú, a beültetéséhez speciális eszközökre van szükség. Ezek egyike a beültető katéter (8. ábra), melyet egy vastag 23F belső, 27 külső átmérőjű, hosszú, egyenes bevezető hüvelyen keresztül lehet a szívbe vezetni. A beültető katéter vége hajlítható egy hajlító gomb segítségével, ami a szívben való mozgást, elsősorban a pitvar-kamrai billentyűn való áthaladást segíti. A katéter végébe rögzíthető a Micra pacemaker, melynek különlegessége a négy darab, U alakban visszahajló rögzítő láb. A korábban beültetésre kerülő másik leadless pacemakernek spirális csavarmenet jellegű rögzítése volt, de a Nanostim pacemakert technikai és tréning nehézségek miatt kivonták a forgalomból. A Micra pacemaker esetében a beültetéshez való előkészület része, hogy a pacemaker kapszulát a beültető katéterbe visszahúzva a rögzítő lábak kiegyenesedjenek. A megfelelő helyzet elérésekor a pacemaker előretolása és a katéter visszahúzása során a rögzítő lábak a szívizomzatba szúródnak, és a pacemakert ott aktívan rögzítik. A pacemaker rögzítéséhez elméletileg elegendő lenne egy láb rögzülése is, amennyiben a pacemakerre csak hosszirányú erő hatna. Egyetlen láb rögzülése a szív mozgása és a testhelyzet változások miatt instabil pozíciót eredményezhet, és a pacemaker elfordulása esetén az ív alakú rögzítőláb kifordulása miatt a pacemaker elmozdulásához vezethet. Emiatt a stabil beültetési pozíció feltétele legalább két láb rögzülése a szívigomban. A pacemaker kitolását a beültető katéter beültető gombjával lehet elvégezni. A pacemaker rögzítését követően még egy fonállal rögzítve van a beültető katéterhez így szükség esetén visszahúzható és új helyzetbe rögzíthető. Anatómiai, elektromos és stabilitás szempontjából megfelelő hely elérése esetén ez a rögzítőfonál elvágásra kerül, és a pacemaker végleg elválasztható a beültető katétértől.

A beültetés 7 lépésből áll:

1. Vénás behatolás és a bevezetőhüvely elhelyezése
2. A beültető katéter bevezetése a jobb kamrába
3. A pacemaker elhelyezése és rögzítése
4. A pacemaker kipróbálása
 - a. húzz- és tarts teszt
 - b. elektromos mérések.
5. Visszafogás és ismételt elhelyezés (amennyiben szükséges)
6. Rögzítőfonál eltávolítása
7. A bevezetőhüvely eltávolítása és vérzéscsillapítás

1. Vénás behatolás és a bevezetőhüvely elhelyezése

A Micra bevezető hüvely egy 23 French belső, 27 French külső átmérőjű eszköz, hidrofíll bevonattal, melyet a bevezetés előtt vízzel aktiválni kell. Tekintettel arra, hogy esetleges artériás sérülés mellett hogy a 9mm átmérőjű eszköz felvezetése jelentős vérzéshez, arteriovenózus fisztula kialakulásához vezethet. különös óvatossággal kell eljárni a femorális véna megszúrása során. Amennyiben a véna felkeresésekor artéria sérülés történik, mérlegelendő, hogy a jobb oldali behatolás helyett a bal oldali femorális vénán történő behatolással folytatódjék a beavatkozás. Több centrumban alkalmaznak ultrahang vezérlést a biztonságos szűrés érdekében. Az ultrahang vezérelt szűrés előnye antikoagulálás alatt álló betegek esetén katéteres abláció során a major szövődmények 60%-os csökkenése, bár összességében a szűrési szövődmények alacsony száma miatt egy major szövődmény elkerüléséhez 100 beteg esetében szükséges ultrahang vezérelt szűrást végezni (Sobolev, 2017). Tekintettel arra, hogy centrumunkban (Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Kardiológiai Osztály) tíz év alatt több mint 3500 katéteres ablációt végeztünk, a hagyományos, tapintáson alapuló vénás behatolást folytattuk a Micra beültetések esetén is.

A véna megszúrását követően egy 8F (6-10F) katéterhüvelyt vezetünk a femorális vénába, majd – tekintettel a nagyméretű bevezetőhüvelyre – angiográfiát végzünk a vénás ágrendszerrel (16. ábra).



16. ábra. Vénás angiográfia a bevezetőhüvely felvezetése előtt

Amennyiben jelentős anatómiai nehézség várható szűkület vagy nagymértékben kanyargós véna rendszer miatt, valamint abban az esetben, ha nem szándékolt artéria szúrás történt, mérlegekkel a bal femorális vénán keresztüli beültetés választása. Ezt követően a behatolási kapu 2cm-es bemetszése, feltágítása és egy merev vezetődrót felvezetése következik. Ez az egyes centrumok különböző módon hajtják végre, tapasztalattól függően. Centrumunkban alkalmazott biztonságosnak talált eljárás a következő. Normál hosszú vezetődrótot vezetünk a jobb pitvarig, azon keresztül bevezetünk egy 16F hosszú bevezetőhüvelyt, amin keresztül felvezetjük a merev vezetődrótot a jobb pitvaron túl a véna káva superiorig. Ezt követően a merev dróton felvezetjük a 24F bevezetőhüvelyt, röntgen átvilágítás alatt. A vastag bevezetőhüvely felvezetésekor a vénafalon való átvezetés általában ellenállásba ütközik, és fájdalmas is lehet. Emiatt javasolt a helyi érzéstelenítés mellett a beteg bódítása és általános fájdalomcsillapítás. A mi gyakorlatunkban midazolamot és fentanylt alkalmazunk erre a célra. Az esetek egy részében a fájdalom és a femorális terület nyomása vágusreakciót, vérnyomás és pulzus esést válthat ki, ami atropin adásával kezelhető. A vastag bevezetőhüvely felvezetésekor különös tekintettel kell lenni a vezetődrót helyzetére, hogy a véna fal vagy a jobb pitvar sérülését elkerüljük. A bevezetőhüvely végét a jobb pitvar középig vezetjük fel, ezután a vezetődrótot és a tágítót eltávolítjuk (17. ábra).



17. ábra. A bevezető hüvely végének elhelyezése a jobb pitvar magasságában.

A hüvely átmosó csapjára folyamatos heparinos mosófolyadékot csatlakoztatunk és a hüvelyt gondosan légtelenítjük. Előfordulhat, hogy a hüvely szelepe nem megfelelően záródik és levegő kerül a rendszerbe, ebben az esetben a tágitó ismételt bevezetése után a szelepet megfelelő zárásra bírhatjuk.

2. A beültető katéter bevezetése a jobb kamrába

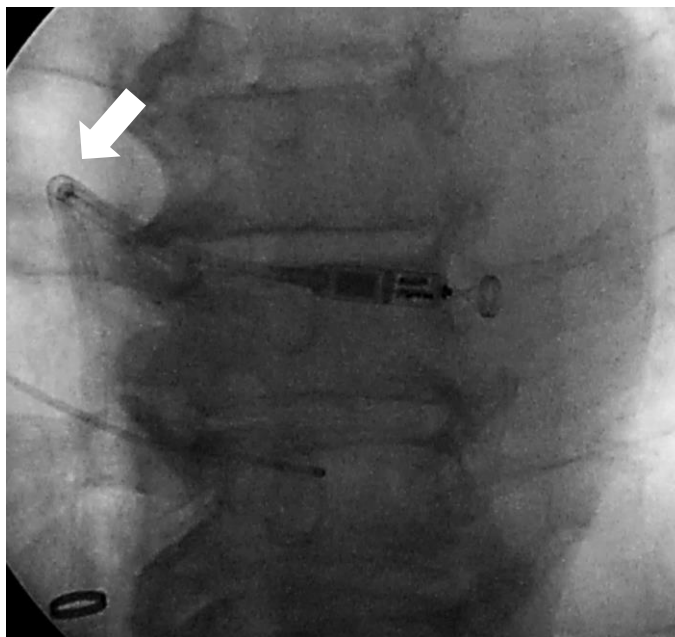
A bevezető katétert megfelelően át kell mosni heparinos sóoldattal. Ez legegyszerűbben a katéter végére csatlakoztatott 3 utas csapon keresztül csatlakoztatott folyamatos átmosó folyadékkal oldható meg. Az átmosás során ügyelni kell arra, hogy a katéter kettős üregű, és mind a két üreget légmentesíteni kell. Eközben a katéter szárát enyhén felfelé, a végét függőlegesen felfelé kell tartani. Amikor a katéter külső átlátszó része is alulról megtelik a mosófolyadékkal, a Micra pacemaker visszahúzható a katéterbe (18. ábra).



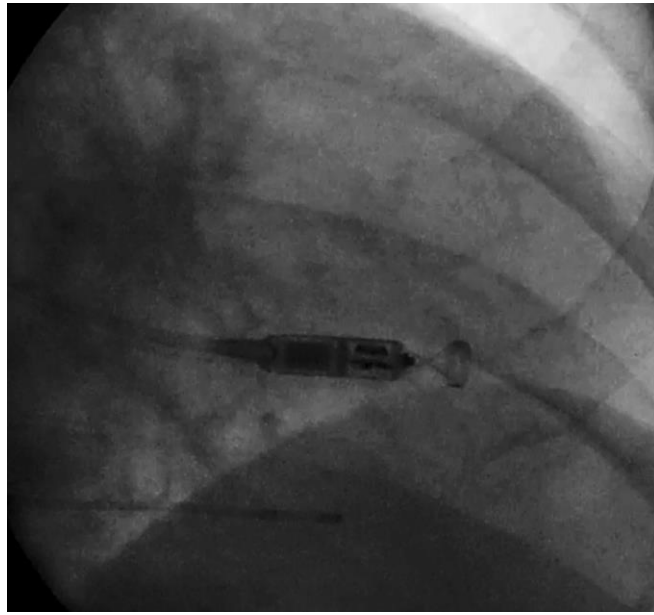
18. ábra. A bevezető katéter átmosása után a Micra visszahúzása a katéterbe

Ezt követően, folyamatos mosás mellett kell a katétert a bevezetőhüvelybe vezetni, a katéter végét fogva, ügyelve arra, hogy a katéter nyaka ne törjön meg. A katéter felvezetését a külső fekete borításig folytatjuk, majd ezt követően áttekintjük a műtéti területet. Mind a bevezetőhüvely, mind a katéter folyamatos átmosás alatt kell álljon az az alvadékképződés elkerülése céljából. A katéterbe ekkor 5000 NE Na-Heparint adunk, annak érdekében, hogy a katéter belsejében elkerüljük az alvadékképződést. A katéterben keletkezett alvadék a későbbiekben nehezíti a rögzítőszál eltávolítását, illetve amennyiben alvadék kerül a pacemaker elektródájára, akkor magas ingerküszöbhez vagy exit blokkhoz vezethet a beültetést nehezítve, és véralvadék elsodródása embóliát is okozhat.

Ezt követően már röntgen átvilágítás ellenőrzése mellett a Micra katétert felvezetjük a vezetőhüvely végéig, a jobb pitvar közepéig, majd a vezetőhüvelyt visszahúzzuk a véna káva inferior területére. A Micra katéter végét a hajlító gombbal meghajlítva és a katétert az óramutató járásával ellenkezőleg fordítva a katéter végét a trikuszipidális billentyűn keresztül bevezetjük a jobb kamrába. A kamrába bejutást követően a hajlítást csökkentjük és a katétert az óramutató járásával megegyezően fordítva a középső szeptális helyzetbe vezetjük a pacemakert. A pacemaker elhelyezkedését LAO (19. ábra) és AP/ RAO nézetekből (20. ábra) ellenőrizzük. Kérdéses pozíció esetén, amikor kamracsúcsi vagy anterior fali pozíció lehetősége felmerül, kontrasztanyag adásával győződhetünk meg arról, hogy a pacemaker vége valóban jó helyzetben van-e.



19. ábra. A beültető katéter helyzetének ellenőrzése LAO 30 fok nézetből. Szeptális pozíció. A hattyúnyak ív jól látható a nyíllal jelzett helyen



20. ábra. A beültető katéter helyzetének ellenőrzése PA nézetből. Szeptális pozíció.

3. A pacemaker elhelyezése és rögzítése

A pacemaker rögzítése egy több apró lépésből álló folyamat, ami a pacemaker stabilitását, elektromos tulajdonságát, és végeredményül a beavatkozás sikerességét határozza meg. Amennyiben a pacemakert az aktuális helyén kívánjuk rögzíteni, a bevezető katétert előretolva közepes erősségű nyomás alá helyezzük a katéter végét. Ennek egyik jele a katéter jobb pitvari részén kialakuló hattyúnyak. A megfelelő nyomás szükséges ahhoz, hogy a pacemaker előretolásakor és a katéter visszahúzásakor a rögzítő lábak megfelelően beszűrődjanak a szívizomzatba és a pacemakert rögzítsék. Elégtelen nyomás esetén nem lesz megfelelő a rögzítő erő, túlzott (de elsősorban a hirtelen) nyomás viszont a szívizom sérülés esélyét növeli. A megfelelő helyzet elérésekor a katétert fel kell készíteni a pacemaker rögzítésre: A vezetősál végét rögzítő tűskét ki kell húzni, és a vezetősálat stabilizáló csapot ki kell nyitni. Ekkor áll készen a rendszer a Micra pacemaker behelyezésére. A beültető gomb visszahúzása a pacemaker stabil pozíciója mellett a katéter külső perem visszahúzását eredményezi. Nagyjából egy cm előretolás után a pacemaker rögzítő lábai a szívizomzatba fúródva visszahajolnak, és innentől kezdve a pacemakert rögzítik. Ez jól követhető a röntgen átvilágítás során (21. ábra). Az elsődleges rögzülést követően a beültető gombot teljesen visszahúzzuk, és ezzel egy időben a beültető katétert is nagymértékben visszahúzzuk, hogy a pacemakerre eső nyomást jelentősen csökkentsük, és a pacemaker kimozdulását megakadályozzuk, amit a

pacemaker tengelyével oldalirányú, a szívhez képest fej felé mutató erő válthat ki. A katéter visszahúzása során ügyelni kell arra, hogy a katéter vége a jobb kamra kiáramlási pályát ingerelve kamrai extra ütésekkel válthat ki, ez esetben a katétert lejjebb kell húzni. A katéter visszahúzása végén a pacemaker testéhez képest egy- két testhossznyi távolságban célszerű a katétert megállítani (21. ábra). Lehetőség szerint a katéter végét a jobb kamra üregében célszerű tartani, a húzz-és-tarts teszt, valamint a rögzítőfonál eltávolítás megkönnyítése céljából.



21. ábra. A Micra pacemaker rögzítése. Felső kép: a pacemaker teljes egészében a beültető katéterben, a rögzítő lábak X alakban, kifeszítve látszanak. Középső kép: a

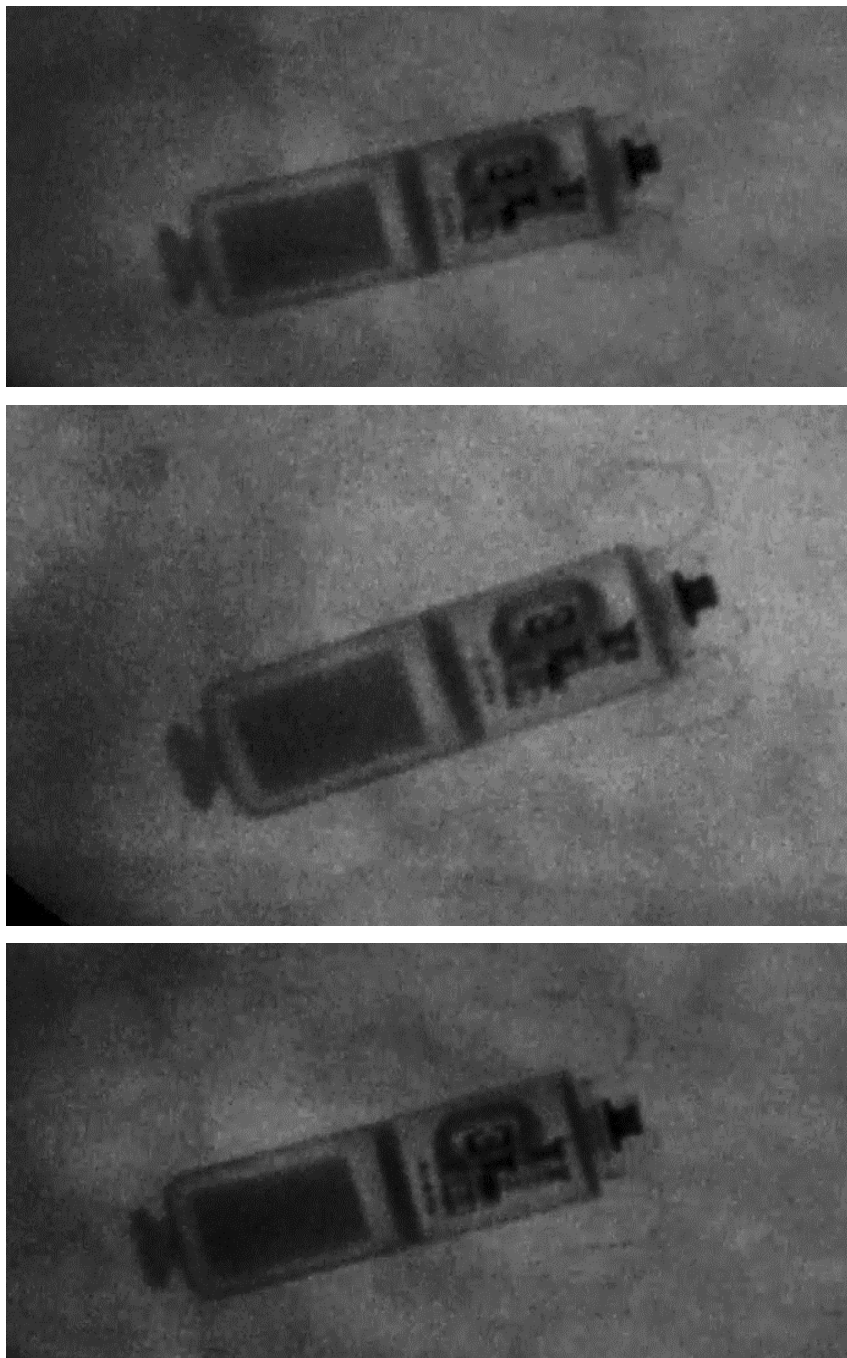
pacemaker előretolva, a rögzítőlában megkapaszkodtak a szívizomzatban, felvették a normál, U alakot. Alsó kép: a bevezető katéter teljesen visszahúzva, a pacemaker rögzült a kívánt helyzetben.

4. A pacemaker kipróbálása

A beültetett pacemaker stabilitását és elektromos tulajdonságait két lépésben ellenőrizzük

a. húzz- és tarts próba

Amennyiben a pacemaker lábai megfelelően rögzültek a szívizomzatban, a pacemaker tartósan stabilan fog a helyén maradni. Csak hosszirányú erőt feltételezve egyetlen rögzítőláb ereje is elegendő a pacemaker helyén tartásához, a szívben azonban a szív mozgásai, a légzés, a testhelyzet változtatás, és a beteg mozgása által bármely irányú erő érheti a készüléket. Emiatt a gyártó javaslata alapján legalább két láb rögzülését el kell érni a stabil pozíció érdekében. Ennek ellenőrzése a húzz-és-tarts próbával történik. Először a röntgen megfelelő beállítását végezzük el, a képet kinagyítva, a pacemakert a kép jobb alsó negyedébe beállítva a felvételi módot nagy térbeli és időbeli felbontására állítjuk. Ezt követően jön a próba: A beültető katétert rögzítve, a rögzítőszálat addig húzzuk, amíg a szívben rögzült pacemaker ellentétes, ritmusos húzóerejét érezni kezdjük. Ezt követően a húzást fenntartva készítjük a röntgenfelvételt. Amennyiben legalább egy, szerencsés esetben két láb rögzülését látjuk a röntgen felvételen, a húzást felfüggesztjük, és a röntgen felvételt lassítva újra elemezzük. Amennyiben a pacemaker nincsen húzás alatt, a rögzítőlábak 10 fokban a pacemaker teste felé mutatnak. Amennyiben a láb rögzül, és a pacemakert hosszanti irányban húzzuk, az U alak elkezd kinyílni, és elkezd V alakot felvenni. Jellemzően 2-3 láb látható jól a felvételen és 2-3 láb esetén látjuk a rögzülés röntgen jelét (22. ábra). Amennyiben csak egy láb rögzül, gyakran L alakig mozdul ki a rögzítőláb, ami, ha a láb a 80-90 fokos szöget eléri, már nem tudja a helyén tartani az eszközt és a pacemaker kimozdul. Ritkábban figyelhető meg mind a négy láb rögzülése. Ilyen esetben a pacemaker húzóereje erősebben érezhető, és a lábak alakváltozása kisebb lesz. Amennyiben nem láthatóak jól a rögzítőlábak a felvételen más vetületből is el kell végezni a húzz-és-tarts próbát.



22. ábra. A Micra pacemaker rögzülésének ellenőrzése. A húzz és tarts próba: Felső kép: a pacemaker nincsen húzás alatt, minden rögzítőláb szűk U alakban a készülék teste felé mutat. Alsó két kép: a pacemaker rögzítőszála és ezáltal a pacemaker test húzás alatt tartva. A rögzítő lábak U alakjai megnyílnak, a készülék testéhez képest kifelé mutatnak. A felső és a hátsó rögzítőláb egyértelműen kinyílást mutat, ami a rögzülést igazolja.

b. elektromos mérések.

A pacemaker elektromos paramétereinek mérését elvégezhetjük a húzz-és-tarts próba előtt is, de a próba után minden esetben. Amennyiben a paraméterek a stabilitási próba

után megfelelőek: Jel nagyság 5 mV felett, Impedancia 400-1500 Ohm, Ingerküszöb 1,5V x 0,24ms alatt, akkor 5 perc várakozás után megismételjük a mérést, és elfogadjuk a pozíciót. A rögzítőfonál eltávolításával folytatjuk a beavatkozást. Amennyiben az elfogadási határon van az ingerküszöb, akkor tovább várakozva megfigyeljük, hogy az ingerküszöb emelkedő, vagy csökkenő tendenciát mutat-e. Elfogadhatónak a 2V x 0,24 ms küszöböt tekinthetjük, mivel legfeljebb 2V ingerküszöb esetén a későbbiekben a küszöb további csökkenése várható szinte minden esetben, ellenben 2V feletti küszöb esetén ez csak az esetek felénél észlelhető (Piccini 2017). A beültetési paraméterek közül a 2V feletti ingerküszöb és a 800 Ohm alatti impedancia értékek hajlamosítanak késői magas ingerküszöbre, ami az esetek 4%-ban fordult elő és ami miatt az esetek 0,7%-ban volt szükség a pacemaker rendszer revíziójára. Ez utóbbi egy 1843 fős, a Micra vizsgálatok során szorosán követett betegpopulációban tapasztalták (Kiani 2021). Kérdéses elektromos paraméterek értékelése során figyelembe kell veyük a várható ingerlési igényt és az e mellett várható készülék élettartamot is. Tekintettel arra, hogy a Micra pacemaker zajszűrő algoritmus a biztonságosnak tekinthető, jó ingerküszöb esetén a kevésbé optimális jel nagyság is elfogadható lehet, azt is figyelembe véve, hogy a teljesen szíven belül elhelyezkedő rendszer miatt a külső zaj érzékelés lehetősége minimális.

5. Visszafogás és ismételt elhelyezés (amennyiben szükséges)

Abban az esetben, ha a pacemakert instabil pozíció vagy elégtelen elektromos paraméterek miatt új helyre kell tenni, szükséges a Micra pacemaker visszafogása. Ez jellemzően egyszerűen megvalósítható. A rögzítőszálat sínként használva a beültető katétert a Micra pacemaker hátsó végén található gombjához vezetjük, ekkor a szál rögzítését követően a pacemakert a beültető gomb előre tolásával visszahúzzuk az átlátszó katétervégbe. Előfordulhat, hogy a katéter részei és a Micra közé a billentyű egyes részei vagy szívizom trabekulák beszorulnak és megakadályozzák a leírt visszafogást. Ilyen esetben a szövetsérülés elkerülése céljából ezt erőltetni nem szabad és a visszafogási manővert más tengely mentén kell ismételtén megpróbálni. A pacemaker visszafogását követően a beültető katéter működésének ellenőrzését követően a pacemakert új helyzetbe irányítva a fentiek szerint rögzítjük ismét. A cél terület elsőként a középső vagy alsó szeptális terület, ha ezen a területen nem található megfelelő pozíció, csúcsi, vagy kiáramlási pálya helyzet is megfelelő lehet. Amennyiben egymás után több helyzetben stabil paraméterek ellenére is nagyon magas ingerküszöb észlelhető, a

pacemakert és a katétert javasolt visszahúzni, és ellenőrizni, hogy nem került-e véralvadék a pacemaker ingerlő elektródájára.

6. Rögzítőfonál eltávolítása

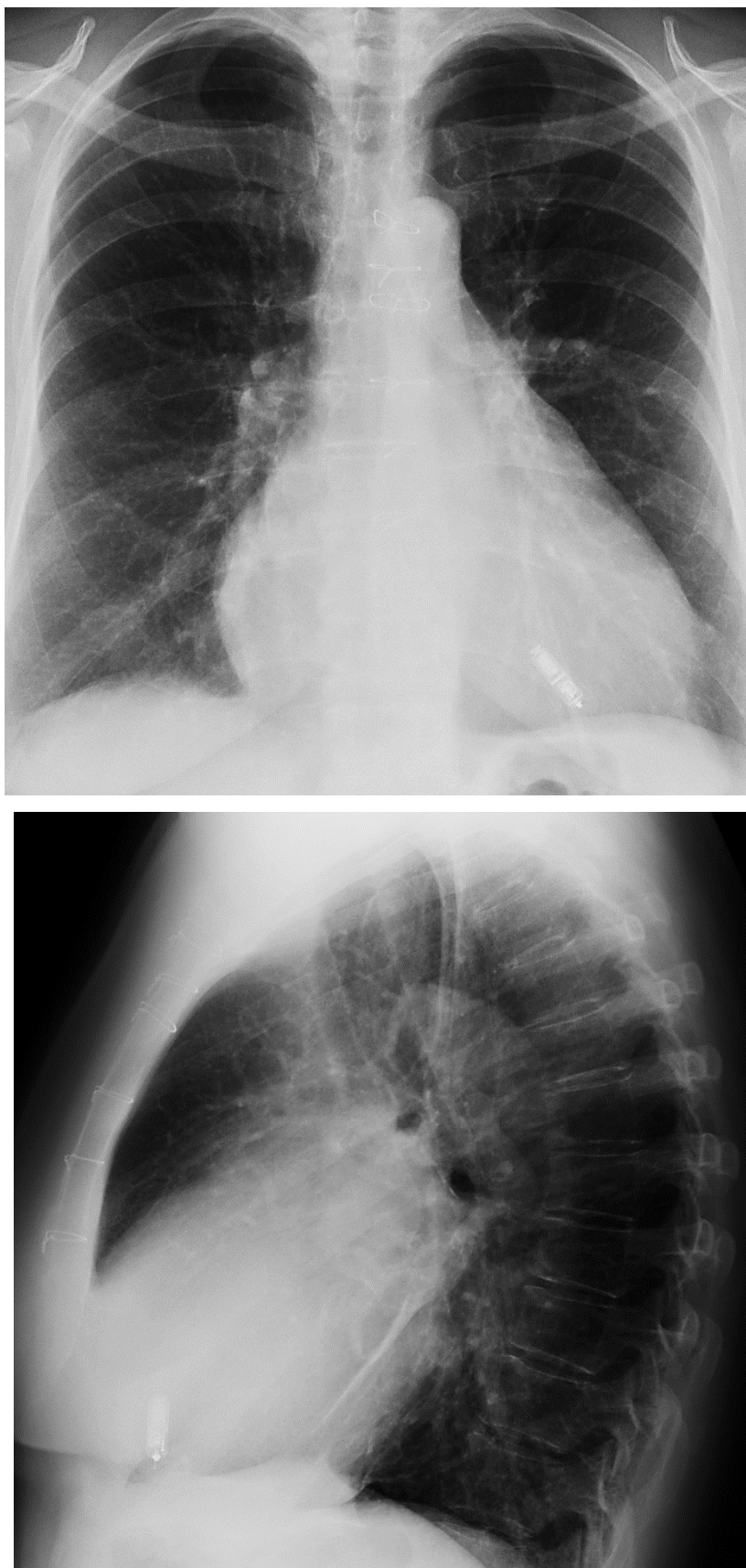
Megfelelő pacemaker pozíció elfogadását követően a rögzítőszál eltávolítását végezzük el. A beültető katétert lehetőség szerint a pacemaker közelébe vezetjük, hogy minél rövidebb szakaszon álljon szabadon a rögzítőszál a pacemaker és a katéter között. Ezt követően a katétert átmossuk, majd a rögzítőszálat rögzítő csapot kinyitva ellenőrizzük, hogy a szálak könnyen mozgathatók-e? Amennyiben igen, akkor az egyik szálat elvágva a másikat enyhe, folyamatos húzással eltávolítjuk. Előfordul, hogy a trikuszipidális billentyű záródása pulzusszinkron meg-megfogja a szálat, ez esetben nem szabad erős húzást alkalmazni, a billentyű nyílása szakaszosan lehetővé teszi a szál eltávolítását.

A vezetősál eltávolítása után a bevezető katétert és a hüvelyt visszahúzva ismételt elektromos mérés és röntgen ellenőrzés javasolt. Tekintettel arra, hogy a vezetősál kihúzása közben is előfordulhat a pacemaker elmozdulása és nagyon ritkán emiatt a pacemaker eltávolítására lehet szükség.

7. A bevezetőhüvely eltávolítása és vérzéscsillapítás

A beültető katéter eltávolítása után a bevezető hüvelyt enyhe rotációval eltávolítjuk. A teljes eltávolítás előtt behelyezett dohányzacskó öltéssel (Kypta 2016), vagy Z öltéssel (Atti 2020) jelentősen csökkenthető a vénás vérzés. A kézi vagy nyomókötéssel kivitelezett nyomás is elegendő lehet, bár véleményem szerint valamely varrási technika biztonságosabbnak tekinthető.

A fentiekben részletezett lépések a beültetés fő lépései, melyek mentén minden beültető orvos a legjobb tudása és korábbi ismeretei szerint alakíthat ki egy egyéni beültetési technikát. A beültetést követően a pacemaker végleges helyzetének dokumentálása céljából röntgen felvételt készítünk (23. ábra).



23. ábra. A Micra pacemaker végső helyzete. Felső kép: PA nézet. Alsó kép: laterális nézet. A Micra pacemaker a jobb kamra alsó szeptális részén rögzülve helyezkedik el.

4.3.2.2 A tréningprogram típus összehasonlítása

A Micra vizsgálatban 720 esetben történt sikeres beültetés, Beültetést 726 betegnél kíséreltek meg, ez 99,2% sikeres beültetést jelent. A beültetéseket 56 centrumban 94 beültető orvos végezte. Medián beültetési szám 4 (tartomány: 1-55). Minden centrumban legalább az első beültető orvos a központi, laboratóriumi tréningen vett részt, ez az 55 orvos összesen 515 beültetést kísérelt meg. További 39 orvos, 37 centrumban helyi tréningen vett részt és 211 beültetést kísérelt meg. A beültetésre kerülő betegek adatai a Micra vizsgálatot leíró részben találhatók.

A Magyar Honvédség Egészségügyi Központjában 2014 februárjában osztrák és holland centrumokat követően a világon harmadik országgént ültethettünk be Micra™ vezeték nélküli pacemakert a klinikai vizsgálat keretein belül. A későbbiekben részt vettünk a különböző tréningprogramok kidolgozásában és kivitelezésében. Ezek mellett a Micra vizsgálatban a legtöbb implantációt (55) végző beültető orvos én voltam.

A beültetés sikeressége nem függött attól, hogy központi, vagy helyi tréninget elvégző orvos végezte a beültetést (98,8% vs 100%, P: ns). Nem volt különbség a beültetés időtartama, a röntgen átvilágítási idő, valamint a beültetéskor mért elektromos paraméterek tekintetében a két csoportban. Mindezekén túl kiemelendő, hogy a major szövödmények, különösen a perikardiális folyadék megjelenése nem különbözött a kétféle tréningprogramban részt vevő orvosok által végzett beültetések során (14. táblázat).

	Központi tréning	Helyi tréning	p
Beültető orvosok száma	55	39	
Beültetési kísérletek száma	515	211	
Beültetési idő (perc) átlag (95% CI)	37,7 (32,7 – 42,7)	41,8 (35,3 – 48,3)	0,255
Átvilágítási idő (perc) átlag (95% CI)	9,8 (8,2 – 11,5)	10,7 (9,1 – 12,8)	0,133
Beültetéskori ingerküszöb (V x 0,24 ms) átlag (95% CI)	0,63 (0,58 – 0,69)	0,65 (0,58 – 0,73)	0,653

	Központi tréning	Helyi tréning	p
Beültetési jelnagyság (mV) átlag (95% CI)	11,3 (10,8– 11,8)	10,9 (10,2 – 11,7)	0,422
Pozicionálások száma (%)			0,697
1,	59,7%	62,1%	
2,	18,5%	18,0%	
3,	9,8%	6,6%	
≥4	12,0%	13,3%	
Harminc napon belüli major komplikációk száma (%)	2,7%	3,3%	0,636
Perikardiális folyadék (%)	1,9%	1,4%	0,633

14. táblázat. Kétféle Micra beültetési tréningprogramban – Központi tréning és helyi tréning - részt vevő orvosok által végzett beültetések összehasonlítása. Az összehasonlítás ismételt méréses, valamint kevert logisztikus regresszós modellekkel történt.

4.3.3 Mozgásérzékelés a szívbe ültetett készülékkel

A Magyar Honvédség Egészségügyi Központjában 2014 és 2016 szeptembere között Micra pacemaker beültetésen átesett betegek közül 52 betegnél végeztünk összesen 279 alkalommal vektor tesztelést. A medián 18 hónapos utánkövetési idő alatt összesen 821 egyedi vektor mérés történt. Alkalmanként tervezetten a 3 vektor miatt 3 mérést végeztünk. Az elemzésbe csak azon betegek adatait dolgoztuk fel, akiknél legalább két különböző alkalommal megtörtént a tesztelés. Egy beteg esetében a gyenge fizikai állapot miatt nem tudtunk ismételt séta terhelést végrehajtani. Így jelen elemzés során 51 beteg, 278 vektortesztelés, 818 mérés adatát használtuk fel. A jobb kamrai pacemaker-beültetés indikációi a következők voltak: permanens pitvarfibrilláció lassú kamrai ritmussal (64,7%), karotisz sinus szindróma (19,6%), Mobitz II-es másodfokú-, vagy harmadfokú AV blokk (11,7%), alternáló Tawara-szár-blokk (2%), sinus csomó diszfunkció (2%). A betegek medián utánkövetési ideje 18 hónap (minimum: 3 hónap; maximum: 24 hónap) volt. Az utánkövetés során 4 beteg halt meg, amelyek okai: szívelégtelenség progressziója (2 beteg), heveny légzési elégtelenség (1 beteg), veseelégtelenség (1 beteg). Kilenc betegnél a fokozódó mozgásszervi panaszok vagy légszomj a mérések megszakításához

vezetett, mely esetén egyes vektorok ismételt mérése elmaradt. A betegek klinikai jellemzőit a 15. táblázat tartalmazza.

	Betegek (n = 51)
Kor (év), (átlag \pm szórás)	76,1 \pm 7,4
Nem (férfi), n (%)	36 (70,6%)
Kardiovaszkuláris betegségek, n (%)	
Kardiomiopátia	1 (1,9%)
Pangásos szívelégtelenség	3 (5,9%)
Iszkémiás szívbetegség	8 (15,7%)
Hipertónia	47 (92,2%)
Miokardiális infarktus	4 (7,8%)
Pitvarfibrilláció	49 (96,1%)
Egyéb társbetegségek, n (%)	
Diabetes mellitus	18 (35,3%)
Krónikus veseelégtelenség	6 (11,7%)
Krónikus tüdőbetegség	9 (17,6%)
LVEF, % (átlag \pm szórás)	59,2 \pm 9,8
BMI, kg/m ² (átlag \pm szórás)	28,8 \pm 5,0
Pacemaker-beültetés primer indikációi, n (%)	
Pitvarfibrilláció lassú kamrai ritmussal	33 (64,7%)
Karotisz szinusz szindróma	10 (19,6%)
Másodfokú-, vagy harmadfokú AV blokk	6 (11,7%)
Alternáló Tawara-szár-blokk	1 (2%)
Sinus csomó diszfunkció	1 (2%)
Micra pozíció a jobb kamrában, n (%)	
Csúcs	11 (21,6%)
Egyéb (szeptum, kiáramlási traktus)	40 (78,4%)

15. táblázat. A betegek kiindulási klinikai paramétereit. A táblázatban a legalább két vektor teszten átesett 51 beteg adatai szerepelnek.

Az első vektorteszt során programozásra alkalmas adekvát Vektor 1 minőséget a betegek 74,5%-nál észleltünk: 22 betegnél kiváló, és 16 betegnél megfelelő érzékelés igazolódott. A betegek 25,5%-ban (13 beteg) a Vektor 1 rossz minőséget mutatott (16. táblázat). Az első teszt mindhárom vektorral végzett mérését összesítve a betegek 94,1%-nál sikerült legalább egy adekvát minőségű vektort igazolni, 38 betegnél legalább egy kiváló és 10 betegnél legalább egy megfelelő minőségű vektort lehetett kimutatni. 3 betegnél (5,9%) egyik mérés során sem sikerült találni kiváló, vagy megfelelő minőségű aktivitás-vektort, így nem találtunk programozásra alkalmas vektort.

	Adekvát vektor		Rossz
	Kiváló	Megfelelő	
Vektor 1	22 (43,1%)	16 (31,4%)	13 (25,5%)
Vektor 2	23 (45,1%)	12 (23,5%)	16 (31,4%)
Vektor 3	28 (54,9%)	12 (23,5%)	11 (21,6%)

16. táblázat. Az első vektortesztek minősége (51 beteg).

A vektorok minőségének időbeli stabilitását az ismételt tesztek végzésével ellenőriztük (17. táblázat). A 1 hónapos 3 hónapos, 6 hónapos, majd 6 havonta ismételt elvégzett tesztek során egy betegnél átlagosan 5,5 alkalommal végeztük vektor tesztelést. Középtávú utánkövetés során a Vektor 1 17 betegnél (33,3%) az összes mérés során kiváló minőségű maradt, és további 16 betegnél (31,4%) az ismételt tesztek során kiváló vagy megfelelő vektorminőség volt észlelhető (például lehetett a Vektor 1 kiváló az 1 hónapos és megfelelő a 3, 6 hónapos ambuláns ellenőrzések során). A fennmaradó 18 beteg (35,3%) esetében azonban a Vektor 1 legalább egy teszt alkalmával rossz minőséget mutatott, emiatt a Vektor 1 rutinszerű programozása nem ajánlott.

	Kiváló (minden mérésnél)	Kiváló vagy megfelelő (minden mérésnél)	Rossz (legalább 1 mérésnél)
Vektor 1	17 (33,3%)*†	16 (31,4%)	18 (35,3%)*††
Vektor 2	11 (21,6%)‡	15 (29,4%)	25 (49,0%)‡‡
Vektor 3	22 (43,1%)	13 (25,5%)	16 (31,4%)

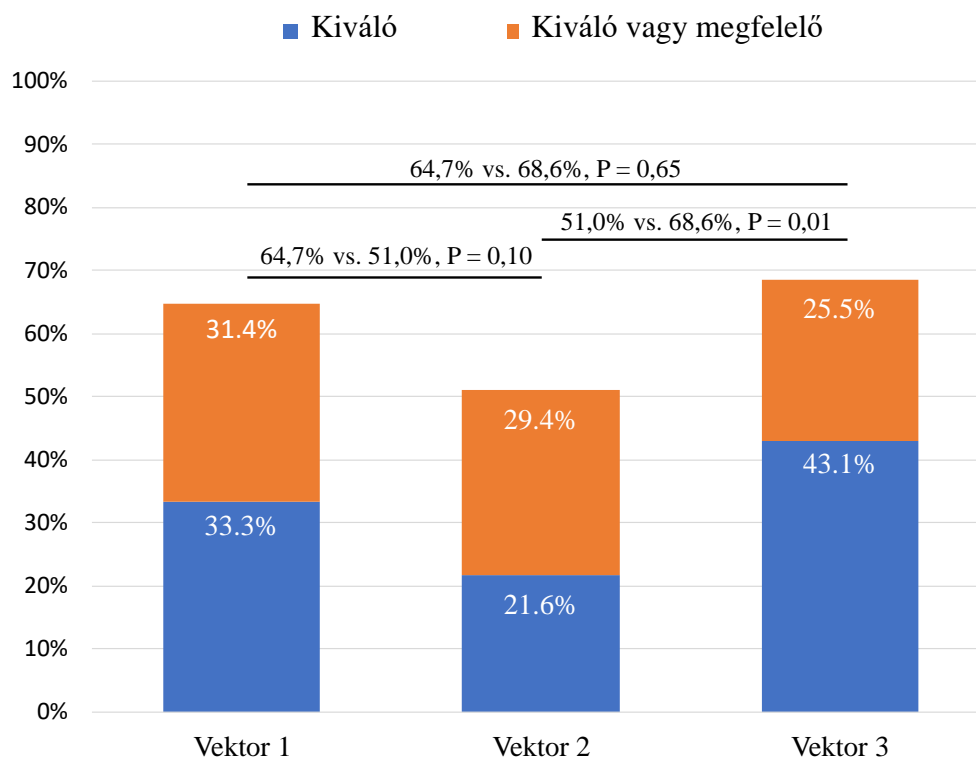
17. táblázat. A vizsgálatban szereplő 51 beteg ismételt tesztek során nyert vektorminőséget jellemző eredményei középtávú utánkövetés során.

Omnibus teszt, bármely variációban csak kiváló minőségű vektorok közti különbség páronként vizsgálva $<0,01$ (Vektor 1 vs Vektor 2 $*P = 0,05$; Vektor 1 vs Vektor 3 $†P = 0,25$; Vektor 2 vs Vektor 3 $‡P < 0,01$).

Omnibus teszt, bármely variációban a kiváló vagy elfogadható minőségű vektorok közti különbség páronként vizsgálva $= 0,78$.

Omnibus teszt, bármely variációban a legalább egy alkalommal rossz minőségű vektorok közti különbség páronként vizsgálva $= 0,05$ (Vektor 1 vs Vektor 2 $**P = 0,10$; Vektor 1 vs Vektor 3 $††P = 0,65$; Vektor 2 vs Vektor 3 $‡‡P = 0,01$).

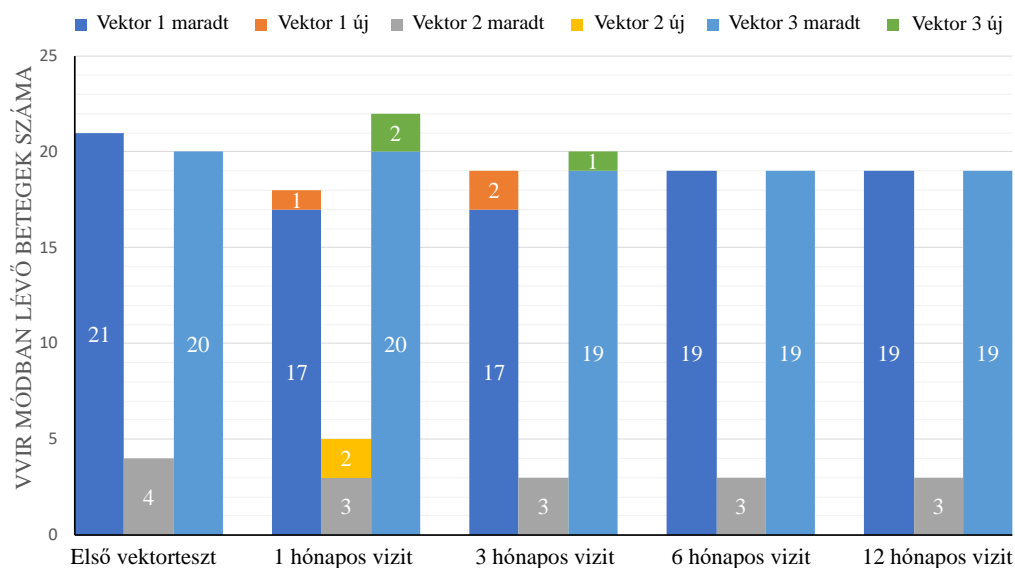
Az egyes vektorokat összehasonlítva középtávon a Vektor 1 és a Vektor 3 hasonló vektorminőséggel volt jellemezhető (adekvát minőség a betegek 64,7%, és 68,6%-nál; $p = 0,65$) és mindkét vektor jobban teljesített a Vektor 2-vel összehasonlítva (51,0%; $p = 0,10$ a Vektor 1-gyel összevetve, $p = 0,01$ a Vektor 3-hoz viszonyítva, 24. ábra).



24. ábra. A három aktivitási-vektor középtávú minősége az ismételt vektortesztek alapján.

Vizsgálatunk során 45 beteg esetén a pacemaker indikációt jelentő diagnózis és a várható kronotróp inkompetencia miatt VVIR üzemmód programozása volt szükséges már a beültetést követően. Az első vektorteszt eredménye alapján a Vektor 1-et csupán az esetek 46,7%-ban választottuk a mozgásérzékeléshez, a betegek többségénél (53,3%) másik vektort jobb minőségűnek találtuk (Vektor 2 - 8,9%, Vektor 3 - 44,4%) és azt állítottuk be. Az ismételt mérések során a beállított aktivitási-vektor vagy a pacemaker üzemmód megváltoztatására 10 betegnél (22,2%) került sor (25. ábra), összesen 11 ambuláns kontroll kapcsán, a következő okok miatt: 4 betegnél romlott a vektor minősége, 4 betegnél a beállított vektor stabil volt, de az ismételt tesztek során jobb minőségűt sikerült igazolni és beállítani, 3 betegnél (jobb kamra csúcstól eltérő pacemaker-pozíciók) az összes ismételt teszt rossz minőségű vektort igazolt, mely megakadályozta a frekvenciaválasz funkció működését és így végül a pacemakert VVI módba programoztuk. A vektorminőség romlásának hátterében felmerülő intrakardiális pacemaker-pozíció változást 4 irányú mellkasröntgen-felvételek segítségével

ellenőriztük, azonban egyik esetben sem volt észlelhető elmozdulás a beültetéskor dokumentált Micra pozícióhoz képest.



25. ábra. VVIR üzemmódba programozott, 45 Micra pacemakerrel élő beteg ismételt vektor tesztelések alapján beállított vektorai az első 12 hónapban.

Vektor váltások az 1 hónapos viziten: 2 beteg – Vektor 1 helyett Vektor 3; 2 beteg – Vektor 1 helyett Vektor 2; 1 beteg – Vektor 2 helyett Vektor 1;

Vektor váltások és frekvencia válasz funkció kikapcsolása a 3 hónapos viziten: 1 beteg – Vektor 1 helyett Vektor 3; 2 beteg – Vektor 3 helyett Vektor 1; 3 betegnél VVIR helyett VVI üzemmódra váltás

5 Megbeszélés

5.1 *Beültethető defibrillátor elektróda szövődmény*

Főbb eredmények. Vizsgálatunk idején széles körben elterjedt, új típusú elektródák lehetséges hibajelenségeit a centrumunkban végzett nagy esetszámú beültetéseket követően a korábbi vizsgálatokhoz képest jelentősen hosszabb ideig (42 ± 24 hónap vs $18-22$ hónap (Porterfield 2010, Epstein 2009)) zajló megfigyeléssel vizsgáltuk. Az általunk elsőként leírt, elektródaszétválással járó elektródahibával kapcsolatosan tett két fő megállapításunk, hogy az elektródahiba a többi, sebészi beavatkozást igénylő hibához sokkal később (Medián: 51 ± 16 hónap vs. 29 ± 23 hónap, $p=0,01$) jelentkezik, valamint, hogy az elektródahiba felismerése fokozott figyelmet kíván, mert a szokás szerint rendszeresen ellenőrzött elektromos paraméterek – elektróda impedancia, jel nagyság, ingerküszöb – minden esetben a normál tartományban maradtak. Egy esetben okozott az elektródahiba indokolatlan ICD sokk leadást, két esetben indokolatlan kamrafibrilláció érzékelést, és ICD kondenzátor feltöltést sokk leadás nélkül, két esetben jelentősen megváltozott, de még a normál tartományban maradt elektróda impedancia változást, és további két esetben a hiba felismerésekor semmilyen elektromos eltérés nem volt észlelhető, egyedül a röntgenfelvétel mutatta ki a hibát. Az elektródahiba miatt várható indokolatlan ICD sokk leadás valamint későbbiekben feltételezetten sikertelen ICD sokk leadás veszélye miatt minden esetben sebészi elektróda revízióra és új elektróda beültetésre volt szükség. Az általunk megfigyelt összes elektródahiba közül az elektródaszétválással járó hibát az esetek ötödében észleltünk. Az elektródaszétválás gyakoriságának megfigyelését és a megfelelő terápiás döntés meghozatalának esélyét nagymértékben csökkenti az elektródaszétválás rejtőzködő volta, az hogy elektromos eltérések nem, vagy feltehetően csak későn jelentkeznek.

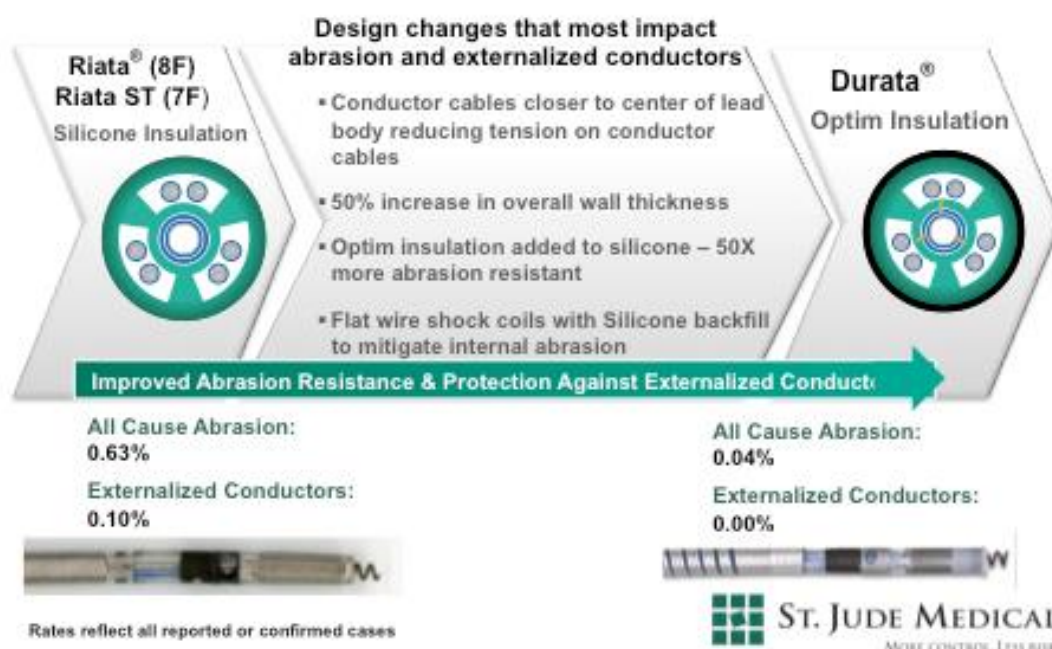
Az elektródaszétválás késői megjelenésének és az elektromos paraméterek stabilitásának hátterében feltehetően az elektróda felépítése állhat a hátterében. A vizsgált elektródák közös tulajdonsága a több lumenes (multilumináris) felépítés speciális formája, az iker vezetékes felépítés, mely esetén a külön-külön, egy rétegben szigetelt vékony vezetődrót párok közös lumenben futnak. A közös lumeneket egy vastagabb, rugalmas szilikon borítás fedi. Az elektróda folyamatos mozgása, a vezetődrótok gyakori kismértékű elmozdulása végül a külső elektródatestet elgyengíti, átszakítja. Ekkor a vezetődrót kilép az elektródatestből, de amennyiben a saját szigetelése még ép, elektromos eltérés még

nem észlelhető. Elektromos változás, elektromos zaj csak később jelentkezik, amikor az elektródának a saját szigetelő rétege is megsérül. Az általunk leírt elektródaszétválás jellegzetes helye a trikuszipidális billentyű magassága, ahol az elektróda a legnagyobb belső és külső mechanikus terhelésnek van kitéve (Gwag 2017).

Klinikai jelentőség. Az elektródaszétválásnak jelentős klinikai következménye lehet még akkor is, ha a mérhető elektromos paraméterek még a normális tartományban vannak. Zaj érzékelés okozta indokolatlan sokk leadás és hatástalan sokk leadást (Shah 2013) is leírtak. Dániában országos szinten végzett szűrés 239 elektróda esetén 5 évet követően az elektródák 11,5%-ban figyeltek meg vezetődrót kilépést, a további egy éves követés alatt éves alapon 3,7%-ban jelent meg új vezetődrót kilépés. A vezetődrót kilépés mellett normál elektromos paramétereket mutató esetekben egy év múlva 4,4%-ban jelent meg elektromos hiba is. Összességében a hibajelenség progresszív jellege volt megfigyelhető.

Az előbbieken részletesen leírt hibajelenségek korai felismerését követően a gyártó 2011 november 28-án az összes, csak szilikon szigetelésű elektródatestet tartalmazó Riata és Riata ST elektródát visszahívta (FDA 2011a, b) és az időközben már továbbfejlesztett, 2008-ban FDA és CE (FDA 2008) engedélyeket is megkapott Durata elektródákat vezette be széles körben. A Durata elektródák a korábbi Riata elektródákhoz képest még egy szigetelő réteget kaptak, a poliuretán és szilikon keverékéből álló optim anyagból álló szigetelést, és többek között ennek is köszönhető, hogy az elektródakilépés és a szigetelés kopás sokkal ritkábban fordult elő jelentkezett, mint a változtatás előtt. Sajnos, az egyik, feltehetően a szigetelés belső kopásához hozzájáruló felépítést, azt hogy két vezetékszál fut egy közös csatornában, nem változtatták (26. ábra). Egy esetben Durata elektródával kapcsolatban is megfigyelték az általunk elsőként leírt elektródakilépés jelenségét (Mann 2016)

Significant Design Improvements from Riata silicone to Optim insulated leads



26. ábra. A St.Jude Medical által eszközölt változtatások a szigetelés kopás mérséklése érdekében (Schloss 2012, Az Abbott Inc. engedélyével)

A fejlesztés eredményességének egyik eredménye Kleemann 2019-ben közölt tanulmánya alapján - melyben 913 Durata és 494 Riata elektróda hibamentes működését vizsgálta – hogy a Durata elektródák esetében egy esetben sem észleltek vezetődrót kilépést (Kleemann 2019). Ennek ellenére felhívták a figyelmet arra, hogy 5 év után az elektróda hiba előfordulása 11-13%, 10 év után 36-38%, és a háttérben 56-83%-ban elektróda szigetelési hiba, 17-44%-ban elektróda vezeték törés állt. Az elektródahibák háttérben gyakori okként szerepelt az úgynevezett subclavian crush azaz kulcscsont alatt bevezetett elektróda mechanikus törése a kulcscsont és az első borda közötti szűk térben. A centrális v. szubklávia punkció ismert szövődménye ez a törési mechanizmus. A Kleemann által leírt beteganyagban az elektródák jelentős része (>95%) szubklávia punkció útján került bevezetésre, és az eszközök többsége a mellizom alá került beültetésre. A közölt beteganyagban a részletesen vizsgált elektródahibák közel 1/3-ban a kulcscsont által okozott törésnek bizonyult. A vékonyabb, modern elektródák, mint a Durata elektróda sokkal nagyobb számban alkalmasak v. cefalika feltárást követő levezetésre. A cefalikán történő elektródalevezetés lehetőség szerint előnyben

részesítendő amint az a Benz és munkacsoportja által közölt metaanalízis is kimutatta (Benz 2019).

Defibrillátor kezelés komplikációk. A beültethető kardioverter defibrillátor kezelés leggyakoribb szövődménye az indokolatlan (inappropriate) sokk leadás (5- 19%). Ennek gyakorisága jelentősen csökkent az elmúlt 20 évben. A 2000-2010 között beültetett ICD készülékek esetén 8 év alatt 30%-ban fordult elő indokolatlan sokk leadás, a 2010 után beültetett készülékek esetén ez 14%-ra csökkent. Ez a csökkenés elsősorban a jobban működő ritmuszavar felismerő algoritmusoknak, és modern ICD programozási javaslatoknak köszönhető (Wilkoff 2015, Stiles 2019). Sajnálatos módon az ICD elektródák meghibásodási aránya nem változott lényegesen, a közölt beteganyagban 8 évnél 30% (évi 3,5%) tartományban mozgott.

Egy korábbi szisztematikus összefoglaló tanulmány alapján (Ezekowitz, 2007) a további szövődmények lehetnek telep működési hibák (évi 1,4%), elektródával összefüggő problémák (1,6%) és telep körüli fertőzések (0,6%). Az ismételt sebészi beavatkozáshoz vezető szövődmények (Az AVID vizsgálatban egy éven belül 6%) (Kron, 2001) kiemelt jelentőségűek az ismételt műtéti beavatkozáshoz kapcsolható magasabb kockázatok, különösen a magasabb fertőzőes kockázat miatt (Blomström-Lundqvist 2020).

Defibrillátor elektróda komplikációk. Irodalmi adatok alapján a hibátlan defibrillátor elektróda működés aránya a definíciótól is függően (elektromos, röntgen eltérések, vagy sebészi revíziót igénylő szövődmény) két év után 91 és 99% között, 5 év után 85 és 98 % között várható (Maisel 2008). A fiatalabb kor, a női nem a defibrillátor elektróda hibák kockázati faktorainak tekinthetők (Kleemann 2007). Az általunk vizsgált teljes ICD betegpopulációt tekintve sebészi revíziót leggyakrabban a jobb kamrai elektródával kapcsolatos szövődmények miatt kellett végezzünk (Duray 2009). Ebben a vizsgálatban a sebészi revízió független kockázati faktoraként a női nemet és a CRT- ICD beültetést észleltük. A jobb kamrai elektróda hibák jelentős részében, 43%-ban (26/61 elektródahiba) indokolatlan (inappropriate) ICD sokk leadás volt az ICD elektróda hiba első jele, ami megfelelt az irodalomban leírtaknak (Kleemann 2007, Eckstein 2008). Saját beteganyagunkban is azt tapasztaltuk, hogy az elektróda kimozdulás és az exit blokk a beültetés után korán, jellemzően 6 hónapon belül jelentkezik, míg az oversensing vagy elektróda törés előfordulási ideje egyenletesebben oszlik el.

5.2 *Kardiális reszinkronizációs kezelés szövődményei*

Főbb eredmények: Az általunk vizsgált, ICD beültetésen átesett beteganyagban az ismételt műtetet igénylő szövődmények aránya a CRT- ICD betegcsoportban évi 12%-ban fordult elő, sokkal magasabb számban, mint a VVI és DDD ICD-k esetén tapasztalt évi 4,1-4,9%. Ennek a magasabb kockázatnak a hátterében döntően az elektródákkal összefüggő szövődmények álltak, a jobb kamrai ICD és a bal kamrai, szinusz koronáriusz elektródával összefüggésben. A CRT- ICD beültetésen átesett betegek esetén az ismételt műtet nélküli túlélési idő szignifikánsan rövidebb volt a VVI és DDD ICD kezelt betegekhez képest.

Az ICD kezeléshez hasonlóan a kardiális reszinkronizációs terápiához kapcsolható magasabb komplikációs arányt már korábban is leírták (Alter, 2005), bár ebben a korábbi tanulmányban nagyon magas, 14% volt a bal kamrai elektróda kimozdulás aránya, feltehetően a kezdeti tapasztalatszerzéssel összefüggésben. Összességében a mortalitás, „patient injury”, készülék működés elvesztése és ismételt sebészi beavatkozás szükségességének kombinált végpont gyakrabban jelentkezett a CRT-ICD betegcsoportban a VVI / DDD ICD betegcsoportokhoz képest, bár a különbség a bal kamrai elektródával összefüggő szövődmények levonása után is fennmaradt, feltehetően a CRT betegpopuláció magasabb mortalitása miatt (Gold 2008).

Két nagy adatbázis elemzése közzétért az elmúlt években. Az Egyesült Államok National Cardiovascular Data Registry ICD adatbázis és a Medicare adatbázisok alapján 114 848, 2006- 2010 között ICD beültetésen átesett beteg adatait elemezték, medián 2,7 év megfigyelési idő alatt. Az ismételt műteti beavatkozást igénylő szövődmények aránya a teljes betegpopulációban évi 2,6% volt, készülék típusonkénti bontás szerint a VVI ICD betegcsoportban 1,95%, a DDD ICD betegcsoportban 2,21%, a CRT-ICD betegcsoportban 3,41% egy évre számolva. Az általunk elemzett specifikus elektróda és eszközzel összefüggő adatokat nem közzétérték, csak annyi volt kiemelendő, hogy az elektródával összefüggő ismételt műtétek döntő részt az első éven belül jelentkeztek, míg a 3. év után megemelkedtek a nem szövődményként jegyzett, teleppel összefüggő ismételt műtétek, melyek a 3. év után jelentősen nagyobb számban jelentkeztek a CRT- ICD betegcsoportban, feltehetően a nagyobb energiafelhasználás okozta telepkimerülések miatt (Ranasinghe 2016). Egy másik, 3100 fős Medicare adatbázis alapján a DDD ICD és a CRT ICD beültetésen átesett betegek között nem észleltek érdemi különbséget a rövid távon, 30-90 napon belül megjelent szövődmények tekintetében (Borne 2021).

Elektróda komplikációk. Jelen vizsgálatunkban a sebészi revíziók döntő részben (74%, 81/110) elektróda komplikáció miatt léptek fel. Ezen esetek többsége esetén a jobb kamrai elektróda komplikáció (58%, 64/110 revízió) miatt volt szükség ismételt műtetre. A vizsgált betegpopulációban a jobb kamrai elektróda működőképessége 24 hónapnál 93,5%, és 60 hónapnál 87% volt. A jobb kamrai ICD elektródával kapcsolatos további megfontolásokat korábban az ICD kezelés szövődményei részben tárgyaltuk.

Bal kamrai elektróda kimozdulás. A bal kamrai elektróda beültetése egyrészt növeli az első műtét nehézségét, másrészt a késői, elektródával összefüggő szövődmények arányát is. A bal kamrai elektróda miatt szükségessé váló sebészi revízió háttérben elektródakimozdulás állt, az általunk vizsgált beteganyagban 4,5%. A randomizált vizsgálatokban hasonló kimozdulási gyakoriságot írtak le (Koos 2004, Strickberger 2005). Az egy centrumos vizsgálatok nagymértékben különböző eredményekről számolnak be: 0-1% (Schuchert 2004, Bulava 2007); 3-4% (Nof 2008, Azizi 2006), vagy 7,5% (Albertsen 2005). Beteganyagunkban a bal kamrai elektródával összefüggő komplikációk kizárása után megszűnt a három betegcsoport közötti különbség, arra utalva, hogy a CRT- ICD-k esetén szükséges magasabb sebészi revízió igény háttérben főként a szinusz koronáriusz elektróda szövődmények, elsősorban annak kimozdulása állhat. Ez a megfigyelés egyezik más vizsgálok tapasztalataival (Gold 2006). A bal kamrai elektróda kimozdulás megelőzése érdekében több beültetési technikát is javasoltak, mint a vezetődrót, stylet stabilizációt technikák (Sharifkazemi 2007, DeCock 2004, Osztheimer 2016), illetve a bal kamrai elektróda sztentelése (Szilagyi 2007, Gellér 2011) melyek döntő részt nem kerültek széles körű alkalmazásba, elsősorban az új, négypólusú elektródák megjelenése miatt.

Az 2021 évben megjelent, több mint 2500 bal kamrai elektróda beültetés adatait elemző kutatás alapján átlagosan 4,7 év megfigyelés alatt a betegek 5,6%-a esetében volt szükség bal kamrai elektróda miatt ismételt sebészi beavatkozásra. Az elektróda szövődmények aránya 2000-2004-es időszak 10,7%-os értékéről a 2014 után észlelt 3,2%-ra csökkent (Witt 2021). Ez is jelzi mind az elektróda beültetési technikák, mint a rendelkezésre álló eszközök fejlődésének hatását.

Négypólusú bal kamrai elektródák. Az általunk végzett vizsgálatban a CRT- ICD beültetések során döntő részben kétpólusú szinusz koronáriusz elektróda beültetésére került sor. A manapság elterjedt és új CRT beültetés esetén elsőként választandó négypólusú elektróda a vizsgált időszakban még nem volt elérhető, csak a 2010-es évek elejétől kezdve jelent meg. A négypólusú bal kamrai elektróda a bal kamrai ingerlés

korábbi korlátjai közül a legtöbbre megoldást nyújt. Amennyiben az elektróda a szinusz koronáriusz rendszer oldalágába beültethető, és az elektróda csúcsát középső vagy akár csúcsi pozícióba vezetve ott stabil pozíció érhető el, a négy ingerelhető pont valamelyike az esetek döntő többségében megfelelő elektromos ingerlési paramétereket mutat. Így nagymértékben egyszerűsödik a bal kamrai elektróda beültetése, a korábban leírt (Duray 2008/63) 20%- körüli vénán belüli és 20% körüli vénák közötti repozíciós kényszer csak nagyon ritkán jelentkezik. Kétcentrumos vizsgálatunkban mi is igazoltuk, hogy a négypólusú bal kamrai elektródával könnyebb, gyorsabb lesz a CRT beültetés, és hogy a QRS szélesség csökkenése is jelentősebb a bipoláris elektródával beültetett rendszerekhez képest. A szív ultrahangos paraméterek változása és a halálozás viszont nem különbözött a két betegcsoportban (Erath 2019). Más, randomizált tanulmányok (Bencardino 2016, Boriani 2016) jelentősebb bal kamrafunkció javulást írtak le, egyben a bal kamrai elektródához kapcsolható nemkívánatos események alacsonyabb előfordulását mutatták ki (Rijal 2017, Boriani 2016). Négypólusú bal kamrai elektróda használata mellett, hogy számos kedvező tulajdonsággal rendelkezik a beteg szempontjából, a rövidebb beültetési idő és a beültetéskor szükséges rövidebb röntgen átvilágítási idő a beültetést végző egészségügyi személyzet egészségét is óvja (Erath 2019, Duray 2009).

Jelentős előnye a négypólusú bal kamrai elektródának, hogy négy bal kamrai anatómiai pozíció ingerlése válik elérhetővé, a lehetséges ingerlési vektorok száma akár 16 variációból is választható. A könnyebb beültetést követően további előny, hogy az elektróda kismértékű elmozdulása, az alapbetegség progressziója, vagy legjobb esetben a szívizomzat fordított (reverz) remodellációja következtében megváltozott helyi elektromos paraméterek esetén az előbb említett vektorok közül más vektor választásával megfelelő, alacsony ingerküszöböt és a rekeszideg ingerlés elkerülését eredményező ingerlést lehet biztosítani, így elkerülve a korábban ilyenkor esetenként szükségessé váló sebészi revíziót (Vámos 2013/221).

A négypólusú elektróda további hosszú távú előnye lehet, hogy a megfelelő bal kamrai ingerlési pont kiválasztásával alacsonyabb ingerküszöb érhető el, és a beültetett telep tovább képes a reszinkronizációs terápia leadására, csökkentve a szükségessé váló telepcserék számát (Patel 2020). Mindezekén túl a bal kamrai elektróda esetében is megjelent az aktív fixáció lehetősége, ami tovább csökkentheti az elektródakimozdulások számát a jövőben (Chapman 2019).

5.3 *Törpe pacemaker (Micra)*

5.3.1 A Micra pacemaker klinikai biztonságossága és hatékonysága

A 726 beteg részvételével végzett, prospektív nem randomizált, egykarú nemzetközi klinikai vizsgálatban a Micra kapszula pacemaker beültetésén átesett betegek a beültetést követő 1 éves követési idő alatt 96%-ban mentesek voltak a súlyos szövődményektől. A pacemaker elektromos paraméterei az első 24 hónapban stabilak, és a betegek 93%-ban 1V x 0,24ms vagy ez alatti ingerküszöb mellett ingerelhetők. A pacemaker energiafelhasználását jelentősen befolyásoló ingerküszöb tartósan alacsony, sőt kissé csökkenő tendenciát is mutatott vizsgálatunk során. Ennek hátterében az új rögzítő mechanizmus, az elektromosan inaktív, de eközben pacemaker elektródát folyamatosan a szívizomzat felé nyomó rögzítő lábak is szerepet játszhatnak.

A Micra pacemaker beültetésén átesett betegek esetén 48%-kal kevesebb volt a súlyos szövődmények előfordulása a hagyományos pacemaker kezeléshez képest. Az alacsonyabb szövődmény arány hátterében elsősorban a kórházi felvételek számának és a pacemaker rendszer revíziók számának csökkenése állt. Kiemelendő, hogy a vizsgált beteganyagban nem fordult elő sem pacemaker kimozdulás, sem pacemaker fertőzés.

Az elektróda nélkül működő, teljes egészében a szívbe ültetett pacemaker kezelés előnye, hogy a hagyományos rendszerek legsérülékenyebb része, elektróda nem szükséges a pacemaker ingerléshez. További előny, hogy bőr alá ültetett pacemaker telep sem képezi részét a rendszernek, így telep körüli szövődmények, bevérzés és fertőzés sem alakulhat ki az elektróda nélküli pacemaker alkalmazása során. A hagyományos pacemaker kezelés során az elektródával összefüggő szövődmények gyakorisága 2,4-5,5%, a telepzseb körüli szövődmények aránya 0,4-4,8%; a beültetés közben előforduló légmell kockázata 0,9-2,2%, az korai fertőző kockázat 0,3-0,8%. Ezen előbb felsorolt kockázatok a Micra pacemaker esetében gyakorlatilag nem alakulhatnak ki. A Micra pacemaker esetében megfigyelt pacemaker kimozdulás (0-1%) az elektródákkal működő pacemakerekhez képest (1-2,7%) jelentősen alacsonyabb számban figyelhető meg (Wang 2018).

Az új beültetési útvonal, a femorális vénán keresztül történő bevezetés új szövődmény lehetőségeket hoz létre. Micra pacemaker beültetésnél alacsony számban ugyan (0,7%) de megfigyeltek femorális artéria álaneurizmát, valamint arterio-venozus fisztula kialakulását is. Másik jelentős különbség a Micra pacemaker kezelés során, hogy a hagyományos pacemakerekhez képest gyakrabban figyeltek meg perikardiális bevérzést, valamint beavatkozást, perikardiális punkciót vagy szívműtétet szükségessé tevő

perikardiális tamponád kialakulását (1,5%) (Vámos 2017/217). Ez a szövődmény a hagyományos pacemakerek esetén ritkábban fordul elő, és következményei is kevésbé súlyosak, mint a Micra pacemaker esetén. A néhány évig piacon levő, szintén katéteres úton a szívbe ültetett Nanostim pacemaker esetén is hasonló, 1,5% körüli előfordulású volt ez a szövődmény (Reddy 2015). A Micra piaci bevezetése mellett futó regiszter adatai alapján a tovább fejlődött beültetési protokoll - elsődlegesen a szeptális beültetés elterjedése a jobb kamracsúcsi beültetéssel szemben - jelentősen csökkentette a szívizom sérülés előfordulását, a korábbi 1,5%-ról 0,44%-ra (El-Chami 2018).

A teljesen szívbe ültetett pacemaker esetében tovább kérdés a telep kimerülése utáni lehetőségek. A Micra regiszter adatai alapján a készülék működési idejét a pacemaker ingerlés szükségességétől függően 12-15,4 év között, átlagosan 13,6 évnek becsülik. Ennek megfelelően tekintettel arra is, hogy a legelső Micra pacemaker beültetés 2013 végén történt, eddig csak nagyon kis számban fordult elő telep kimerülés miatti döntési szükséglet. Feltételezve, hogy a pacemaker testet már akár 1-2 év alatt is befedi az endokardium, és emiatt az eltávolítása várhatóan nem lehetséges (Vámos 2016/219), egyik lehetőség a pacemaker teljes kikapcsolása és új transzkatóteres vagy transzvenás pacemaker beültetése lehet. Anatómiai vizsgálatok alapján akár 3 kapszula pacemaker is el tud férni a jobb kamra üregében ami akár 30 évnyi pacemaker terápiát is biztosítani tud (Omdahl). Másik megoldás természetesen a Micra pacemaker eltávolítása, melyet változó sikerességgel végeztek a korábbiakban, akár 4 év után is sikerrel tudtak Micra pacemakert eltávolítani (Kiani). A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján mind a Micra mind a Nanostim pacemakerek esetén érdemes lehet a pacemaker eltávolítással próbálkozni, még több évvel korábban beültetett pacemakerek esetén is (Dat).

A csak jobb kamrai pacemaker ingerlést végző pacemaker továbbfejlesztése lehetővé tette a jobb pitvari kontrakció mechanikus érzékelését is, és korlátozott mértékben, de elérhetővé vált a pitvari ritmushoz kapcsolt, szinkronizált kamrai ingerlés is. A pitvari kontrakciót követő véráramlás által kiváltott rezgést képes a második generációs Micra AV készülék érzékelni, és jó mechanikus pitvarműködés és stabil szívfrekvencia esetén a kamrai ingerlés a pitvari kontrakcióhoz szinkronizálható (Chinitz). Így a teljes AV blokk esetén a véletlenszerű pitvar-kamrai időzítés helyett 90% körüli emelhető a pitvar vezérelt kamrai ütések aránya. Ezáltal azok a betegek is részesülhetnek a Micra pacemaker kezelésben, akiknek stabil, normális frekvenciatartományú sinus ritmusuk van, és a kezelendő betegség a pitvar-kamrai blokk (Steinwender 2020).

A Micra pacemaker alkalmazásával kapcsolatban számos megfigyelésre alapuló közlemény született olyan speciális betegcsoportokról, akik számára valamely ok miatt vélhetően előnyösebb az elektróda nélküli pacemaker alkalmazása a hagyományos pacemaker rendszerekkel szemben. A vérzéses és pacemaker telep körüli szövődmények alacsonyabb száma várható a műbillentyűs betegek (Garweg 2020) esetében. A súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek esetén a felső végtagi vénák megőrzése miatt lehet előnyös az elektróda nélküli pacemaker alkalmazása (Maradey 2018). A Micra pacemaker sikeres alkalmazásáról számoltak be mind nagyon idős (Barletta 2020, El-Amrani 2020) betegekben, mind gyerekekben (Jędrzejczyk-Patej 2020). Speciális, és jelenleg még vitatott alkalmazási terület az elsődlegesen fiatal- középkorú betegeket érintő kardioinhibitoros szinkope, mely esetében kardioinhibitoros és vazoinhibitoros összetevő aránya alapján kíséreljük meg eldönteni, hogy DDD pacemaker, együregű pacemaker - ez esetben Micra pacemaker felmerül – beültetés szükséges-e, vagy egyáltalán nem szükséges pacemaker beültetés (Turagam 2020, Roberts 2019). Elsősorban az Egyesült Államokban terjedt el az az eljárás, hogy a gyógyszeres kezelésre nem megfelelően reagáló gyors kamrafrekvenciát mutató pitvarfibrilláló betegek esetén egy ülésben a femorális véna behatolásból végzik el a Micra pacemaker beültetését és az AV csomó ablációt is (Yarlagadda 2018). Ez az eljárás az európai országokban elsődlegesen finanszírozási okokból nem terjedt el.

A Micra pacemaker fő alkalmazási területe - a korlátozott magyar gazdasági erőforrásokat is figyelembe véve – a pacemaker fertőzésen átesett betegek esetén szükséges ismételt pacemaker beültetés (Beurskers 2019).

Az elektróda nélküli és hagyományos pacemakerek esetén az általunk leírt különbségeket több, egy és több centrumos megfigyeléses vizsgálatban is igazolták, melyek lényege, hogy a szövődmények aránya összességében alacsonyabb az elektróda nélküli pacemaker rendszerek esetében, de számolni kell a perikardiális vérzés és tamponád előfordulásával, mely súlyos, kritikus következményekkel járhat (Cantillon 2018, Sattar 2020, Martinez-Sande 2020). Az elektróda nélküli pacemakerek esetében a fentiekben említett előnyök mellett további előnyként jelentkezhethet a betegek jobb életminősége, magasabb fizikai aktivitása és a pacemaker telep körüli fájdalom és a műtét okozta mozgáskorlátozások sokkal kisebb mértéke (Cabanac-Grandio 2020).

Az európai ritmuszavar társaság (EHRA) által 2018-ban végzett adatgyűjtés alapján az internetes kérdőívre választ adó 51 európai centrum jelentős része évi 300-500 betegnél végzett pacemaker beültetést, és a centrumok jelentős részének volt már tapasztalata

elektróda nélküli pacemakerek alkalmazásával. A Micra illetve Nanostim pacemakerek alkalmazását elsősorban a nem megfelelő finanszírozás akadályozza a válaszadók szerint. Elsősorban az idősebb, pitvarfibrilláló, korábbi, fertőzött pacemaker eltávolításán átesett, vagy más okból magas fertőzés kockázatú betegek esetén gondoltak elektróda nélküli pacemaker alkalmazására (Boveda 2018).

5.3.2 Beültetési technika és tréningprogram eredményessége

A korábban leírt beültetési módszerek kidolgozása és a szigorúan kivitelezett tréningprogram véleményünk szerint hozzájárult a Micra pacemaker sikeres és biztonságos alkalmazásához. Kiemelendő, hogy míg a készülék elektromos működése korábban ismert alapokon nyugszik, a beültetési technika teljes mértékben különbözik a hagyományos pacemaker beültetési technikától. Ennek megfelelően a beültetés egyes lépéseit részben a korábban ismert műtéti technikákra, másrészt az anatómiai és állatkísérletes modellekre alapozva kellett összeállítani. A humán beültetések elkezdését követően kezdetben a beültetés egyes lépései nagy gondossággal lettek elemezve, és a beültetést végző orvosok, valamint a készüléket kifejlesztő mérnökök közös munkájának eredménye a jelenlegi, sikeresnek tekinthető beültetési technika. Mivel a beültetési módszer kis elemszámú tesztelések alapján a tapasztalatot gyűjtő orvosok és mérnökök konszenzusos véleménye alapján, tapasztalati úton került kidolgozásra, az egyes lépések módosítása nem került statisztikai kiértékelésre.

A Micra vizsgálat alatt, az első 56 centrumban alkalmazott kétféle tréning módszer ellenben részletes összehasonlításra került. Kimutatható volt, hogy nincs különbség az egyes centrum első operátőre és további operátőrök beültetési biztonságossága és eredménye között. Kiemelendő azonban, hogy minden centrumban az első operátor részletes, laboratóriumi tréningen esett át, szimulátor, élő állat és holttest modellek alkalmazásával. Az első operátor tapasztalatát - eredményeink alapján - sikerrel adta át a centrum további orvosának, akik már csak helyi, szív modell, és szimulátor tréningen vettek részt. Az operátőrök hasonló sikerrel (99% és 100%) és hasonló beültetési paraméterekkel (műtéti idő, sugár idő, elektromos paraméterek) ültették be a Micra pacemakert, a tréning típusától függetlenül. Külön kiemelendő, hogy a 30 napos major komplikáció előfordulása, és a perikardiális folyadék fellépése nem függött a tréning típusától.

A beültetési technika kidolgozása, valamint az először alkalmazott tréningprogram, majd a továbbiakban alkalmazott két lépcsős tréningprogram segítette a Micra pacemaker

elterjedését. A korábbi években egy napos, de központi helyszínen végzett tréninget javasolt a gyártó, mely során nyugodt körülmények között történt az elméleti oktatás, valamint a műanyag, szilikon modelleken és szimulátoron végzett tréning. Ezt követően javasolták az első beültetésekre egy nagy beültetési tapasztalattal rendelkező tanácsadó orvost (proktort) meghívását, aki segíti az első beültetések elvégzését.

Az egyes országokban az új technológia bevezetése, valamint a hagyományos pacemakerekhez képest magas árszint miatt szakmai és gazdasági szempontok korlátozzák a beültetést végző centrumok és orvosok számát. A Francia Kardiológus Társaság pacemaker és elektrofiziológiai munkacsoportja által kiadott ajánlás szerint a szívsebészeti háttérrel rendelkező, legalább évi 200 pacemaker beültetést végző centrumok jöhetnek szóba feltéve, hogy várhatóan 20 Micra beültetést fognak végezni évente. Az orvosi tréninggel kapcsolatban a gyártók javaslatainak elfogadását javasolják (Defaye 2018). Az Osztrák Kardiológus Társaság javaslata szerint az egy centrumon belüli szívsebészet célszerű, de nem feltétlen szükséges, amennyiben a beültetést végző centrumnak jól szervezett kapcsolata van egy szívsebészeti centrummal. A francia javaslattal szemben azonban részletezik a beültető orvos képzését: elméleti tréninget követően egy tapasztalt centrumban történő személyes tréning javasolt, valamint ezt követően az új centrumban az első 3-5 beültetésen külső orvosi tanácsadó is legyen jelen (Steinwender 2020).

Az új technológia bevezetése, beteg kiválasztás, valamint a beavatkozást végző orvosok és csapat megfelelő tréning fontosságára hívta fel a figyelmet svájci Normandie régióban szerzett tapasztalat. Ott összesen 92 betegnél végzett el 5 kórházban 7 orvos Micra beültetést. A perioperatív szövődmények aránya 6,5%, az egy év alatt észlelt összes szövődmény aránya 9,8% (Valiton 2019), ami több mint kétszerese a Micra vizsgálatban tapasztaltnak (Duray 2017). A közlés után jelentős vita alakult ki, mely során tapasztalt beültetést végző kollegák (Clementy 2019, Garweg 2019) felvetették a technológia bevezetésével kapcsolatos oktatási, beteg kiválasztási és logisztikai kérdéseket, melyeket természetesen a svájci kollégák visszautasítottak (Burri 2019, 2019a). Ezzel együtt az eset felhívja a figyelmet arra, hogy bármilyen fejlett legyen egy egészségügyi rendszer, egy új technológia bevezetésekor nagyfokú körültekintésre van szükség mind a centrumok, az eljárást végző munkacsoportok kiválasztása mind a betegek megfelelő kiválasztása és előkészítése terén. A Micra tréning program során alkalmazott proktori rendszer alkalmanként logisztikai kihívást jelent, de biztosíthat egy magasabb minőségi szintet, amennyiben ezt a beültető munkacsoport igénybe veszi. Egy másik svájci

munkacsoport dokumentálta azt a megállapítást is, hogy a nagyobb tapasztalattal rendelkező implantőrök magasabb minőségben és alacsonyabb szövődmény arány mellett végzik el a beültetést (Haeberlin). Szakmapolitikailag mindezek alapján fontos az összetett, és új beavatkozások megfelelő, személyek és centrumok tekintetében centralizált elosztása a magas minőségű eredmény érdekében.

5.3.3 Mozgásérzékelés a szívbe ültetett készülékkel

Főbb eredmények: A teljesen szívbe ültetett Micra pacemaker nominális gyári beállítása (Vektor 1) az első vektor mérés alapján a betegek háromnegyedénél (74,5%) teszi lehetővé a megfelelő mozgásérzékelést és a hatékony VVIR pacemaker működést. Ismételt mérések alapján középtávon a Micra 3-tengelyű akcelerométerének alapbeállítás (Vektor 1) szerinti, rutinszerű használata a betegek közel kétharmadánál (64,7%) biztosíthatja a megfelelő mozgásérzékelést és a hatékony VVIR pacemaker működést. Ugyanakkor az első vektorteszt eredménye alapján a 3-tengelyű akcelerométer megfelelően megválasztott aktivitási-vektora a betegek nagy többségénél (80%) jó frekvenciaválasz funkciót eredményezhet közép távon.

A hagyományos pacemakerek gyorsulásmérőjét tartalmazó telepet a betegek többségénél hasonló pozícióban, a kulcscsont alatti régióban a szubkután szövetek között rögzítjük és a szenzor csupán egy dimenzióban méri a gyorsulást. Ez a korábbi vizsgálatok alapján megfelelő frekvenciaválaszt eredményez (Mulpuru 2017), Ezzel szemben a szív jobb kamrájába beültetett Micra pacemaker helyzete egyénenként változó, de emellett a szenzor három különböző tengelyen is képes akcelerációt mérni. A megfelelő frekvenciaválasz funkcióhoz szükséges adekvát minőségű vektor emiatt egyéni, azonban aktuálisan a Micra készülékekben nem teljesen automatizált az akcelerométer programozása, a vektorok kiválasztása és beállítása csak manuálisan történhet.

Vizsgálatunk az első olyan tanulmány, melyben a Micra pacemaker új, 3-tengelyű aktivitás-szenzorának működését és hatékonyságát szisztematikusan elemeztük rövid- és középtávon. Az első vektorteszt alapján a betegek akár több, mint 25%-nál hatékonyabbá válhat a vezeték nélküli pacemakerterápia. A Vektor 1 és a Vektor 3, azaz a készülék két radiális irányú tengelye irányában történő érzékelése jobb eredményeket mutatott, a szenzor hosszanti irányú tengelyén (Vektor 2) történő érzékeléshez képest. A gyári alapbeállítást (Vektor 1) a VVIR módba programozott Micra-s betegeink al csoportjában csak a betegink 46,7%-nál hagytuk változatlanul az első vektorteszt alapján. Az ismételt vektortesztek a beültetést követő 1-3 hónapban egyértelműen hasznosnak bizonyultak és

hozzájárultak a megfelelő klinikai döntéshozatalhoz, azonban 3 hónapon túli utánkövetés során a vektorok minőségében érdemi változást már nem tapasztaltunk.

A Micra nemzetközi regiszter és a Micra klinikai vizsgálat adatai szerint a betegek közel kétharmadánál (62,6%) a lassú kamrafrekvenciával járó permanens pitvarfibrilláció a pacemaker indikációja. Ezen betegek jelentős részénél a kronotróp válasz nem megfelelő, ezért a hatékony VVIR pacemaker működés különösen fontos. A vizsgálatunk eredményei alapján, a gyári beállításon (Vektor 1) hagyott Micra pacemaker a betegek egynegyedénél már a hazabocsájtáskor nem biztosít megfelelő frekvenciaválasz funkciót, mely középtávon akár a betegek egyharmadát is érintheti. Összességében megállapítható, hogy az aktivitási-vektorok tesztelése előnyös lehet a VVIR pacemaker ingerlési módot igénylő betegek esetén. Eredményeink alapján 3 hónapot követően már nem változott érdemben a vektorok mozgást érzékelő minősége, ami arra utalhat, hogy a beültetett készülék pozíciója és mozgása ezt követően stabil marad.

6 Következtetések, új megállapítások

- 1., Elsőként igazoltuk, hogy az általunk korábban leírt, elektródaszétválással járó elektródahiba döntő részt a trikuszipidális billentyű magasságában alakul ki, és adatbázisunkban ez az elektródasérülés az összes elektródahiba ötödéért felelős.
- 2., Kimutattuk, hogy a trikuszipidális billentyű területén kialakuló elektródahiba nem függ a megszokott kockázati faktoroktól, és az elektróda jobb kamrán belüli pozíciójától sem. Kimutattuk, hogy az új típusú elektródahiba időben jóval később jelentkezik, mint a többi ismételt műtétet igénylő elektródahiba.
- 3., Elsőként közöltük, hogy a három elektródás, kardiális reszinkronizációs defibrillátor készülékek esetében az ismételt műtétet igénylő komplikációk magasabb számban, évi akár 12%-ban is előfordulnak az egy és két elektródás ICD készülékek esetén tapasztalt 4,1-4,9% arányhoz képest. A gyakoribb komplikáció előfordulása döntő részben az elektródákkal, elsődlegesen a bal kamrai elektródával összefüggő szövődeményekkel függ össze.
- 4., Nemzetközi multicentrikus megfigyeléses vizsgálatban elsőként igazoltuk, hogy a Micra törpe pacemaker biztonságosan és hatékonyan alkalmazható. A történelmi kontroll betegcsoporthoz képest a Micra pacemaker alkalmazásával a szövődemények fele olyan gyakran jelentkeztek. Ennek hátterében elsősorban az elektróda kimozdulás miatti ismételt sebészi beavatkozások számának jelentős csökkenése áll.
- 5., Folyamatos nemzetközi együttműködés során kidolgoztuk és leírtuk a Micra pacemaker beültetési technikáját és a beültetés kapcsán alkalmazandó gyógyszeres kezelést.
- 6., Igazoltuk, hogy a Micra vizsgálatban megfelelően tervezett tréningprogram esetén a külső helyszínen és a kórházban történő további tréning hasonló biztonságossággal alkalmazható új beültető orvosok képzése esetén.
- 7., Igazoltuk, hogy a teljes egészében szívbe ültetett Micra pacemaker is képes a beteg mozgásának érzékelésére és az ingerlési szívfrekvencia megemelésére (VVIR mód).
- 8., Kimutattuk, hogy a mozgásérzékelést végző akcelerométer egyes vektorai különbözőképpen érzékelik a beteg testhelyzetét és mozgását.
- 9., Megfigyeltük, hogy a mozgásérzékelés minősége a beültetést követő 3 hónapon belül kismértékben módosul, ezt követően klinikailag jelentős további változást nem észleltünk.

7 Eredményeink hatása a klinikai gyakorlatra és az eszközök fejlődésére

1., Az általunk elsőként közölt új típusú, elektródaszétválással járó elektródahiba gyakoriságának, és klinikai megjelenésének leírásával felhívtuk a figyelmet az elektródaszétválás okozta szövödmények korai észlelésének fontosságára. Az általunk megfigyelt és közölt jelenségek alapján hozzájárultunk a defibrillátor elektróda szerkezeti felépítésének további fejlesztéséhez. Hozzájárultunk ahhoz, hogy a magasabb sérülékenységet mutató elektródát a gyártó kivezesse a forgalomból és egy modernebb elektródát biztosítson e betegellátás részére.

2., Felhívtuk a figyelmet arra, hogy az egy és két elektródás ICD készülékekhez képest a három elektródás, bal kamrát ingerlő, szinusz koronáriusz elektróda beültetést is szükségessé tevő CRT-ICD készülékek esetén az ismételt műtétet szükségessé tevő szövödmények jelentős része az elektródákkal, elsősorban a bal kamrai elektródával van összefüggésben. Jelen munkát követően multicentrikus vizsgálatban részt vettünk új típusú, négy pólusú elektróda klinikai vizsgálatában. Ezen eredményeket is felhasználva a bal kamrai ingerlést manapság már leggyakrabban négy pólusú bal kamrai elektródával végezzük. Több klinikai és gyártói kutatócsoport munkásságának köszönhetően az általunk korábban észlelt szövödmény gyakoriság mára jelentősen csökkent.

3., A teljes egészében a szívbe ültetett Micra pacemaker klinikai alkalmazása, a beültetési módszerek majd a beültetést végző orvosok képzésének kidolgozásában a Micra klinikai vizsgálat irányító bizottsági tagjaként jelentős szerepet kaptam. A legelőször 2013-ban alkalmazott Micra pacemaker mára már több mint 100 000 beteg esetében került beültetésre. A Micra pacemaker további széles körű elterjedése várható, ami egyrészt az első, csak kamrai ingerlésre képes modell alkalmazása során észlelt biztonságosságnak köszönhető. A 2020. év közepétől kezdve ezen túl elérhetővé vált a pitvar- kamrai szinkroniát is nagy százalékban visszaállító VDD pacemaker modell is. Ez utóbbi alkalmazásával kapcsolatban még széles körű kutatások folynak. A teljesen szívbe ültethető pacemaker technológiát várhatóan a szubkután defibrillátor technológiával is össze fogják kapcsolni, így a két új technológia alacsony fertőzés és elektróda szövödmény arányát lehet a későbbiekben ötvözni. Összességében az elektróda nélküli pacemaker technológia lesz várhatóan a következő évtizedekben a legelterjedtebb pacemaker ingerlési módszer.

8 Irodalomjegyzék

1. Abbott (2016)
<https://www.cardiovascular.abbott/content/dam/bss/divisionalsites/cv/pdf/reports/BatteryMalfunction-NanostimLCP-Doctor-Letter-28Oct2016.pdf>, letöltve 2021.05.02.
2. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J. (2002) Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 346: 1845-1853.
3. Albertsen AE, Nielsen JC, Pedersen AK, Hansen PS, Jensen HK, Mortensen PT: Left ventricular lead performance in cardiac resynchronization therapy: impact of lead localization and complications. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28:483-8.
4. Alter P, Waldhans S, Plachta E, Moosdorf R, Grimm W.: Complications of implantable cardioverter defibrillator therapy in 440 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005; 28:926-32
5. Arias MA, Pachon M, Puchol A, Jimenez-Lopez J, Rodriguez-Padial L. (2012) Acute and mid-term outcomes of transvenous implant of a new left ventricular quadripolar lead versus bipolar leads for cardiac resynchronization therapy: results from a single-center prospective database. *Cardiol J*, 19: 470-478.
6. Arnold W, Kereiakes JG, Bahr G, Saenger EL, Spickler JW. (1973). Radiation dose to various organ sites in a tissue-equivalent human phantom resulting from implantation of a promethium 147 (Pm 147) intracardiac nuclear pacemaker. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 118:768-76.
7. Atti V, Turagam MK, Garg J, Alratroot A, Abela GS, Rayamajhi S, Lakkireddy D. (2020) Efficacy and safety of figure-of-eight suture versus manual pressure for venous access closure: a systematic review and meta-analysis *J Interv Card Electrophysiol*. 57:379-385.
8. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Huth C, Schondube F, Wolfhard U, Bocker D, Krahnefeld O, Kirkels H. (2002) Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol*, 39: 2026-2033.
9. Azizi M, Castel MA, Behrens S, Rödiger W, Nägele H: Experience with coronary sinus lead implantations for cardiac resynchronization therapy in 244 patients. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2006; 17:13-8.
10. Bakker PF, Meijburg HW, de Vries JW, Mower MM, Thomas AC, Hull ML, Robles De Medina EO, Bredee JJ. (2000) Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J Interv Card Electrophysiol*, 4: 395-404.
11. Balázs T, Merkely B, Bognár E, Geller L, Szilágyi S, Dobranszky J, Zima E. (2013) Methods for examination an explanted coronary sinus lead stabilized with a coronary stent. *Pacing Clin Electrophysiol*.36(2):e27-30.
12. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, Campana C, Perini G, Deorsola A, Masotti G, Tavazzi L, Maggioni AP. (2002) Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J*, 143: 398-405.

13. Barletta V, Zucchelli G, Parollo M, Giannotti Santoro M, Tolve S, Di Cori A, Segreti L, De Lucia R, Bongiorno MG. (2020) Leadless pacing in the elderly: never too old for something new. *Monaldi Arch Chest Dis*. 90(4).
14. Beck H, Curtis AB. (2016) Right Ventricular Versus Biventricular Pacing for Heart Failure and Atrioventricular Block. *Curr Heart Fail Rep*, 13: 230-236.
15. Behar JM, Bostock J, Zhu Li AP, Chin HM, Jubb S, Lent E, Gamble J, Foley PW, Betts TR, Rinaldi CA, Herring N. (2015) Cardiac Resynchronization Therapy Delivered Via a Multipolar Left Ventricular Lead is Associated with Reduced Mortality and Elimination of Phrenic Nerve Stimulation: Long-Term Follow-Up from a Multicenter Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 26: 540-546.
16. Behar JM, Chin HM, Fearn S, Ormerod JO, Gamble J, Foley PW, Bostock J, Claridge S, Jackson T, Sohal M, Antoniadis AP, Razavi R, Betts TR, Herring N, Rinaldi CA. (2017) Cost-Effectiveness Analysis of Quadripolar Versus Bipolar Left Ventricular Leads for Cardiac Resynchronization Defibrillator Therapy in a Large, Multicenter UK Registry. *JACC Clin Electrophysiol*, 3: 107-116.
17. Bencardino G, Di Monaco A, Russo E, Colizzi C, Perna F, Pelargonio G, Narducci ML, Gabrielli FA, Lanza GA, Rebuzzi AG, Crea F. (2016) Outcome of Patients Treated by Cardiac Resynchronization Therapy Using a Quadripolar Left Ventricular Lead. *Circ J*, 80: 613-618.
18. Benz AP, Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. (2019) Cephalic vs. subclavian lead implantation in cardiac implantable electronic devices: a systematic review and meta-analysis. *Europace*, 21: 121-129.
19. Bernstein AD, Daubert JC, Fletcher RD, Hayes DL, Lüderitz B, Reynolds DW, Schoenfeld MH, Sutton R. The revised NASPE/BPEG generic code for antibradycardia, adaptive-rate, and multisite pacing. North American Society of Pacing and Electrophysiology/British Pacing and Electrophysiology Group. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002 Feb;25(2):260-4.
20. Beurskens NEG, Tjong FVY, Dasselaar KJ, Kuijt WJ, Wilde AAM, Knops RE. (2019) Leadless pacemaker implantation after explantation of infected conventional pacemaker systems: A viable solution? *Heart Rhythm*. 16:66-71.
21. Blendea D, Singh JP. (2011) Lead positioning strategies to enhance response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Fail Rev*, 16: 291-303.
22. Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, Burri H, Nielsen JC, Bongiorno MG, Poole J, Boriani G, Costa R, Deharo JC, Epstein LM, Sághy L, Snygg-Martin U, Starck C, Tascini C, Strathmore N. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID), and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) (2020) *Eur Heart J*. 41:2012-2032
23. Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, Burri H, Nielsen JC, Bongiorno MG, Poole J, Boriani G, Costa R, Deharo JC, Epstein LM, Sághy L, Snygg-Martin U, Starck C, Tascini C, Strathmore N; ESC Scientific Document Group. (2020) European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart

- Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Europace*;22:515-549.
24. Bogale N, Witte K, Priori S, Cleland J, Auricchio A, Gadler F, Gitt A, Limbourg T, Linde C, Dickstein K. (2011) The European Cardiac Resynchronization Therapy Survey: comparison of outcomes between de novo cardiac resynchronization therapy implantations and upgrades. *Eur J Heart Fail*, 13: 974-983.
 25. Bogyi P, Vamos M, Bari Zs, Polgar B, Muk B, Nyolczas N, Kiss RG, Duray GZ (2019) Association of Remote Monitoring With Survival in Heart Failure Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy: Retrospective Observational Study. *J Med Internet Res* 21:e14142
 26. Böhm A, Pinter A, Duray G, Lehoczy D, Dudas G, Tomcsanyi I, Preda I. (2001) Complications due to abandoned noninfected pacemaker leads. *Pacing Clin Electrophysiol*; 24:1721-4.
 27. Böhm A, Pinter A, Duray G, Lehoczy D, Dudas G, Tomcsanyi I, Preda I. (2001) Complications due to abandoned noninfected pacemaker leads. *Pacing Clin Electrophysiol*; 24:1721-4.
 28. Bonner M, Eggen M, Depalo J, Sheldon T, Williams E. (2013) Assessment of leadless pacemaker performance. *Eur Heart J*;34:Suppl_1, 1918 doi:10.1093/eurheartj/ehs308.1918.
 29. Bonner M, Eggen M, Haddad T, Sheldon T, Williams E (2015) Early Performance and Safety of the Micra Transcatheter Pacemaker in Pigs. *Pacing Clin Electrophysiol*. 38:1248-59
 30. Bonner MD, Eggen M, Hilpisch K, Sheldon TJ, Williams E. (2014) Performance of the Medtronic Micra Transcatheter Pacemaker in a GLP study. *Heart Rhythm* 2014;11:S19.
 31. Boriani G, Connors S, Kalarus Z, Lemke B, Mullens W, Osca Asensi J, Raatikainen P, Gazzola C, Farazi TG, Leclercq C. (2016) Cardiac Resynchronization Therapy With a Quadripolar Electrode Lead Decreases Complications at 6 Months: Results of the MORE-CRT Randomized Trial. *JACC Clin Electrophysiol*, 2: 212-220.
 32. Borne RT, Masoudi FA, Curtis JP, Zipse MM, Sandhu A, Hsu JC, Peterson PN. (2021). Use and Outcomes of Dual Chamber or Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillators Among Older Patients Requiring Ventricular Pacing in the National Cardiovascular Data Registry Implantable Cardioverter Defibrillator Registry *JAMA Netw Open*. 2021 Jan 4;4(1):e2035470
 33. Boveda S, Lenarczyk R, Haugaa KH, Iliodromitis K, Finlay M, Lane D, Prinzen FW, Dagres N. (2018) Use of leadless pacemakers in Europe: results of the European Heart Rhythm Association survey. *20:555-559*.
 34. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, Kass DA, Powe NR. (2003) Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*, 289: 730-740.
 35. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax

- JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bönsch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerestrang S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendera M, Van Gelder IC, Wilson CM. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34(29):2281-329.
36. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, Luzi M, Tolosana JM, Navazio A, Menozzi C. (2011) Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J*, 32: 2420-2429.
 37. 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. (2004) Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, 350: 2140-2150.
 38. Bulava A, Lukl J: Single-centre experience with coronary sinus lead stability and long-term pacing parameters. *Europace* 2007; 9:523-7.
 39. Burri H, Valiton V. (2019) Leadless pacing using the transcatheter pacing system (Micra TPS) in the real world: initial Swiss experience from the Romandie region-Authors' reply. *Europace*. 21:357.
 40. Burri H, Valiton V. (2019a) Leadless pacemakers: learning from experience-Authors' reply. *Europace*. 21:356.
 41. Cabanas-Grandío P, García Campo E, Bisbal F, García-Seara J, Pachón M, Juan-Salvadores P, Paredes E, Molinero A, Martínez-Sande JL, Arias MÁ, Íñiguez Romo A. (2020) Quality of life of patients undergoing conventional vs leadless pacemaker implantation: A multicenter observational study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 31:330-336.
 42. Cantillon DJ, Dukkipati SR, Ip JH, Exner DV, Niazi IK, Banker RS, Rashtian M, Plunkitt K, Tomassoni GF, Nabutovsky Y, Davis KJ, Reddy VY.(2018) Comparative study of acute and mid-term complications with leadless and transvenous cardiac pacemakers. *Heart Rhythm*. 15:1023-1030.
 43. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC. (2001) Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*, 344: 873-880.
 44. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L, Mundler O, Daubert JC, Mugica J. (1994) Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 17: 1974-1979.
 45. Chapman M, Bates MGD, Behar JM, Williams I, Dewhurst M, Monkhouse C, Hayward C, Muthumala A, Chow A, Linker NJ, Thornley AR, Turley AJ. (2009) A Novel Quadripolar Active Fixation Left-Ventricular Pacing Lead for Cardiac Resynchronization Therapy: Initial United Kingdom Experience *JACC Clin Electrophysiol*. 2019 Sep;5(9):1028-1035.

46. Chardack WM, Gage AA, Greatbatch W. A transistorized, self-contained, implantable pacemaker for the long-term correction of complete heart block. *Surgery*.1960; 48:643–654.
47. Chinitz L, Ritter P, Khelae SK, Iacopino S, Garweg C, Grazia-Bongiorni M, Neuzil P, Johansen JB, Mont L, Gonzalez E, Sagi V, Duray GZ, Clementy N, Sheldon T, Splett V, Stromberg K, Wood N, Steinwender C. (2018) Accelerometer-based atrioventricular synchronous pacing with a ventricular leadless pacemaker: Results from the Micra atrioventricular feasibility studies. *Heart Rhythm*. 15:1363-1371.
48. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang AS. (2013) 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*, 34: 3547-3556.
49. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. (2005) The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*, 352: 1539-1549.
50. Clemens M, Ságghy L, Duray G. (2014) Pacemaker-implantációk, szív-elektrofiziológiai vizsgálatok és katéterablációk számának alakulása hazánkban 2011–2013-ban. *Card Hung* 2014; 44: 149–154.
51. Clementy N. (2019) Leadless pacemakers: learning from experience. *Europace*. 21:356.
52. Cronin EM, Ingelmo CP, Rickard J, Wazni OM, Martin DO, Wilkoff BL, Baranowski B. (2013). Active fixation mechanism complicates coronary sinus lead extraction and limits subsequent reimplantation targets *J Interv Card Electrophysiol*
53. Cronin EM. (2017) Coronary Venous Lead Extraction. *J Innov Card Rhythm Manag*. 8(6):2758-2764.
54. Curtis AB, Worley SJ, Chung ES, Li P, Christman SA, St John Sutton M. (2016) Improvement in Clinical Outcomes With Biventricular Versus Right Ventricular Pacing: The BLOCK HF Study. *J Am Coll Cardiol*, 67: 2148-2157.
55. Dar T, Akella K, Murtaza G, Sharma S, Afzal MR, Gopinathannair R, Augostini R, Hummel J, Lakkireddy D. (2020) Comparison of the safety and efficacy of Nanostim and Micra transcatheter leadless pacemaker (LP) extractions: a multicenter experience. *J Interv Card Electrophysiol*. 57:133-140.
56. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Torok T, Linde C. (2009) Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol*, 54: 1837-1846.
57. De Cock CC, Jessurun ER, Allaart CA, Visser CA: Repetitive intraoperative dislocation during transvenous left ventricular lead implantation: Usefulness of the retained guidewire technique. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27:1589-93.
58. Defaye P, Klug D, Anselme F, Gras D, Hermida JS, Piot O, Alonso C, Fauchier L, Gandjbakhch E, Marijon E, Maury P, Taieb J, Boveda S, Sadoul N; French Working Group on Cardiac Pacing and Electrophysiology. (2018) Recommendations for the implantation of leadless pacemakers from the French Working Group on Cardiac Pacing and Electrophysiology of the French Society of Cardiology. *Arch Cardiovasc Dis*. 111:53-58.

59. Dickstein K, Normand C, Auricchio A, Bogale N, Cleland JG, Gitt AK, Stellbrink C, Anker SD, Filippatos G, Gasparini M, Hindricks G, Blomstrom Lundqvist C, Ponikowski P, Ruschitzka F, Botto GL, Bulava A, Duray G, Israel C, Leclercq C, Margitfalvi P, Cano O, Plummer C, Sarigul NU, Sterlinski M, Linde C. (2018) CRT Survey II: a European Society of Cardiology survey of cardiac resynchronisation therapy in 11 088 patients-who is doing what to whom and how? *Eur J Heart Fail*, 20: 1039-1051.
60. Domokos D, Szabo A, Banhegyi G, Polgar B, Bari Z, Bogyi P, Marczell I, Papp L, Kiss RG, Duray GZ, Merkely B, Hizoh I. (2020). Needle aspiration for treating iatrogenic pneumothorax after cardiac electronic device implantation: a pilot study. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. J Interv Card Electrophysiol.* 2020;57:295-301
61. Duray G, Israel CW, Hohnloser SH. (2006) Recent primary prevention implantable cardioverter defibrillator trials *Curr Opin Cardiol.* 2006;21(1):15-9
62. Duray G, Richter S, Manegold J, Israel CW, Grönefeld G, Hohnloser SH. (2005) Efficacy and safety of ICD therapy in a population of elderly patients treated with optimal background medication *J Interv Card Electrophysiol.* 2005;14:169-73.
63. Duray GZ, Hohnloser SH, Israel CW. (2008) Coronary sinus side branches for cardiac resynchronization therapy: prospective evaluation of availability, implant success, and procedural determinants. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 19: 489-494.
64. Duray GZ, Hohnloser SH. (2009) Fighting with the invisible: radiation exposure in cardiac resynchronization therapy. *Europace*, 11: 1575-1576.
65. Duray GZ, Hohnloser SH. (2010) Defibrillation testing: the need for a definitive trial *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010 Feb;21(2):183-5.
66. Duray GZ, Israel CW, Pajitnev D, Hohnloser SH. (2008b) Upgrading to biventricular pacing/defibrillation systems in right ventricular paced congestive heart failure patients: prospective assessment of procedural parameters and response rate. *Europace*, 10: 48-52.
67. Duray GZ, Israel CW, Schmitt J, Hohnloser SH. (2008) Implantable cardioverter-defibrillator lead disintegration at the level of the tricuspid valve. *Heart Rhythm.* 5:1224-5
68. Duray GZ, Schmitt J, Cicek-Hartvig S, Hohnloser SH, Israel CW. (2009) Complications leading to surgical revision in implantable cardioverter defibrillator patients: comparison of patients with single-chamber, dual-chamber, and biventricular devices. *Europace*, 11: 297-302.
69. Duray GZ, Szabó A, Kósa É, Vámos M. (2012) Bal kamrai ingerlés lehetőségei a cardialis reszinkronizációs kezelés során. *Orvosképzés* 87: 97-101.
70. Duray, G. (2019) Implantálható kardioverter defibrillátorok a gyakorlatban. *Orvostovábbképző Szemle* 26: 12-20.
71. Duray, GZ, Schmitt, J, Richter, S, Israel, CW, Hohnloser, SH (2009) Arrhythmic death in implantable cardioverter defibrillator patients: a long-term study over a 10 year implantation period. *Europace* 11:1462-1468.
72. Duru F, Cho Y, Wilkoff BL, Cole CR, Adler S, Jensen DN, Strobel U, Radicke D, Candinas R. (2002) Rate responsive pacing using transthoracic impedance minute ventilation sensors: a multicenter study on calibration stability. *Pacing Clin Electrophysiol.* 25:1679-84.
73. Echt DS, Cowan MW, Riley RE, Briskin AF (2006) Feasibility and safety of a novel technology for pacing without leads *Heart Rhythm*, 3:1202-1206

74. Eckstein J, Koller MT, Zabel M, Kalusche D, Schaer BA, Osswald S, Sticherling C (2008) Necessity for surgical revision of defibrillator leads implanted long-term: causes and management. *Circulation*;117:2727.
75. Eggen MD, Grubac V, Bonner MD. Design and evaluation of a novel fixation mechanism for a transcatheter pacemaker. (2015) *IEEE Trans Biomed Eng* 62:2316-23
76. EggenMD, BonnerMD, Sheldon TJ, Williams ER, Iaizzo PA. (2013) Implantation of a leadless pacemaker within reanimated human hearts using direct visualization. Presented at HRS 2013 (PO03-08).
77. El Amrani A, Campos B, Alonso-Martín C, Guerra-Ramos JM, Rodríguez-Font E, Moreno-Weidmann Z, Alcalde-Rodríguez Ó, Méndez-Zurita FJ, Santaló M, Espinosa-Viamonte H, Viñolas X. (2020) Performance of the Micra cardiac pacemaker in nonagenarians. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 73:307-312.
78. El-Chami M, Kowal RC, Soejima K, Ritter P, Duray GZ, Neuzil P, Mont L, Kypta A, Sagi V, Hudnall JH, Stromberg K, Reynolds D: (2017) Impact of operator experience and training strategy on procedural outcomes with leadless pacing: Insights from the Micra Transcatheter Pacing Study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 40:834-842.
79. El-Chami MF, Al-Samadi F, Clementy N, Garweg C, Martinez-Sande JL, Piccini JP, Iacopino S, Lloyd M, Viñolas Prat X, Jacobsen MD, Ritter P, Johansen JB, Tondo C, Liu F, Fagan DH, Eakley AK, Roberts PR. (2018) Updated performance of the Micra transcatheter pacemaker in the real-world setting: A comparison to the investigational study and a transvenous historical control. *Heart Rhythm*. 15:1800-1807.
80. El-Chami MF, Roberts PR, Kypta A, Omdahl P, Bonner MD, Kowal RC, Duray GZ. How to Implant a Leadless Pacemaker With a Tine-Based Fixation.(2016) *J Cardiovasc Electrophysiol*. 27:1495-1501.
81. Elmouchi DA, Rosema S, Vanoosterhout SM, Khan M, Davis AT, Gauri AJ, Finta B, Woelfel AK, Chalfoun NT. (2014) Cardiac Perforation and Lead Dislodgement after Implantation of a MR-Conditional Pacing Lead: A Single-Center Experience. *Pacing Clin Electrophysiol*;37:4-10.
82. Elmqvist R, Senning Å. Implantable pacemaker for the heart. In: Smyth CN, ed. *Medical Electronics: Proceedings of the Second International Conference on Medical Electronics*, Paris, 24–27 June 1959. London, UK: Iliffe & Sons; 1960:253–254. Abstract.
83. Epstein AE, Baker JH 2nd, Beau SL, Deering TF, Greenberg SM, Goldman DS: (2009). Performance of the St. Jude Medical Riata leads. *Heart Rhythm* 6:204-209.
84. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes NA 3rd, Ferguson TB Jr, Hammill SC, Karasik PE, Link MS, Marine JE, Schoenfeld MH, Shanker AJ, Silka MJ, Stevenson LW, Stevenson WG, Varosy PD; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Heart Rhythm Society. (2012) 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 61:e6-75.

85. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAMIII, Freedman RA, Gettes LS, et al. (2008) ACC/AHA/HRS2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices). *Circulation*, 117:2820-2840.
86. Erath, Julia W., Vamos, Mate, Domokos, Dominika, Benz, Alexander P., Bari, Zsolt, Bogyi, Peter, Duray, Gabor Z., Hohnloser, Stefan H. (2019) Effects of implantation of quadripolar left ventricular leads on CRT response *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 55:1 73-81.
87. Erkapic, D, Duray, GZ, Bauernfeind, T, De Rosa, S, Hohnloser, SH. (2011) Insulation defects of thin high-voltage ICD leads: an underestimated problem? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 22:1018-22
88. Ezekowitz JA, Rowe BH, Dryden DM, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, McAlister FA. Systematic review: implantable cardioverter defibrillators for adults with left ventricular systolic dysfunction. *Ann Intern Med.* 2007; 147:251-62.
89. FDA 2008 <https://www.fdanews.com/articles/103198-durata-defibrillation-lead-approved-in-u-s-europe> 2021.04.02.
90. FDA 2011a: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRES/res.cfm?id=105844#3> 2021.04.02.
91. FDA 2011b: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRES/res.cfm?id=105847>. 2021.04.02.
92. Földesi Cs (2017). Implantálható aritmia detekciós és terápiás eszközök műtétei Magyarországon 2014–2016 között. *Card Hung* 47: 250–257
93. Forleo GB, Mantica M, Di Biase L, Panattoni G, Della Rocca DG, Papavasileiou LP, Santamaria M, Santangeli P, Avella A, Sergi D, Santini L, Tondo C, Natale A, Romeo F. (2012) Clinical and procedural outcome of patients implanted with a quadripolar left ventricular lead: early results of a prospective multicenter study. *Heart Rhythm*, 9: 1822-1828.
94. Furman S, Robinson G. (1958) The use of an intracardiac pacemaker in the correction of total heart block *Surg Forum* 9:245-8.
95. Furman S, Robinson G. Use of an intracardiac pacemaker in the correction of total heart block. *Surg Forum*.1958; 9:245–248.
96. Furman S. Controversies in cardiac pacing. *Cardiovasc Clin.*1977; 1:301–317
97. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. (2014) Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. *Eur J Heart Fail*, 16: 1199-1205.
98. Gamble JHP, Herring N, Ginks MR, Rajappan K, Bashir Y, Betts TR. (2018) Endocardial left ventricular pacing across the interventricular septum for cardiac resynchronization therapy: Clinical results of a pilot study *Heart Rhythm.* 15:1017-1022.
99. Garweg C, Vandenberk B, Foulon S, Poels P, Haemers P, Ector J, Willems R. (2020) Leadless pacemaker for patients following cardiac valve intervention *Arch Cardiovasc Dis.* 113:772-779.

100. Garweg C, Willems R. (2019) Leadless pacing using the transcatheter pacing system (Micra TPS) in the real world: initial Swiss experience from the Romandie region. *Europace*. 21:356-357.
101. Gellér L, Salló Z, Molnár L, Tahin T, Özcan EE, Kutyifa V, Osztheimer I, Szilágyi S, Szegedi N, Ábrahám P, Apor A, Nagy KV, Kosztin A, Becker D, Herczeg S, Zima E, Merkely B. (2019) Long-term single-centre large volume experience with transseptal endocardial left ventricular lead implantation. *Europace*, 21(8):1237-1245.
102. Gellér L, Szilágyi S, Zima E, Molnár L, Széplaki G, Végh EM, Osztheimer I, Merkely B. (2011) Long-term experience with coronary sinus side branch stenting to stabilize left ventricular electrode position. *Heart Rhythm*, 8: 845-850.
103. Gerontitis D, Diab I, Chow AWC, Hunter RJ, Leyva F, Turley AJ, Williams I, Ullah W. (2020) UK multicenter retrospective comparison of novel active versus conventional passive fixation coronary sinus leads *J Cardiovasc Electrophysiol*. 31(11):2948-2953.
104. Gold MR, Higgins S, Daoud E, Li D, Schwartz M, Zhang Y, Giudici M. Complications of implantable cardioverter defibrillators: single chamber vs. dual chamber vs. cardiac resynchronization devices. *Europace Supplements* 2006; 8:Supplement 1:104/6.
105. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NA, 3rd, 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. (2014) Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med*, 370: 1694-1701.
106. Goto H, Sugiura T, Harada Y, Kazui T. (1999) Feasibility of using the automatic generating system for quartz watches as a leadless pacemaker power source *Med Biol Eng Comput*. 37:377-380
107. Gwag HB, Hwang JK, Park KM, Park SJ, On YK, Kim JS. (2017). The Incidence of Riata Defibrillator Lead Failure: a Single-Center Experience *J Korean Med Sci*. 32:1610-1615.
108. Hadjis A, Proietti R, Essebag V. (2017) Implantation of cardiac resynchronization therapy devices using three leads by cephalic vein dissection approach. *Europace*, 19: 1514-1520.
109. Haeberlin A, Kozhuharov N, Knecht S, Tanner H, Schaer B, Noti F, Osswald S, Servatius H, Baldinger S, Seiler J, Lam A, Mosher L, Sticherling C, Roten L, Kühne M, Reichlin T. (2020) Leadless pacemaker implantation quality: importance of the operator's experience. *Europace*. 22:939-946.
110. Hauser, RG, Hayes DL (2009): Increasing hazard of sprint fidelis implantable cardioverter-defibrillator lead failure. *Heart Rhythm* 2009; 6:605-610.
111. Healey JS, Hohnloser SH, Glikson M, Neuzner J, Mabo P, Vinolas X, Kautzner J, O'Hara G, VanErven L, Gadler F, Pogue J, Appl U, Gilkerson J, Pochet T, Stein KM, Merkely B, Chrolavicius S, Meeks B, Foldesi C, Thibault B, Connolly SJ; Shockless IMPLant Evaluation [SIMPLE] investigators. (2015) Cardioverter defibrillator implantation without induction of ventricular fibrillation: a single-blind, non-inferiority, randomised controlled trial (SIMPLE) *Lancet*. 2015 Feb 28;385(9970):785-91.
112. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Yong PG. (2003) Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with

- intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*, 42: 1454-1459.
113. Holzmeister J, Leclercq C. (2011) Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronisation therapy. *Lancet*, 378: 722-730
 114. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. (2005) American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society: ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*.; 112:e154-235.
 115. Jackson KP, Faerestrand S, Philippon F, Yee R, Kong MH, Kloppe A, Bongiorno MG, Lee SF, Canby RC, Pouliot E, van Ginneken MME, Crossley GH. (2020). Performance of a novel active fixation quadripolar left ventricular lead for cardiac resynchronization therapy: Attain Stability Quad Clinical Study results. *J Cardiovasc Electrophysiol* 31(5):1147-1154
 116. Jędrzejczyk-Patej E, Woźniak A, Litwin L, Skiba-Zdrzałek A, Mazurek M, Lenarczyk R, Kalarus Z, Kowalski O. (2020) Successful implantation of leadless pacemakers in children: a case series. *Eur Heart J Case Rep*. 4:1-6.
 117. Johansen JB, Jørgensen OD, Møller M, Arnsbo P, Mortensen PT, Nielsen JC. (2011). Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients. *Eur Heart J*. 32:991-8.
 118. Kassai I, Mihalcz A, Foldesi C, Kardos A, Szili-Torok T. (2009) A novel approach for endocardial resynchronization therapy: initial experience with transapical implantation of the left ventricular lead *Heart Surg Forum*. 2009 Jun;12(3):E137-40
 119. Kassai I, Pozzoli A, Friedrich O, Kis Z, Szili-Torok T, Lapenna E, Benussi S, Alfieri O. (2017) Transapical approach to optimize left ventricular resynchronization in patients with dilated cardiomyopathy. *Multimed Man Cardiothorac Surg* . 2017 Jan 16;2017. doi: 10.1510/mmcts.2016.016.
 120. Kaszala K, Huizar JF, Ellenbogen KA. (2011). Implantable cardioverter defibrillators: function and troubleshooting *Indian Heart J*. 63:386-91.
 121. Kiani S, Merchant FM, El-Chami MF (2019) Extraction of a 4-year-old leadless pacemaker with a tine-based fixation. *HeartRhythm Case Rep*. 5:424-425.
 122. Kiani S, Wallace K, Stromberg K, Piccini JP, Roberts PR, El-Chami MF, Soejima K, Garweg C, Fagan DH, Lloyd MS. (2021) A Predictive Model for the Long-Term Electrical Performance of a Leadless Transcatheter Pacemaker. *JACC Clin Electrophysiol*. 7:502-512.
 123. Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Jørgensen OD, Nielsen JC. (2014) Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J*, 35: 1186-1194.
 124. Kleemann T, Becker T, Doenges K, Vater M, Senges J, Schneider S, Saggau W, Weisse U, Seidl K: Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in

- implantable cardioverter-defibrillators over a period of >10 years. *Circulation*. 2007; 115:2474-80
125. Kleemann T, Strauss M, Kouraki K, Lampropoulou E, Fendt A, Werner N, Zahn R. (2019) Contemporary benefit-harm profile over two decades in primary prophylactic ICD-therapy *Clin Cardiol*. 42:866-872
 126. Koos R, Sinha AM, Markus K, Breithardt OA, Mischke K, Zarse M, Schmid M, Autschbach R, Hanrath P, Stellbrink C: Comparison of left ventricular lead placement via the coronary venous approach versus lateral thoracotomy in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2004; 94:59-63
 127. Kosztin A, Vamos M, Aradi D, Schwertner WR, Kovacs A, Nagy KV, Zima E, Geller L, Duray GZ, Kutyifa V, Merkely B. (2018) De novo implantation vs. upgrade cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*, 23: 15-26.
 128. Kron J, Herre J, Renfroe EG, Rizo-Patron C, Raitt M, Halperin B, Gold M, Goldner B, Wathen M, Wilkoff B, Olarte A, Yao Q.: Lead- and device-related complications in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial. *Am Heart J* 2001; 141:92-8.
 129. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, Goldschlager NF, Hamilton RM, Joglar JA, Kim RJ, Lee R, Marine JE, McLeod CJ, Oken KR, Patton KK, Pellegrini CN, Selzman KA, Thompson A, Varosy PD. (2019) 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society *Circulation*. 140:e382-e482.
 130. Kutyifa V, Geller L, Bogyi P, Zima E, Aktas MK, Ozcan EE, Becker D, Nagy VK, Kosztin A, Szilagyi S, Merkely B. (2014) Effect of cardiac resynchronization therapy with implantable cardioverter defibrillator versus cardiac resynchronization therapy with pacemaker on mortality in heart failure patients: results of a high-volume, single-centre experience. *Eur J Heart Fail*. 16:1323-30.
 131. Kypka A, Blessberger H, Lichtenauer M, Kammler J, Lambert T, Kellermair J, Nahler A, Kiblböck D, Schwarz S, Steinwender C. (2016) Subcutaneous Double "Purse String Suture"-A Safe Method for Femoral Vein Access Site Closure after Leadless Pacemaker Implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 39:675-9.
 132. Larsen JM, Nielsen JC, Johansen JB, Haarbo J, Petersen HH, Thøgersen AM, Hjortshøj SP. (2014). Prospective nationwide fluoroscopic and electrical longitudinal follow-up of recalled Riata defibrillator leads in Denmark. *Heart Rhythm*. 11:2141-7.
 133. Leclercq C, Kass DA. (2002) Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol*, 39: 194-201.
 134. Lewin G, Myers GH, Parsonnet V, Raman KV. An improved biological power source for cardiac pacemakers. *Trans Am Soc Artif Intern Org*. 1968; 14:215–219.
 135. Leyva F, Zegard A, Qiu T, Acquaye E, Ferrante G, Walton J, Marshall H. (2017) Cardiac Resynchronization Therapy Using Quadripolar Versus Non-Quadripolar Left Ventricular Leads Programmed to Biventricular Pacing With Single-Site Left Ventricular Pacing: Impact on Survival and Heart Failure Hospitalization. *J Am Heart Assoc*, 6.
 136. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. (2008) 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*, 52: 1834-1843.
137. Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkenvenik J, Daubert C. (2013) Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J*, 34: 2592-2599.
 138. Lloyd M, Reynolds D, Sheldon T, Stromberg K, Hudnall JH, Demmer WM, Omar R, Ritter P, Hummel J, Mont L, Steinwender C, Duray GZ. (2017) Rate adaptive pacing in an intracardiac pacemaker. *Heart Rhythm*. 14:200-205.
 139. Ludwig S, Theis C, Wolff C, Nicolle E, Witthohn A, Götte A. (2019) Complications and associated healthcare costs of transvenous cardiac pacemakers in Germany *J Comp Eff Res*;8:589-597.
 140. Maisel WH (2006) Pacemaker and ICD generator reliability: meta-analysis of device registries. *JAMA*; 295:1929.
 141. Maisel WH, Kramer DB (2008) Implantable cardioverter-defibrillator lead performance. *Circulation*;117:2721.
 142. Maisel WH, Kramer DB: Implantable cardioverter-defibrillator lead performance. *Circulation* 2008; 117:2721-3.
 143. Mann IE, Segal OR. (2016) A case of Durata ICD lead coil externalization: Inside-out lead abrasion? *HeartRhythm Case Rep*. 2:283-285.
 144. Maradey JA, Jao GT, Vachharajani TJ.(2018) Leadless pacemaker placement in a patient with chronic kidney disease: A strategy to preserve central veins. *Hemodial Int*. 22:E57-E59.
 145. Martinez-Sande JL, Garcia-Seara J, Gonzalez-Melchor L, Rodriguez-Mañero M, Baluja A, Fernandez-Lopez XA, Gonzalez Juanatey JR. (2021) Conventional single-chamber pacemakers versus transcatheter pacing systems in a "real world" cohort of patients: A comparative prospective single-center study. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 21:89-94.
 146. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, Rowe B, Spooner C, Crumley E, Hartling L, Klassen T, Abraham W. (2004) Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*, 141: 381-390.
 147. Merkely B, Geller L. (2009) A Klinikai tachyarrhythmiák kezelése beültethető cardioverter-defibrillátorral In: Fazekas T, Merkely B, Papp JGy, Tenczer J (szerk.) *Klinikai szívelektrofiziológia és aritmológia*. 1120 p. Budapest: Akadémiai Kiadó, 2009. p. 931.
 148. Merkely B, Kosztin A, Roka A, Geller L, Zima E, Kovacs A, Boros AM, Klein H, Wranicz JK, Hindricks G, Clemens M, Duray GZ, Moss AJ, Goldenberg I, Kuttyifa V. (2017) Rationale and design of the BUDAPEST-CRT Upgrade Study: a prospective, randomized, multicentre clinical trial. *Europace*, 19: 1549-1555.
 149. Mianulli M. Exercise physiology: relation to physiologic pacing. (1993) In: Benditt D, ed. *Rate adaptive pacing*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1993:43-67.
 150. Mihalcz A, Kassai I, Geller L, Szili-Török T. (2014) Alternative techniques for left ventricular pacing in cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 37: 255-261.
 151. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. (2009) Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*, 361: 1329-1338.

152. Mulpuru SK, Madhavan M, McLeod CJ, Cha YM, Friedman PA.(2017) Cardiac Pacemakers: Function, Troubleshooting, and Management: Part 1 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol.* 69:189-210
153. Naqvi SY, Jawaid A, Goldenberg I, Kutyla V. (2018) Non- Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Curr Heart Fail Rep.* 15:315-321. 7.
154. Nof E, Gurevitz O, Carraso S, Bar-Lev D, Luria D, Bachar S, Eldar M, Glikson M: Comparison of results with different left ventricular pacing leads .*Europace* 2008; 10:35-9.
155. Omdahl P, Eggen MD, Bonner MD, Iaizzo PA, Wika K. (2016) Right Ventricular Anatomy Can Accommodate Multiple Micra Transcatheter Pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol.* 39:393-7.
156. Oszthimer, I, Duray, G, Huttel, K, Merkely, B (2016) Fracture and Lung Penetration of a Left Ventricular Lead Stabilized by Retained Stylet *CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY* 32:1576.e19-1576.e20.
157. Parsonnet V, Bernstein AD. Cardiac pacing after 25 years: a practical approach to growing complexity. In: Barold SS, ed. *Modern Cardiac Pacing*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Company; 1985:959–972.
158. Parsonnet V, Gilbert L, Zucker IR, Asa MM. A plan for the treatment of complete heart block and Stokes-Adams syndrome with an intracardiac dipolar electrode and a permanent implantable pacemaker. *Angiology.*1963; 14:343–348.
159. Parsonnet V, Myers GH, Manhardt M. An appraisal of radioisotope fueled pacemakers after 5 years. *PACE Pacing Clin Electrophysiol.*1979; 2:361–369.
160. Patel PA, Nadarajah R, Ali N, Tan F, Hammond C, Burnet N, Cole CA, Paton MF, Cubbon RM, Kearney MT, Gierula J, Witte KK. Long-term performance of left ventricular leads in cardiac resynchronisation therapy (2020) *Pacing Clin Electrophysiol*;43(12):1501-1507
161. Piccini JP, Stromberg K, Jackson KP, Laager V, Duray GZ, El-Chami M, Ellis CR, Hummel J, Jones DR, Kowal RC, Narasimhan C, Omar R, Ritter P, Roberts PR, Soejima K, Zhang S, Reynolds D; Micra Transcatheter Pacing Study Group. (2017) Long-term Outcomes in Leadless Micra Transcatheter Pacemakers with Elevated Thresholds at Implantation: Results from the Micra TPS Global Clinical Trial. *Heart Rhythm.* 14:685-691.
162. Polyzos KA, Konstantelias AA, Falagas ME. (2015) Risk factors for cardiac implantable electronic device infection: a systematic review and meta-analysis *Europace.*17(5):767-77
163. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-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. (2016) 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*, 18: 891-975.
164. Poole JE, Gleva MJ, Mela T, Chung MK, Uslan DZ, Borge R, Gottipaty V, Shinn T, Dan D, Feldman LA, Seide H, Winston SA, Gallagher JJ, Langberg JJ, Mitchell K, Holcomb R. (2010) Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation*, 122: 1553-1561.
165. Porterfield JG, Porterfield LM, Kuck KH, Corbisiero R, Greenberg SM, Hindricks G, Wazni O, Beau SL, Herre JM (2010): Clinical performance of the St. Jude

- Medical Riata defibrillation lead in a large patient population. *J Cardiovasc Electrophysiol* 21:551-556.
166. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ; ESC Scientific Document Group . 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric
 167. Proietti R, Manzoni G, Di Biase L, Castelnovo G, Lombardi L, Fundarò C, Vegliante N, Pietrabissa G, Santangeli P, Canby RA, Sagone A, Viecca M, Natale A.(2012) Closed loop stimulation is effective in improving heart rate and blood pressure response to mental stress: report of a single-chamber pacemaker study in patients with chronotropic incompetent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 35:990-8.
 168. Raatikainen MJP, Arnar DO, Merkely B, Nielsen JC, Hindricks G, Heidbuchel H, Camm J. (2017) A Decade of Information on the Use of Cardiac Implantable Electronic Devices and Interventional Electrophysiological Procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2017 Report from the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2017 Aug 1;19(suppl_2):ii1-ii90
 169. Ranasinghe I, Parzynski CS, Freeman JV, Dreyer RP, Ross JS, Akar JG, Krumholz HM, Curtis JP. (2016). Long-Term Risk for Device-Related Complications and Reoperations After Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation *Ann Intern Med*. 165 :20-29.
 170. Reddy VY, Exner DV, Cantillon DJ, Doshi R, Bunch TJ, Tomassoni GF, Friedman PA, Estes NA 3rd, Ip J, Niazi I, Plunkitt K, Banker R, Porterfield J, Ip JE, Dukkupati SR; LEADLESS II Study Investigators. (2015) Percutaneous Implantation of an Entirely Intracardiac Leadless Pacemaker. *N Engl J Med*. 373:1125-35.
 171. Reddy VY, Knops RE, Sperzel J, Miller MA, Petru J, Simon J, Sediva L, de Groot JR, Tjong FV, Jacobson P, Ostrosff A, Dukkupati SR, Koruth JS, Wilde AA, Kautzner J, Neuzil P. (2014) Permanent leadless cardiac pacing: results of the LEADLESS trial. *Circulation*. 129:1466-71.
 172. Reynolds D, Duray GZ, Omar R, Soejima K, Neuzil P, Zhang S, Narasimhan C, Steinwender C, Brugada J, Lloyd M, Roberts PR, Sagi V, Hummel J, Bongiorno MG, Knops RE, Ellis CR, Gornick CC, Bernabei MA, Laager V, Stromberg K, Williams ER, Hudnall JH, Ritter P; Micra Transcatheter Pacing Study Group: A Leadless Intracardiac Transcatheter Pacing System. (2016) *N Engl J Med*. 374:533-41.
 173. Richards M, Olshansky B, Sharma AD, Wold N, Jones P, Perschbacher D, Wilkoff BL. (2018) Addition of minute ventilation to rate-response pacing improves heart rate score more than accelerometer alone. *Heart Rhythm*. 15:1730-1735.
 174. Richards, WR, Warren, CE, Anderson, MH.(2010) Late failure of a single-coil transvenous implantable cardioverter-defibrillator lead associated with conductor separation. *Europace* 12:1191-1192.

175. Richter S, Duray G, Gronefeld G, W Israel C, H Hohnloser S. (2005). Prevention of sudden cardiac death: lessons from recent controlled trials. *Circ J.* 2005; 69: 625-9.
176. Rijal S, Wolfe J, Rattan R, Durrani A, Althouse AD, Marroquin OC, Jain S, Mulukutla S, Saba S. (2017) Lead related complications in quadripolar versus bipolar left ventricular leads. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 17: 3-7.
177. Ritter P, Cazeau S, Gras D, Daubert JC. (2007) Cardiac resynchronization therapy implantation: a blend of skill and technology. *European Heart Journal Supplements*, 9: I107-I112.
178. Ritter P, Duray GZ, Zhang S, Narasimhan C, Soejima K, Omar R, Laager V, Stromberg K, Williams E, Reynolds D; Micra Transcatheter Pacing Study Group. (2015a) The rationale and design of the Micra Transcatheter Pacing Study: safety and efficacy of a novel miniaturized pacemaker. *Europace*. 17:807-13.
179. Ritter P, Duray GZ, Steinwender C, Soejima K, Omar R, Mont L, Boersma LV, Knops RE, Chinitz L, Zhang S, Narasimhan C, Hummel J, Lloyd M, Simmers TA, Voigt A, Laager V, Stromberg K, Bonner MD, Sheldon TJ, Reynolds D; Micra Transcatheter Pacing Study Group. Early performance of a miniaturized leadless cardiac pacemaker: the Micra Transcatheter Pacing Study. (2015b) *Eur Heart J*. 36:2510-9.
180. Roberts PR, Pepper C, Rinaldi CA, Bates MGD, Thornley A, Somani R, Abozguia K, Harris S, Rao A, Pedersen M, McComb JM, Shepherd E, Moore P, Segal OR, Schilling RJ, Zaidi A. (2019) The use of a single chamber leadless pacemaker for the treatment of cardioinhibitory vasovagal syncope. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 28;23:100349.
181. Ruzieh M, Ghahramani M, Nudy M, Naccarelli GV, Mandrola J, Grubb BP, Foy AJ. (2019) The benefit of closed loop stimulation in patients with cardioinhibitory vasovagal syncope confirmed by head-up tilt table testing: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 55:105-113.
182. Sattar Y, Ullah W, Roomi S, Rauf H, Mukhtar M, Ahmad A, Ali Z, Abedin MS, Alraies MC. (2020) Complications of leadless vs conventional (lead) artificial pacemakers - a retrospective review. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 10:328-333.
183. Schaldach M, Ebner E, Hutten H, von Knorre GH, Niederlag W, Rentsch W, Volkmann H, Weber D, Wunderlich E. (1992) Right ventricular conductance to establish closed-loop pacing. *Eur Heart J*. 13 Suppl E:104-12.
184. Schloss EJ (2012) More Lessons From the Riata ICD Lead Recall. *Cardiobrief*. <https://www.cardiobrief.org/2012/02/22/guest-post-more-lessons-from-the-riata-icd-lead-recall/>
185. Schuchert A, Seidl K, Pfeiffer D, Oltmanns G, Dänschel W, Aydin MA, Paul V: Two-year performance of a preshaped lead for left ventricular stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27:1610-4.
186. Schuchert A, van Langen H, Michels K, Meinertz T. (1998) A prospective randomized comparison between fixed rate response programming and automatic rate response optimization in activity-triggered DDDR pacemakers. *Thera Pacemaker Study Group Cardiology*. 89:25-8.
187. Shah P, Singh G, Chandra S, Schuger CD. (2013) Failure to deliver therapy by a Riata Lead with internal wire externalization and normal electrical parameters during routine interrogation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 24:94-6.
188. Sharifkazemi MB, Aslani A: Stabilization of the coronary sinus lead position with permanent stylet to prevent and treat dislocation. *Europace* 2007; 10:875-7.

189. Sieniewicz BJ, Betts TR, James S, Turley A, Butter C, Seifert M, Boersma LVA, Riahi S, Neuzil P, Biffi M, Diemberger I, Vergara P, Arnold M, Keane DT, Defaye P, Deharo JC, Chow A, Schilling R, Behar J, Rinaldi CA. (2020) Real-world experience of leadless left ventricular endocardial cardiac resynchronization therapy: A multicenter international registry of the WiSE-CRT pacing system *Heart Rhythm*. 2020 Aug;17(8):1291-1297.
190. Sieniewicz BJ, Gould J, Porter B, Sidhu BS, Teall T, Webb J, Carr-White G, Rinaldi CA. (2019) Understanding non-response to cardiac resynchronisation therapy: common problems and potential solutions. *Heart Fail Rev*. 24:41-54.
191. SJM (2013). <http://www.implantable-device.com/2013/10/14/st-jude-acquires-nanostim-announces-ce-mark-of-worlds-first-leadless-pacemaker/> lekérdezve 2021.04.25 án.
192. Sobolev M, Shiloh AL, Di Biase L, Slovut DP. (2017) Ultrasound-guided cannulation of the femoral vein in electrophysiological procedures: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 19:850-855
193. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, Wilson WR, Steckelberg JM, Stoner SM, Baddour LM: Risk factor analysis of permanent pacemaker infection. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:166-73.
194. Sperzel J, Burri H, Gras D, Tjong FV, Knops RE, Hindricks G, Steinwender C, Defaye P. (2015) State of the art of leadless pacing. *Europace*. 2015 Oct;17(10):1508-13.
195. Sperzel J, Danschel W, Gutleben KJ, Kranig W, Mortensen P, Connelly D, Trappe HJ, Seidl K, Duray G, Pieske B, Stockinger J, Boriani G, Jung W, Schilling R, Saberi L, Hallier B, Simon M, Rinaldi CA. (2012) First prospective, multi-centre clinical experience with a novel left ventricular quadripolar lead. *Europace*, 14: 365-372.
196. Spickler JW, Rasor NS, Kezdi P, Misra SN, Robins KE, LeBoeuf C. (1970) Totally self-contained intracardiac pacemaker. *J Electrocardiol*. 1970;3(3-4):325-31.
197. Steinwender C, Khelae SK, Garweg C, Chan JYS, Ritter P, Johansen JB, Sagi V, Epstein LM, Piccini JP, Pascual M, Mont L, Sheldon T, Splett V, Stromberg K, Wood N, Chinitz L. (2020) Atrioventricular Synchronous Pacing Using a Leadless Ventricular Pacemaker: Results From the MARVEL 2 Study *JACC Clin Electrophysiol*. 6:94-106.
198. Steinwender C, Lercher P, Schukro C, Blessberger H, Prenner G, Andreas M, Kraus J, Ammer M, Stühlinger M. (2020) State of the art: leadless ventricular pacing: A national expert consensus of the Austrian Society of Cardiology *J Interv Card Electrophysiol*. 57: 27–37.
199. Sticherling C, Marin F, Birnie D, Boriani G, Calkins H, Dan GA, Gulizia M, Halvorsen S, Hindricks G, Kuck KH, Moya A, Potpara T, Roldan V, Tilz R, Lip GY. (2015) Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace*; 17:1197–214.
200. Stiles MK, Fauchier L, Morillo CA, Wilkoff BL; ESC Scientific Document Group. (2019) 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS focused update to 2015 expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *Europace*. 2019 21:1442-1443.

201. Strickberger SA; Conti J; Daoud EG; Havranek E; Mehra MR; Piña IL, et al. (2005) Patient Selection for Cardiac Resynchronization Therapy - From the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Electrocardiography and Arrhythmias and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in Collaboration With the Heart Rhythm Society *Circulation*, 111:2146-2150
202. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. (2005) Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text. *EHJ* doi:10.1093/eurheartj/ehi205
203. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, Lamas GA. (2003) Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation*, 107: 2932-2937.
204. Szilagyi S, Merkely B, Roka A, Zima E, Fulop G, Kutyifa V, Szucs G, Becker D, Apor A, Geller L. (2007) Stabilization of the coronary sinus electrode position with coronary stent implantation to prevent and treat dislocation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 18: 303-307.
205. Szilagyi S, Merkely B, Roka A, Zima E, Fulop G, Kutyifa V, Szucs G, Becker D, Apor A, Geller L: Stabilization of the coronary sinus electrode position with coronary stent implantation to prevent and treat dislocation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:303-7
206. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL. (2010) Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*, 363: 2385-2395.
207. Tjong FVY, Beurskens NEG, Neuzil P, Defaye P, Delnoy PP, Ip J, Guerrero JJG, Rashtian M, Banker R, Reddy V, Exner D, Sperzel J, Knops RE; Leadless II IDE and; Observational Study Investigators. (2018). The learning curve associated with the implantation of the Nanostim leadless pacemaker. *J Interv Card Electrophysiol*. 53:239-247.
208. Turagam MK, Gopinathannair R, Park PH, Tummala RV, Vasamreddy C, Shah A, Koerber S, Krauthammer Y, Di Biase L, Murtaza G, Akella K, Atkins D, Bommana S, Kodwani N, Romero J, Al-Ahmad A, Lakkireddy P, Della Rocca DG, Mohanty S, Gwon Y, Natale A, Lakkireddy DR. (2020) Safety and efficacy of leadless pacemaker for cardioinhibitory vasovagal syncope. *Heart Rhythm*. 17:1575-1581.
209. Turakhia MP, Cao M, Fischer A, Nabutovsky Y, Sloman LS, Dalal N, Gold MR. (2016) Reduced Mortality Associated With Quadripolar Compared to Bipolar Left Ventricular Leads in Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC Clin Electrophysiol*, 2: 426-433.
210. Udo EO, Zuithoff NP, van Hemel NM, de Cock CC, Hendriks T, Doevendans PA, Moons KG. (2012) Incidence and predictors of short- and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study. *Heart Rhythm*; 9:728-35
211. Uslan DZ, Gleva MJ, Warren DK, Mela T, Chung MK, Gottipaty V, Borge R, Dan D, Shinn T, Mitchell K, Holcomb RG, Poole JE (2012) Cardiovascular implantable electronic device replacement infections and prevention: results from the REPLACE Registry. *Pacing Clin Electrophysiol*. 35: 81–7

212. Ussen B, Dhillon PS, Anderson L, Beeton I, Hickman M, Gallagher MM. (2011) Safety and feasibility of cephalic venous access for cardiac resynchronization device implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 34: 365-369.
213. Valiton V, Graf D, Pruvot E, Carroz P, Fromer M, Bisch L, Tran VN, Cook S, Scharf C, Burri H. (2019) Leadless pacing using the transcatheter pacing system (Micra TPS) in the real world: initial Swiss experience from the Romandie region. *Europace*. 21:275-280.
214. Vámos M, Bári Zs, Bógyi P, Duray GZ. (2017) A szubkután ICD: indikációk, beültetés, utánkövetés, evidenciák *Cardiologia Hungarica*; 47: 290-295
215. Vámos M, Bári Zs, Polgár B, Kiss RG, Duray GZ (2016) A pacemaker- és defibrillátor-beültetés során alkalmazott perioperatív antikoaguláns kezelés aktuális kérdései *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 46: 17-22
216. Vámos M, Erath JW, Bari Z, Vagany D, Linzbach SP, Burmistrava T, Israel CW, Duray GZ, Hohnloser SH. (2017b) Effects of Upgrade Versus De Novo Cardiac Resynchronization Therapy on Clinical Response and Long-Term Survival: Results from a Multicenter Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 10: e004471.
217. Vámos M, Erath JW, Benz AP, Bari Z, Duray GZ, Hohnloser SH. (2017c) Incidence of Cardiac Perforation With Conventional and With Leadless Pacemaker Systems: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*;28:336-346.
218. Vámos M, Healey JS, Wang J, Duray GZ, Connolly SJ, van Erven L, Vinolas X, Neuzner J, Glikson M, Hohnloser SH. (2016) Troponin levels after ICD implantation with and without defibrillation testing and their predictive value for outcomes: Insights from the SIMPLE trial *Heart Rhythm*. 2016 Feb;13(2):504-10
219. Vámos M, Honold J, Duray GZ, Hohnloser SH. (2016) MICRA Leadless Pacemaker on Autopsy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2:636-637.
220. Vámos M, Nyolczas N, Bari Z, Bogyi P, Muk B, Szabo B, Ancsin B, Kiss RG, Duray GZ. Refined heart failure detection algorithm for improved clinical reliability of OptiVol alerts in CRT-D recipients. (2018) *Cardiol J*. 25:236-244.
221. Vámos M, Szabó B, Nyolczas N, Kiss RG, Duray GZ. (2013) Quadripoláris bal kamrai elektróda használata n. phrenicus ingerlés kiküszöbölésére. *Cardiologia Hungarica* 2013; 43 : 15
222. Vámos M, Németh M, Balázs T, Zima E, Duray GZ. (2021) Rationale and feasibility of the atrioventricular single-lead ICD systems with a floating atrial dipole (DX) in clinical practice. *Trends in Cardiovascular Medicine*, in press, DOI: 10.1016/j.tcm.2021.01.003
223. van Rees JB, van Welsenes GH, Borleffs CJ, Thijssen J, van der Velde ET, van der Wall EE, van Erven L, Schalij MJ (2012) Update on small-diameter implantable cardioverter-defibrillator leads performance. *Pacing Clin Electrophysiol*;35:652.
224. Vardas PE, Politopoulos C, Manios E, Parthenakis F, Tsagarkis C. (1991). A miniature pacemaker introduced intravenously and implanted endocardially. Preliminary findings from an experimental study *Eur J CPE*. 1:27-30
225. Vogler J, Geisler A, Gosau N, Hakmi S, Willems S, Rassaf T, Wakili R, Kaya E. (2018) Triple lead cephalic versus subclavian vein approach in cardiac resynchronization therapy device implantation. *Sci Rep*, 8: 17709.
226. Wang Y, Hou W, Zhou C, Yin Y, Lu S, Liu G, Duan C, Cao M, Li M, Toft ES, Zhang HJ. (2018) Meta-analysis of the incidence of lead dislodgement with conventional and leadless pacemaker systems. *Pacing Clin Electrophysiol*.41:1365-1371

227. Wang Y, Hou W, Zhou C, Yin Y, Lu S, Liu G, Duan C, Cao M, Li M, Toft ES, Zhang HJ.(2018) Meta-analysis of the incidence of lead dislodgement with conventional and leadless pacemaker systems. *Pacing Clin Electrophysiol.* 41:1365-1371.
228. Wieneke H, Rickers S, Velleuer S, Bruck G, Bai Z, Kocks C, Grandjean PA, Lenihan T, Jung P, Erbel R, Prinzen FW, Kisker E (2013) Leadless pacing using induction technology: impact of pulse shape and geometric factors on pacing efficiency *Europace* .15:453-459
229. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A. (2002) Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *Jama*, 288: 3115-3123.
230. Wilkoff BL, Fauchier L, Stiles MK, Morillo CA, Al-Khatib SM, Almendral J, Aguinaga L, Berger RD, Cuesta A, Daubert JP, Dubner S, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Fenelon G, Garcia FC, Gasparini M, Haines DE, Healey JS, Hurtwitz JL, Keegan R, Kolb C, Kuck KH, Marinskis G, Martinelli M, McGuire M, Molina LG, Okumura K, Proclemer A, Russo AM, Singh JP, Swerdlow CD, Teo WS, Uribe W, Viskin S, Wang CC, Zhang S; Document Reviewers. (2016). 2015 HRS/EHRA/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *Europace* 18:159-83.
231. Witt CT, Ng Kam Chuen MJ, Kronborg MB, Kristensen J, Gerdes C, Nielsen JC. (2021) Non-infective left ventricular lead complications requiring re-intervention following cardiac resynchronization therapy: prevalence, causes and outcomes *J Interv Card Electrophysiol* . 2021 Feb 1. doi: 10.1007/s10840-021-00947-7. Online ahead of print.
232. Yarlagadda B, Turagam MK, Dar T, Janagam P, Veerapaneni V, Atkins D, Bommana S, Friedman P, Deshmukh AJ, Doshi R, Reddy VY, Dukkupati SR, Natale A, Lakkireddy D. (2018) Safety and feasibility of leadless pacemaker in patients undergoing atrioventricular node ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 15:994-1000.
233. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K. (2003) Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *Jama*, 289: 2685-2694.
234. Zhang S, Kriza C, Schaller S, KolominskyRabas PL (2015) Recalls of Cardiac Implants in the Last Decade: What Lessons Can We Learn? *PLoS ONE* 10(5): e0125987. doi:10.1371/journal.pone.0125987
235. Zima E, Dér G, Bárány T, Németh T, Molnár L, Osztheimer I, Szilágyi Sz, Király Á, Papp R, Tarjányi Z, Kiss O, Kosztin A, Nagy KV, Muk B, Kiss B, Nagy A, Bokrosné Magyar E , Csobánné Oláh Cs, Gellér L, Merkely B. A telemonitorozás lehetőségei beültethető kardiális elektronikus eszközökkel. *Cardiologia Hungarica* 2017; 47:281-289
236. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of

- Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2006; 8:746-837.
237. Zsigmond EJ, Miklos M, Vida A, Benak A, Makai A, Schwartz N, Klausz G, Hegedus Z, Bogats G, Saghy L, Vamos M. (2021) Reimplantation and long-term mortality after transvenous lead extraction in a high-risk, single-center cohort. *J Interv Card Electrophysiol*. 2021 Mar 16. doi: 10.1007/s10840-021-00974-4.
238. Zucker IR, Parsonnet V, Myers GH, Lotman H, Asa MM. Self-energized pacemakers: the possibilities of using biological energy sources. *Circulation*. 1964; 29:157–160.

8.1 Az MTA Doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Bari Z, Vamos M, Bogyi P, Kiss RG, Duray GZ. Vezeték nélküli pacemaker: biztonságosság és működés a rendelkezésre álló klinikai adatok tükrében. *Cardiologica Hungarica* 2017; 47:219-224
2. Bari Z, Vamos M, Bogyi P, Reynolds D, Sheldon T, Fagan DH, Duray GZ. Physical activity detection in patients with intracardiac leadless pacemaker. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018; 29:1690-1696.
Impact factor: 2,91 Idézők száma: 2
3. Duray GZ, Ritter P, El-Chami M, Narasimhan C, Omar R, Tolosana JM, Zhang S, Soejima K, Steinwender C, Rapallini L, Cicic A, Fagan DH, Liu S, Reynolds D; Micra Transcatheter Pacing Study Group: Long-term Performance of a Transcatheter Pacing System: 12 month results from the Micra Transcatheter Pacing Study. *Heart Rhythm.* 2017; 14:702-709.
Impact factor: 4,743 Idézők száma: 113
4. Duray GZ, Schmitt J, Cicek-Hartvig S, Hohnloser SH, Israel CW. Complications leading to surgical revision in implantable cardioverter defibrillator patients: comparison of patients with single-chamber, dual-chamber, and biventricular devices. *Europace*, 2009; 11: 297-302.
Impact factor: 1,871 Idézők száma: 46
5. Duray GZ, Szabó A, Kósa É, Vámos M. Bal kamrai ingerlés lehetőségei a cardialis reszinkronizációs kezelés során. *Orvosképzés* 2012; 87: 97-101.
6. Duray, G. (2019) Implantálható kardioverter defibrillátorok a gyakorlatban. *Orvostovábbképző Szemle* 2019; 26: 12-20.
7. El-Chami M, Kowal RC, Soejima K, Ritter P, Duray GZ, Neuzil P, Mont L, Kypta A, Sagi V, Hudnall JH, Stromberg K, Reynolds D. Impact of operator experience and training strategy on procedural outcomes with leadless pacing: Insights from the Micra Transcatheter Pacing Study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017; 40:834-842.
Impact factor: 1,441 Idézők száma: 14
8. El-Chami MF, Roberts PR, Kypta A, Omdahl P, Bonner MD, Kowal RC, Duray GZ. How to Implant a Leadless Pacemaker With a Tine-Based Fixation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016; 27:1495-1501.
Impact factor: 3,068 Idézők száma: 28
9. Erkapic, D*; Duray, GZ*, Bauernfeind, T, De Rosa, S, Hohnloser, SH. Insulation defects of thin high-voltage ICD leads: an underestimated problem? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011; 22:1018-22
*:Authors contributed equally to this publication
Impact factor: 3,064 Idézők száma: 75
10. Reynolds D, Duray GZ, Omar R, Soejima K, Neuzil P, Zhang S, Narasimhan C, Steinwender C, Brugada J, Lloyd M, Roberts PR, Sagi V, Hummel J, Bongiorno MG, Knops RE, Ellis CR, Gornick CC, Bernabei MA, Laager V, Stromberg K,

- Williams ER, Hudnall JH, Ritter P; Micra Transcatheter Pacing Study Group: A Leadless Intracardiac Transcatheter Pacing System. *N Engl J Med.* 2016; 374:533-41.
Impact factor: 59,558 Idézők száma: 367
11. Ritter P, Duray GZ, Zhang S, Narasimhan C, Soejima K, Omar R, Laager V, Stromberg K, Williams E, Reynolds D; Micra Transcatheter Pacing Study Group. The rationale and design of the Micra Transcatheter Pacing Study: safety and efficacy of a novel miniaturized pacemaker. *Europace.* 2015; 17:807-13.
Impact factor: 4,021 Idézők száma: 42
12. Ritter P, Duray GZ, Steinwender C, Soejima K, Omar R, Mont L, Boersma LV, Knops RE, Chinitz L, Zhang S, Narasimhan C, Hummel J, Lloyd M, Simmers TA, Voigt A, Laager V, Stromberg K, Bonner MD, Sheldon TJ, Reynolds D; Micra Transcatheter Pacing Study Group. Early performance of a miniaturized leadless cardiac pacemaker: the Micra Transcatheter Pacing Study. *Eur Heart J.* 2015; 36:2510-9.
Impact factor: 15,064 Idézők száma: 110
13. Vamos M, Szabó B, Nyolczas N, Kiss RG, Duray GZ. Quadripoláris bal kamrai elektróda használata n. phrenicus ingerlés kiküszöbölésére. *Cardiologia Hungarica* 2013; 43:13-15

8.2 Az MTA Doktori értekezés témájához kapcsolódó (nem bemutatott) közlemények

1. Benz AP, Vamos M, Erath JW, Bogyi P, Duray GZ, Hohnloser SH. ICD lead type and RV lead position in CRT-D recipients. Clinical Research in Cardiology 2018; 107:1122-1130
Impact factor: 4,907 Idézők száma: 3
2. Bogyi P, Vamos M, Bari Zs, Polgar B, Muk B, Nyolczas N, Kiss RG, Duray GZ. Association of Remote Monitoring With Survival in Heart Failure Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy: Retrospective Observational Study. J Med Internet Res 2019; 21:e14142
Impact factor: 5,034 Idézők száma: --
3. Bohm A, Duray G, Kiss RG. Images in emergency medicine: Traumatic pacemaker lead fracture. Emergency Medicine Journal 2013; 30:686
Impact factor: 1,776 Idézők száma: 3
4. Böhm A, Pinter A, Duray G, Lehoczky D, Dudas G, Tomcsanyi I, Preda I. (2001) Complications due to abandoned noninfected pacemaker leads. Pacing Clin Electrophysiol; 24:1721-4.
Impact factor: 1,197 Idézők száma: 68
5. Böhm Á, Pintér A, Lehoczky D, Duray G, Dudás G, Préda I. Nem működő pacemaker elektródákhoz társuló szövődmények. Orvoscépzés 2000; 75:71-75

6. Chinitz L, Ritter P, Khelae SK, Iacopino S, Garweg C, Grazia-Bongiorni M, Neuzil P, Johansen JB, Mont L, Gonzalez E, Sagi V, Duray GZ, Clementy N, Sheldon T, Splett V, Stromberg K, Wood N, Steinwender C. Accelerometer-based atrioventricular synchronous pacing with a ventricular leadless pacemaker: Results from the Micra atrioventricular feasibility studies. *Heart Rhythm*. 2018; 15:1363-1371.
Impact factor: 5,225 Idézők száma: 34
7. Dickstein K, Normand C, Auricchio A, Bogale N, Cleland JG, Gitt AK, Stellbrink C, Anker SD, Filippatos G, Gasparini M, Hindricks G, Blomstrom Lundqvist C, Ponikowski P, Ruschitzka F, Botto GL, Bulava A, Duray G, Israel C, Leclercq C, Margitfalvi P, Cano O, Plummer C, Sarigul NU, Sterlinski M, Linde C. CRT Survey II: a European Society of Cardiology survey of cardiac resynchronisation therapy in 11 088 patients-who is doing what to whom and how? *Eur J Heart Fail*, 2018; 20: 1039-1051.
Impact factor: 13,965 Idézők száma: 47
8. Domokos D, Szabo A, Banhegyi G, Polgar B, Bari Z, Bogyi P, Marczell I, Papp L, Kiss RG, Duray GZ, Merkely B, Hizoh I. Needle aspiration for treating iatrogenic pneumothorax after cardiac electronic device implantation: a pilot study. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;57:295-301
Impact factor: 1,227 Idézők száma: --
9. Duray G, Israel CW, Hohnloser SH. Recent primary prevention implantable cardioverter defibrillator trials *Curr Opin Cardiol*. 2006;21(1):15-9
Impact factor: 2,797 Idézők száma: 2
10. Duray G, Richter S, Manegold J, Israel CW, Grönefeld G, Hohnloser SH. Efficacy and safety of ICD therapy in a population of elderly patients treated with optimal background medication *J Interv Card Electrophysiol*. 2005;14:169-73.
Impact factor: 1,09 Idézők száma: 36
11. Duray GZ, Hohnloser SH, Israel CW. Coronary sinus side branches for cardiac resynchronization therapy: prospective evaluation of availability, implant success, and procedural determinants. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008;19: 489-494.
Impact factor: 3,798 Idézők száma: 22
12. Duray GZ, Hohnloser SH. Fighting with the invisible: radiation exposure in cardiac resynchronization therapy. *Europace*, 2009; 11: 1575-1576.
Impact factor: 5 034, Idézők száma: 3
13. Duray GZ, Hohnloser SH. Defibrillation testing: the need for a definitive trial *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010 Feb;21(2):183-5.
Impact factor: 1,871 Idézők száma: 2
14. Duray GZ, Israel CW, Pajitnev D, Hohnloser SH. Upgrading to biventricular pacing/defibrillation systems in right ventricular paced congestive heart failure patients: prospective assessment of procedural parameters and response rate.

- Europace, 2008; 10: 48-52.
Impact factor: 1,706 Idézők száma: 35
15. Duray GZ, Israel CW, Schmitt J, Hohnloser SH. Implantable cardioverter-defibrillator lead disintegration at the level of the tricuspid valve. Heart Rhythm. 2008; 5:1224-5
Impact factor: 4,444 Idézők száma: 55
 16. Duray, GZ, Schmitt, J, Richter, S, Israel, CW, Hohnloser, SH. Arrhythmic death in implantable cardioverter defibrillator patients: a long-term study over a 10 year implantation period. Europace 2009; 11:1462-1468.
Impact factor: 1,871 Idézők száma: 30
 17. El-Chami MF, Clementy N, Garweg C, Omar R, Duray GZ, Gornick CC, Leyva F, Sagi V, Piccini JP, Soejima K, Stromberg K, Roberts PR. Leadless Pacemaker Implantation in Hemodialysis Patients: Experience With the Micra Transcatheter Pacemaker JACC Clin Electrophysiol. 2019; 5:162-170
Impact factor: (2020: 6,375) Idézők száma: 10
 18. Erath JW, Vamos M, Domokos D, Benz AP, Bari Z, Bogyi P, Duray GZ, Hohnloser SH. Effects of implantation of quadripolar left ventricular leads on CRT response Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology 2019; 55:173-81.
Impact factor: 1,277 Idézők száma: --
 19. Grabowski M, Michalak M, Gawalko M, Gajda S, Cacko A, Januszkiewicz Ł, Kołodzińska A, Mitkowski PP, Duray GZ, Opolski G. Implantation of the Micra transcatheter pacing system: Single Polish center experience with the real costs of hospitalization analysis. Cardiol J. 2020; 7:47-53.
Impact factor: 1,669 Idézők száma: 1
 20. Kosztin A, Vamos M, Aradi D, Schwertner WR, Kovacs A, Nagy KV, Zima E, Geller L, Duray GZ, Kutyifa V, Merkely B. De novo implantation vs. upgrade cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev 2018; 23: 15-26.
Impact factor: 4,015 Idézők száma: 12
 21. Lloyd M, Reynolds D, Sheldon T, Stromberg K, Hudnall JH, Demmer WM, Omar R, Ritter P, Hummel J, Mont L, Steinwender C, Duray GZ. Rate adaptive pacing in an intracardiac pacemaker. Heart Rhythm. 2017 14:200-205.
Impact factor: 4,743 Idézők száma: 9
 22. Merkely B, Kosztin A, Roka A, Geller L, Zima E, Kovacs A, Boros AM, Klein H, Wranicz JK, Hindricks G, Clemens M, Duray GZ, Moss AJ, Goldenberg I, Kutyifa V. Rationale and design of the BUDAPEST-CRT Upgrade Study: a prospective, randomized, multicentre clinical trial. Europace, 2017; 19: 1549-1555.
Impact factor: 5,231 Idézők száma: 15
 23. Osztheimer, I, Duray, G, Huttl, K, Merkely, B (2016) Fracture and Lung Penetration of a Left Ventricular Lead Stabilized by Retained Stylet Can J

Cardiol. 2016; 32:1576.e19-1576.e20.

Impact factor: 4,403

Idézők száma: --

24. Piccini JP, Stromberg K, Jackson KP, Kowal RC, Duray GZ, El-Chami MF, Crossley GH, Hummel JD, Narasimhan C, Omar R, Ritter P, Roberts PR, Soejima K, Reynolds D, Zhang S, Steinwender C, Chinitz L. Micra Transcatheter Pacing Study Group. Patient selection, pacing indications, and subsequent outcomes with de novo leadless single-chamber VVI pacing. *Europace*. 2019; 21:1686-1693.
Impact factor: 4,045
Idézők száma: 2
25. Piccini JP, Stromberg K, Jackson KP, Laager V, Duray GZ, El-Chami M, Ellis CR, Hummel J, Jones DR, Kowal RC, Narasimhan C, Omar R, Ritter P, Roberts PR, Soejima K, Zhang S, Reynolds D; Micra Transcatheter Pacing Study Group. Long-term Outcomes in Leadless Micra Transcatheter Pacemakers with Elevated Thresholds at Implantation: Results from the Micra TPS Global Clinical Trial. *Heart Rhythm*. 2017; 14:685-691.
Impact factor: 4,473
Idézők száma: 31
26. Richter S, Duray G, Gronefeld G, W Israel C, H Hohnloser S. Prevention of sudden cardiac death: lessons from recent controlled trials. *Circ J*. 2005; 69: 625-9.
Impact factor: 1,998
Idézők száma: 18
27. Shaik NA, Drucker M, Pierce C, Duray GZ, Gillett S, Miller C, Harrell C, Thomas G. Novel two-lead cardiac resynchronization therapy system provides equivalent CRT responses with less complications than a conventional three-lead system: Results from the QP ExCELS lead registry. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31:1784-1792.
Impact factor: 2,424
Idézők száma: --
28. Sperzel J, Danschel W, Gutleben KJ, Kranig W, Mortensen P, Connelly D, Trappe HJ, Seidl K, Duray G, Pieske B, Stockinger J, Boriani G, Jung W, Schilling R, Saberi L, Hallier B, Simon M, Rinaldi CA. First prospective, multi-centre clinical experience with a novel left ventricular quadripolar lead. *Europace*, 2012; 14: 365-372.
Impact factor: 2,765
Idézők száma: 69
29. Sztaniszláv Á, Vargová K; Polgár B, Vámos M, Székely Á, Kiss RG, Duray GZ. Elektróda-diszlokáció speciális esete kétüregű pacemaker mellett *Cardiologia Hungarica*. 2014;44:161-163.
30. Vámos M, Bári Zs, Bógyi P, Duray GZ. A szubkután ICD: indikációk, beültetés, utánkövetés, evidenciák *Cardiologia Hungarica*; 2017; 47:290-295
31. Vámos M, Bári Zs, Polgár B, Kiss RG, Duray GZ. A pacemaker- és defibrillátor-beültetés során alkalmazott perioperatív antikoaguláns kezelés aktuális kérdései *Cardiologia Hungarica*. 2016;46:17-22.
32. Vámos M, Erath JW, Bari Z, Vagany D, Linzbach SP, Burmistrava T, Israel CW, Duray GZ, Hohnloser SH. Effects of Upgrade Versus De Novo Cardiac

Resynchronization Therapy on Clinical Response and Long-Term Survival: Results from a Multicenter Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2017; 10: e004471.

Impact factor: 4,712

Idézők száma: 9

33. Vamos M, Erath JW, Benz AP, Bari Z, Duray GZ, Hohnloser SH. Incidence of Cardiac Perforation With Conventional and With Leadless Pacemaker Systems: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28:336-346.

Impact factor: 2,873

Idézők száma: 25

34. Vamos M, Healey JS, Wang J, Duray GZ, Connolly SJ, van Erven L, Vinolas X, Neuzner J, Glikson M, Hohnloser SH. Troponin levels after ICD implantation with and without defibrillation testing and their predictive value for outcomes: Insights from the SIMPLE trial *Heart Rhythm*. 2016 Feb;13(2):504-10

Impact factor: 4,825

Idézők száma: 10

35. Vamos M, Honold J, Duray GZ, Hohnloser SH. MICRA Leadless Pacemaker on Autopsy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016; 2:636-637.

Impact factor: (2020: 6,375)

Idézők száma: 12

36. Vamos M, Nyolczas N, Bari Z, Bogyi P, Muk B, Szabo B, Ancsin B, Kiss RG, Duray GZ. Refined heart failure detection algorithm for improved clinical reliability of OptiVol alerts in CRT-D recipients. *Cardiol J*. 2018; 25:236-244.

Impact factor: 1,743

Idézők száma: 5

37. Vámos M. Németh M, Balázs T, Zima E, Duray GZ. Rationale and feasibility of the atrioventricular single-lead ICD systems with a floating atrial dipole (DX) in clinical practice. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2021; 19:S1050-1738(21)00004-9. DOI: 10.1016/j.tcm.2021.01.003

Impact factor: 4,755

Idézők száma: --

38. Vamos, M, Bogyi, P, Duray, GZ, Nyolczas, N, Hohnloser, SH. Ventricular rate stabilization for treatment of recurrent VT. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie* 2017; 28:239-242

8.3 Az MTA Doktori értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények

1. Bauernfeind, T, Préda, I, Szakolczai, K, Szűcs, E, Kiss, RG, Simonyi, G, Kerecsen, G, Duray, G, Medvegy, M. Diagnostic value of the left atrial electrical potentials detected by body surface potential mapping in the prediction of coronary artery disease *International Journal of Cardiology* 2011; 150:315-318.

Impact factor: 7,078

Idézők száma: 1

2. Bohm A, Hajdu L, Pinter A, Duray G, Preda I. Runaway pacemaker syndrome and intermittent nonoutput as manifestations of end of life of a VVI pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000; 23: 2143-4.

Impact factor: 1,6

Idézők száma: 1

3. Bohm, A, Kiss, RG, Bachmann, B, Duray, GZ Exercise-induced vasovagal syncope. Heart Rhythm 2014; 11:1089-1090.
Impact factor: 5,076 Idézők száma: --
4. Clemens M, Saghy L, Duray G. Pacemaker-implantációk, szívelektrofiziológiai vizsgálatok és katéterablációk számának alakulása hazánkban 2011-2013-ban. Cardiologia Hungarica; 44:145-154
5. Czuriga I, Duray G, Halmai L, Jánosi A; Karlócai K, Kiss RG, Lengyel M, Préda I, Simon K. ST-elevációval járó akut miokardiális infarktus Kardiológiai Szakmai Kollégium 2005. Cardiologia Hungarica 2005; 35:240-254
6. Duray GZ, Israel CW, Wegener FT, Hohnloser SH Tachycardia after pacemaker implantation in a patient with complete atrioventricular block. Europace. 2007;9: 900-3.
Impact factor: 1,376 Idézők száma: 5
7. Duray, GZ, Ehrlich, JR, Hohnloser, SH . Dronedaron: a novel antiarrhythmic agent for the treatment of atrial fibrillation. Current Opinion in Cardiology 2010; 25:53-58.
Impact factor: 2,736 Idézők száma: 9
8. Duray, GZ, Schmitt, J, Hohnloser, SH. Dronedaron therapy in atrial fibrillation: a summary of recent controlled trials. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics 2010; 15:19S-23S.
Impact factor: 1,969 Idézők száma: 10
9. Duray, GZ, Torp-Pedersen, C, Connolly, SJ, Hohnloser, SH. Effects of dronedarone on clinical outcomes in patients with lone atrial fibrillation: pooled post hoc analysis from the ATHENA/EURIDIS/ADONIS studies. Journal of Cardiovascular Electrophysiology 2011; 22:770-776.
Impact factor: 3,064 Idézők száma: 16
10. Ehrlich JR, Wegener FT, Anneken L, Duray G, Israel CW, Hohnloser SH. Biventricular Pacing Does Not Affect Microvolt T-Wave Alternans In Heart Failure Patients. Heart Rhythm. 2008; 5:348-52.
Impact factor: 4,444 Idézők száma: 15
11. Fink, A, Duray, GZ, Hohnloser, SH. A patient with recurrent atrial fibrillation and monomorphic ventricular tachycardia treated successfully with dronedarone. Europace 2011; 13:284-285.
Impact factor: 1,98 Idézők száma: 8
12. Gardner RS, Thakur P, Hammill EF, Nair DG, Eldadah Z, Stančák B, Ferrick K, Sriratanasathavorn C, Duray GZ, Wariar R, Zhang Y, An Q, Averina V, Boehmer JP. Multiparameter diagnostic sensor measurements during clinically stable periods and worsening heart failure in ambulatory patients. ESC Heart Fail. 2021; 8:1571-1581.
Impact factor: 3,902 Idézők száma: --

13. Hohnloser SH, Duray GZ, Baber U, Halperin JL. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: current strategies and future directions European Heart Journal Supplements 2008 10: H4-H10
Impact factor: 2,1 Idézők száma: 26
14. Kugler Sz, Duray G, Preda I. Új felismerések a pitvarfibrilláció genezisében és fenntartásában: az egyénre szabott kezelés lehetőségei. Orvosi Hetilap 2018; 159: 1135-1145.
Impact factor: 0,564 Idézők száma: --
15. Leistner DM, Schmitt J, Palm S, Klotsche J, Estel S, Fink A, Israel CW, Assmus B, Duray GZ, Dimmeler S, et al. Intracoronary administration of bone marrow-derived mononuclear cells and arrhythmic events in patients with chronic heart failure. European Heart Journal 2011; 32:485-491.
Impact factor: 10,478 Idézők száma: 9
16. Manegold JC, Israel CW, Ehrlich JR, Duray G, Pajitnev D, Wegener FT, Hohnloser SH. External cardioversion of atrial fibrillation in patients with implanted pacemaker or cardioverter-defibrillator systems: a randomized comparison of monophasic and biphasic shock energy application. European Heart Journal 2007; 28:1731-1738;
Impact factor: 7,924 Idézők száma: 48
17. Medvegy M, Duray G, Pinter A, Preda I. Body surface potential mapping: historical background, present possibilities, diagnostic challenges. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2002; 7:139-51.
Impact factor: -- Idézők száma: 16
18. Medvegy M, Savard P, Pinter A, Tremblay G, Nasmith JB, Palisaitis D, Duray G, Preda I, Nadeau RA. Simple, quantitative body surface potential map parameters in the diagnosis of remote Q wave and non-Q wave myocardial infarction. Can J Cardiol. 2004; 20: 1109-15.
Impact factor: 1,297 Idézők száma: 5
19. Medvegy M, Szücs E, Szakolczai K, Simonyi G, Duray G, Bauernfeind T, Préda I. Anginás panaszt okozó koszorúér-lézió kimutathatósága testfelszíni potenciál térképezéssel. Orvoscépzés 2012; 87:83-87.
20. Medvegy, M, Duray, G, Pinter, A, Préda, I. Testfelületi potenciál térképezés - Történelmi áttekintés, diagnosztikus alkalmazhatóság, saját eredmények és távlati lehetőségek Orvoscépzés 2000; 77:37-51
21. Muk B, Vámos M, Bógyi P, Szabó B, Dékány M, Vágány D, Majoros Z, Borsányi T, Duray GZ, Kiss RG, Nyolczas N. The impact of serum concentration-guided digoxin therapy on mortality of heart failure patients: A long-term follow-up, propensity-matched cohort study. Clin Cardiol. 2020 Dec;43:1641-1648. .
Impact factor: 2,248 Idézők száma: 4

22. Pilecky D, Vamos M, Bogyi P, Muk B, Stauder D, Racz H, Nyolczas N, Duray GZ, Zacher G, Zima E. Risk of cardiac arrhythmias after electrical accident: a single-center study of 480 patients. *Clin Res Cardiol.* 2019; 108:901-908.
Impact factor: 5,268 Idézők száma: 4
23. Pintér A, Székely Á, Duray G, Zámolyi K, Borsányi T, Préda I.: Két atrioventriculáris járulékos köteg által okozott alternáló preexcitációs szindróma *Cardiologia Hungarica* 2000;4: 267-268
24. Pintér A, Székely Á, Zámolyi K, Duray G, Borsányi T, Préda I: Atypikus járulékos köteg által okozott tahikardia radiofrekvenciás katéterablációja *Magy. Belorv. Arch.* 2000; 53: 201-208
25. Pintér A, Zámolyi K, Székely Á, Duray G, Borsányi T, Préda I.: Atrioventriculáris járulékos kötegek lokalizálása 12-elvezetéses EKG delta hulláma alapján *Cardiologia Hungarica* 2000;3: 149-154
26. Richter S, Duray G, Hohnloser SH How to analyze T-wave alternans. *Heart Rhythm.* 2005; 2:1268-71.
Impact factor: 2,667 Idézők száma: 23
27. Richter S, Duray G, Israel CW, Groenefeld G, Hohnloser SH. Beat-to-beat cycle length variation during narrow QRS complex tachycardia: what is the mechanism? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005; 28:1317-9
Impact factor: 1,279 Idézők száma: 1
28. Schmitt J*, Duray G*, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J.* 2009; 30:1038-45.
*: Both authors contributed equally to this work
Impact factor: 9,8 Idézők száma: 350
29. Schmitt, J, Baumann, S, Klingenhoben, T, Richter, S, Duray, G, Hohnloser, SH, Ehrlich, JR. Assessment of microvolt T-wave alternans in high-risk patients with the congenital long-QT syndrome. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2009; 14: 340-345.
Impact factor: 1,208 Idézők száma: 12
30. Schmitt, J, Lewalter, T, Pittrow, D, Duray, G, Goette, A, Brachmann, J, Hohnloser, SH .Klinisches Profil des neuen Antiarrhythmikums Dronedaron. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2010; 135:S38-42
Impact factor: 0,5 Idézők száma: --
31. Simonyi G, Kirschner R, Szűcs E, Préda I, Duray G, Medvegy N, Horváth B, Medvegy M. A Simple Numerical Body Surface Mapping Parameter Signifies Successful Percutaneous Coronary Artery Intervention. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2016; 21:161-168.
Impact factor: 1,852 Idézők száma: --
32. Szegedi N, Zima E, Clemens M, Szekely A, Kiss RG, Szeplaki G, Geller L, Merkely B, Csanadi Z, Duray G. Radiofrequency ablation of focal atrial

tachycardia: Benefit of electroanatomical mapping over conventional mapping. Acta Physiologica Hungarica 2015; 102:252-262.

Impact factor: 0,814

Idézők száma: 5

33. 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 Electrocardiogram Methods for the Differential Diagnosis of Wide QRS Complex Tachycardias. Academic Emergency Medicine 2013; 20:1121-1130. .

Impact factor: 2,198

Idézők száma: 14

34. Tahin T, Riba Á, Clemens M, Földesi Cs, Duray G, Geller L, Merkely B, Sággy L. Szív-elektrofiziológiai vizsgálatok és katéterablációk számának alakulása Magyarországon 2014 és 2016 között Cardiologia Hungarica; 47:195-199

35. Vereckei A, Duray G, Szénási G, Altemose GT, Miller JM. New algorithm using only lead aVR for differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. Heart Rhythm. 2008; 5:89-98.

Impact factor: 4,444

Idézők száma: 164

36. Vereckei A, Duray G, Szenasi G, Altemose GT, Miller JM. Application of a new algorithm in the differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. Eur Heart J. 2007; 28:589-600.

Impact factor: 7,924

Idézők száma: 125

37. Wegener FT, Gronefeld GC, Duray G, Ehrlich JR, Hohnloser SH. Pharmacological therapy for ventricular arrhythmias: evidence for current treatment strategies and perspectives for the future Was kommt, was bleibt, was geht? [Pharmacological therapy for ventricular arrhythmias: evidence for current treatment strategies and perspectives for the future.] Internist (Berl). 2006; 47: 297-307. German.

Impact factor: 0,277

Idézők száma: --

8.4 Az MTA Doktori értekezés témájához nem kapcsolódó könyvfejezetek

1. Böhm, Á, Székely, Á, Duray, G, Tenczer, J A szív ritmus- és ingerületvezetési zavarai In: Tulassay, Zs (szerk.) A belgyógyászat alapjai Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt. (2011) 2 120 p. pp. 491-508. , 18 p.
2. Czuriga, I, Duray, G, Halmai, L, Jánosi, A, Karlócai, K, Kiss, RG, Lengyel, M, Préda, I, Rudas, L, Simon, K ST-elevációval járó akut myocardialis infarktus In: Magyar, Kardiológusok Társasága Szakmai Kollégiuma által kijelölt szerzőcsoport (szerk.) Kardiológiai útmutató : klinikai irányelvek kézikönyve Budapest, Magyarország : Medition Kiadó (2005) pp. 149-168. , 20 p.
3. Duray G, Medvegy M, Préda I.: Repolarisation time intervals in ischemic Heart Disease in Acute Nitroglycerin Effect in: Electrocardiology 2000 ed.:L. De Ambroggi, Casa Editrice Scientifica Internationals, Roma, 2000 pp 159-161

4. Duray G. Fizioterápiás kezelés és a pacemaker In: Sandra, Sándor (szerk.) A fizioterápia dilemmái Budapest, Magyarország : San-Ergonómia Kft. (2017) 469 p. pp. 299-308. , 10 p.
5. Duray, G Szupraventrikuláris ritmuszavarok In: Préda, I; Czuriga, I; Édes, I; Merkely, B (szerk.) Kardiológia : Alapok és irányelvek Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt. (2010) 802 p. pp. 529-541. , 13 p.
6. Duray, Gábor Bradyarrhythmiai és pacemaker-kezelés In: Tulassay, Z (szerk.) Klinikai belgyógyászat Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt. (2017) 839 p. pp. 182-185. , 4 p.
7. Medvegy M, Duray G, Préda I, Paksy A, Pintér A, Nadeau R, Savard P, Tremblay G, Palisaitis D.: Relationship Between the Potential Loss and the Injury of the Non-Infarct Related Coronary Artery in Myocardial Infarction, in: Electrophysiology '98 ed.: I. Préda, World Scientific, Singapore-New Jersey-London-Hong Kong 1999 pp 123-126
8. Medvegy M, Préda I, Nadeau RA, Savard P, Pintér A, Tremblay G, Nasmith T, Palisaitis D, Duray G: Relationship between the Response to Exercise test and the Extension of Potential Loss in Non Q Wave Myocardial Infarction in: Electrophysiology '99 ed.:M.P. Roshchevsky, Institute of Physiology Syktyvkar 2000 pp 172-176
9. Pintér, A, Duray, G, Pósán, E A sinuscsomó működése és betegségei. In: Fazekas, T; Merkely, B; Papp, JGy; Tenczer, J (szerk.) Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia Budapest, Magyarország : Akadémiai Kiadó (2009) 1 120 p. pp. 283-306. , 24 p.
10. Préda I, Medvegy M, Duray G.: Clinical Value of Body Surface Potential Maps, New diagnostic Challenges in: Electrophysiology 2001 ed.:C. A Pastore, Atheneu, Sao Paulo, 2001 pp 21-27
11. Préda I, Pintér A, Székely Á, Duray G, Zámolyi K.: Unusual Manifestations Of Preexcitation in patient with the Wolff-Parkinson-White Syndrome in: Electrophysiology '99 ed.:M.P. Roshchevsky, Institute of Physiology Syktyvkar 2000 pp 177-179
12. Székely Á, Pintér A, Kayser S, Duray G, Préda I, Zámolyi K, Csanádi Z.: Is It Easy To Localize Overt Kent Accessory Pathways by the Delta Wave? in: Electrophysiology '98 ed.: I. Préda, World Scientific, Singapore-New Jersey-London-Hong Kong 1999 pp 139-141
13. Székely, Á, Duray, G Pitvari flutter In: Fazekas, T; Merkely, B; Papp, JGy; Tenczer, J (szerk.) Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia Budapest, Magyarország : Akadémiai Kiadó (2009) 1 120 p. p. 379
14. Székely, Á, Duray, G Tachyarrhythmiai In: Tulassay, Zs (szerk.) A belgyógyászat alapjai Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt. (2007) 1 769 p. pp. 481-492. , 12 p.

9 Köszönetnyilvánítás.

Jelen doktori munkában összefoglalt tudományos munkásság nem jöhetett volna létre számos tanárom, barátom, munkatársaim szakmai iránymutatása, és családom szeretete és türelme nélkül. Lehetetlen felsorolni mindenkit, akitől segítséget, támogatást kaptam az elmúlt két évtizedben, de néhányuknak szeretnék külön köszönetet mondani.

Legelőször is Préda István professzornak, aki az orvosi pályám elejétől kezdve rávezetett a gyógyítás tudományos szemléletére. A végzést követő első években, Medvegy Mihály főorvos témavezetése, Horányi Péter főorvos mindennapi szakmai iránymutatása alapozta meg az orvosi gondolkodásmódot.

Az egyes betegségek, a szívritmuszavarok tudományos szemléletű vizsgálatára Székely Ádám főorvos és Böhm Ádám professzor mutatott rá, akik folyamatosan fenntartották a kíváncsiságomat korábban nem ismert jelenségek, gyógyító módszerek iránt. Köszönetet kell mondjak Wilhelm Kaltenbrunner (Bécs) és Vereckei András főorvos uraknak, akik a 12 elvezetési elektrokardiográfia alapos megközelítését mutatták meg számomra és eközben több tudományos projektben is részt vehettem irányításukkal.

Örök hálával tartozom Stefan Hohnloser professzornak (J.W.Goethe Egyetem, Frankfurt, Németország) aki közel hat éves frankfurti tartózkodásom alatt vezetett tovább a klinikai tudományos munka útján.

Magyarországra való visszatérésemet követően tovább egyengette utamat Kiss Róbert Gábor professzor, jelenlegi főnököm, és a tudományos életben nagy tapasztalattal rendelkező kollégáim, Nyolczas Noémi és Dékány Miklós főorvosok.

Nem lett volna lehetséges a szakmai és tudományos munka lelkes fiatal munkatársak nélkül, akik a mindennapi betegellátásban is nagy segítséget nyújtottak. A teljesség igénye nélkül említem itt Polgár Balázs, Papp Leticia, Vigh Nikolett, Gingl Zoltán nevét. Néhányuk időközben PhD fokozatot is szerzett a szívritmuszavarok témájú kutatási témákban: Vámos Máté, Bári Zsolt, és Bogyi Péter. Ezen a ponton fel kellene soroljam a Kardiológiai osztály összes munkatársát.

A nemzetközi tudományos életből kiemelném Dwight Reynolds, Philippe Ritter és Petr Neuzil támogatását, akik segítettek abban, hogy tudományos- szakmai nézőpontom és vitakészségem a nemzetközi szintű minőségűvé fejlődjön.

Szeretnék köszönetet mondani Kovács Attiláné Marcsinak, az Elektrofiziológiai és Pacemaker műtő vezető műtősnőjének, a pacemaker műtő és részleg munkatársainak, valamint minden további magyar és német kollégának, akiket eddig nem soroltam fel, a

mindennapi munkám támogatásáért, mellyel lehetővé tették a kutatási projektek lefolytatását

Köszönöm nagyon szüleimnek, húgaimnak, nagybátyáimnak, hogy támogattak és lelkesítettek pályám során. És végül, de nem utolsósorban köszönöm gyerekeimnek, Boglárkának, Csillának, Borókának és feleségemnek Nórának, hogy elfogadták azt, hogy érdeklődésem miatt gyakran több időt töltöttem tudományos kérdésekkel mint családommal.