

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Szívelégtelenségben szenvedő betegek kardiovaszkuláris autonóm
regulációjának vizsgálata**

Dr. Urbancsek Réka

Témavezető: Prof. Dr. Rudas László



DEBRECENI EGYETEM
Laki Kálmán Doktori Iskola

Debrecen, 2023

SZÍVELÉGTELENSÉGBEN SZENVEDŐ BETEGEK KARDIOVASZKULÁRIS AUTONÓM REGULÁCIÓJÁNAK VIZSGÁLATA

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Urbancsek Réka okleveles orvosdoktor

Készült a Debreceni Egyetem Laki Kálmán doktori iskolája
(kardiovaszkuláris megbetegedések programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Rudas László, az MTA doktora

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Tomcsányi János, PhD
Dr. Lőrincz István, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Balla György, akadémikus
tagok: Prof. Dr. Tomcsányi János, PhD
Dr. Lőrincz István, PhD
Prof. Dr. Soltész Pál, az MTA doktora
Dr. Légrády Péter, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Kardiológiai Intézet, Augusztus
Előadó, 2023.04.26. 11:00.

Tartalom

1. Rövidítésjegyzék	5
2. A szívelégtelenség terminológiája, gyógyszeres kezelése	6
3. Autonóm kardiovaszkuláris szabályozás, autonóm vizsgálati módszerek	6
3.1. Az artériás baroreflex	6
3.2. Az autonóm idegrendszer szívelégtelenségben	7
3.3. Autonóm vizsgálati módszerek:	7
3.3.1. Az RR intervallumok vizsgálata.....	7
3.3.2. A szimpatikus aktivitás vizsgálata.....	8
3.3.2.1. Az MSNA vizsgálat.....	8
3.3.3. Az artériás baroreflex érzékenysége (= baroreflex sensitivity - BRS).....	8
3.3.3.1. A spontán kardiovagális BRS.....	9
3.3.3.2. A szimpatikus baroreflex érzékenysége	9
3.3.4. A lassú vezényelt légzés (LVL)	9
3.4. Az MSNA szívelégtelenségben – nyitott kérdések	10
3.4.1. Az MSNA (muscle sympathetic nerve activity), illetve a szimpatikus baroreflex jellemzése a HFmrEF csoportban.....	10
3.4.2. Az etiológia és a szimpatikus aktivitás összefüggései a mérsékelt és súlyos kamrafunkció csökkenéssel járó szívelégtelen betegcsoportokban	10
3.4.3. A szimpatikus baroreflex meghatározás technikai kérdései egészséges alanyokban és szívelégtelen csoportokban.....	10
3.4.4. A kardiovagális baroreflex érzékenysége meghatározás kérdései	11
4. Célkitűzések	11
5. Betegek és módszerek	12
5.1. Betegek.....	12
5.2. Az autonóm vizsgálatok kivitelezése, az adatok elemzése.....	12
5.3. Kiegészítő vizsgálatok.....	13
5.4. Statisztikai analízis	13
6. EREDMÉNYEK	14
6.1. Szimpatikus aktivitás a mérsékelt és súlyos kamrafunkció csökkenéssel járó szívelégtelen betegcsoportokban.....	14
6.2. Szimpatikus aktivitás vizsgált betegcsoportokban - az alapbetegség szerepe.....	15
6.3. A baroreflex érzékenysége meghatározhatósága szívelégtelenségben: a lassú vezényelt légzés szerepe16	
7. MEGBESZÉLÉS	17
7.1. Szimpatikus aktivitás a mérsékelt és súlyos kamrafunkció csökkenéssel járó szívelégtelen betegcsoportokban.....	17
7.2. A szimpatikus aktivitás összefüggése az etiológiával a mérsékelt és súlyos kamrafunkció csökkenéssel járó szívelégtelen betegcsoportokban	19

7.3.	A szimpatikus baroreflex érzékenység meghatározásának metodikai kérdései, a vizsgálat korlátai szívelégtelenségben.....	19
7.4.	A heart rate variability paraméterek és a kardiovagális baroreflex érzékenységi indexek nyugalomban, spontán légzési frekvencia mellett.....	21
7.5.	A lassú vezényelt légzés (LVL) szerepe a baroreflex érzékenységi indexek meghatározásában szívelégtelenségben.....	21
8.	Összefoglalás	22
9.	Saját közlemények listája	24
10.	Köszönetnyilvánítás	27

1. Rövidítésjegyzék

HFrEF - súlyos bal kamra funkció csökkenéssel járó szívelégtelenség

HFmrEF - mérsékelt bal kamra funkció csökkenéssel járó szívelégtelenség

HFpEF – megtartott bal kamra funkció csökkenéssel járó szívelégtelenség

NYHA stádium – New York Heart Association funkcionális stádium beosztás

NT-proBNP - N-terminális pro-B-típusú natriureticus peptid

LVEF, EF - bal kamrai ejekciós frakció

RAS – renin-angiotenzin rendszer

ACE – angiotenzin konvertáló enzim

SGLT-2 – nátrium-glükóz kotranszporter

MRA – mineralokortikoid receptor antagonist

ARB – angiotenzin receptor blokkolók

MSNA (muscle sympathetic nerve activity) - izom szimpatikus idegaktivitás

SSNA – bőr szimpatikus idegrostjainak aktivitása

BRS – baroreflex érzékenység

BRS_{SYMP}incidencia – szimpatikus incidencia baroreflex érzékenység

HRV (heart rate variability) - pulzusszám variabilitás

RRI - RR intervallum

RR mean - RR intervallumok átlaga

RRSD – RR intervallumok standard deviációja

BMI - testtömegindex

6MWD – 6 perces járás távolság

LVL – lassú vezényelt légzés

SL – spontán légzés

CVLM – caudalis ventrolateralis neuroncsoport

RVLM – rostralis ventrolateralis neuroncsoport

NTS – nucleus tractus solitarii

OSA – obstruktív alvási apnoe

EK – egészséges kontroll csoport

2. A szívelégtelenség terminológiája, gyógyszeres kezelése

A szívelégtelenség számos országban - így Magyarországon is - az egyik vezető halálok. A szívelégtelenség különböző mechanizmusokkal kialakuló kórképeket magába foglaló szindróma, melybe a hasonló klinikai megjelenés és a párhuzamos irányú, hasonló mechanizmusokon alapuló betegség-progresszió alapján soroljuk a pácienseket. A heterogén összetételű szívelégtelenség szindrómát számos jellegzetesség szerint osztályozhatjuk, például etiológia alapján, illetve funkcionális stádium (New York Heart Association [NYHA] szerinti beosztás) alapján. A szívelégtelenség súlyos kamrafunkció és kontraktilitás csökkenéssel járó típusát (HFrEF - heart failure with reduced ejection fraction; LVEF \leq 40%) évtizedek óta vizsgálják, emellett egyre nagyobb figyelmet fordítunk a megtartott a bal kamrai ejekciós frakcióval járó formára (HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction; LVEF \geq 50 %). Az Európai Kardiológiai Társaság 2016-ban a szívelégtelenség kezelésére és diagnosztikájára vonatkozó új irányelvet fogalmazott meg. Megalkotásra került a mérsékelt kamrafunkció csökkenéssel járó (HFmrEF– heart failure with mid-range ejection fraction; 2021-es ESC guideline-ban: heart failure with mildly reduced ejection fraction; LVEF 41 % - 49 %) szívelégtelen betegcsoport. A HFmrEF egy jelentős alcsoport, mely a szívelégtelenségben szenvedő betegek csaknem egyötödét foglalja magában; epidemiológiája, etiológiája, jellemzői, kezelése és hosszú távú kimenetele jelenleg intenzív kutatások tárgyát képezi.

A szívelégtelenség heterogén csoportjaiban az az egyik összekötő láncszem, hogy a betegség progressziója szorosan összefügg a túlzott és elhúzódó neurohumorális válaszokkal, a fokozott szimpatikus és RAS aktivációval.

A dolgozatban foglalt vizsgálataink idején a sacubitril-valsartan készítmény még nem volt általánosan elérhető Magyarországon, az SGLT2 gátlók pedig még vizsgálat alatt álltak így ezek nem szerepeltek betegeink gyógyszerrei között.

3. Autonóm kardiovaszkuláris szabályozás, autonóm vizsgálati módszerek

3.1. Az artériás baroreflex

A vérnyomás rövid távon történő szabályozásának kulcsa az artériás baroreflex működése. Fiziológias körülmények során az aorta ívben és a sinus caroticusban elhelyezkedő magas nyomású baroreceptorok ingere az érfaldeformáció, amit az éren belüli nyomás változása generál. A receptorokból kiinduló afferens axonok a nervus vagushoz és a nervus glossopharyngeushoz csatlakozva érik el az agytörzset. Míg szisztole alatt az érfal-deformáció

nő, a baroreceptorok felől érkező afferens ingerület a szimpatikus kiáramlás csökkenéséhez vezet, diasztolében a „receptorok csendje” a szimpatikus kiáramlás növekedéséhez vezet. Pulzatis keringésünk így szükségszerűen egyfajta ciklicitást visz a szimpatikus aktivitásba. A paraszimpatikus kiáramlás szabályozása közvetlenebb, a NTS-ből serkentő ingerületek mennek a nervus vagus nucleus dorsalisához és a nucleus ambiguushoz, növelve a vágusz aktivitását.

3.2. Az autonóm idegrendszer szívelégtelenségben

A szívelégtelenség egy hyperadrenerg állapot, melyet kóros szimpatikus aktivitás-növekedés, illetve csökkent paraszimpatikus aktivitás jellemez. A baroreceptív artéria szakaszok tágulékonysága az érfal remodelláció következtében beszűkül, ezzel lecsökken a szisztolés tágulással járó szimpatoinhibíció mértéke. Az alacsony nyomású baroreceptorokból, így a vena pulmonalisok receptoraiból kiváltható szimpatoinhibítoros reflex válasz ugyancsak lecsökken, illetve paradox szimpatikus aktivációról is beszámoltak. A kórképben gyakran előforduló abszolút és relatív iszkémia során a szívizomzatban termelődő endogén humoralis faktorok (bradikinin, adenzin) az epikardiális szimpatikus afferenseket ingerlik, így fokozódik a kardiális szimpatikus afferens reflex működése; nemcsak a szív felé, hanem az artériák és vesék felé irányuló szimpatikus áramlás is fokozódni fog. A szívelégtelenségre jellemző szimpatikus túlsúly kialakulásában döntő szerepet játszanak a fokozott kemoreflexek. A csökkent perctérfogat, a csökkent szöveti perfúzió és az oxidatív stressz folyamatosan stimulálja a perifériás kemoreceptorokat. A légzéssel összefüggő szimpatikus aktivitásgátlás súlyos szívelégtelenségben ugyancsak csökkenhet. A szívelégtelenség mellett jelen lévő társbetegségek (például obezitás, hipertónia, veseelégtelenség) önmagukban is képesek fokozni a szimpatikus aktivitást. Az OSA, mint a szívelégtelenség gyakori társbetegsége további oxidatív stresszt okoz a szervezet számára.

3.3. Autonóm vizsgálati módszerek:

3.3.1. Az RR intervallumok vizsgálata

Az RR intervallumok változásait vizsgálhatjuk önmagukban, pulzusszám variabilitásként, (heart rate variability = HRV), illetve az egyidejűleg zajló vérnyomásváltozások összefüggésében (baroreflex válaszként). Az időben egymást követő RRI változásokat az „idő tartománybeli” HRV paraméterekkel jellemezzük. Ezek a paraméterek szívelégtelenségben jól ismert módon beszűkültek. Jelen vizsgálatainkban csak az RRI átlag és standard deviáció értékeit dokumentáltuk. A HRV vizsgálata a hosszú EKG felvételek, a Holter

monitorozás terjedésével vált mindennapossá. Ugyanakkor vizsgálatok bizonyítják, hogy a paraméterek rövid távú, néhány perces magába foglaló felvételek alapján is jól értelmezhetőek.

3.3.2. A szimpatikus aktivitás vizsgálata

A szimpatikus aktivitás vizsgálatára több módszer is létezik, mint például a speciális laboratóriumi feltételeket megkívánó keringő adrenalin és noradrenalin meghatározás, vagy a noradrenalin spillover technika. A rövid távú szimpatikus aktivitásváltozás, illetve a reflex válaszok megfigyelését kizárólag a szimpatikus izom idegaktivitás (Muscle Sympathetic Nerve Activity = MSNA) vizsgálata teszi lehetővé, melyet, - mint a kutatásainkban alkalmazott legfontosabb technikát-, az alábbiakban részletesen ismertetek.

3.3.2.1. Az MSNA vizsgálat

A vizsgálatot leggyakrabban a nervus peroneus superficialis punkciójával végezzük. Első lépésként az ideg lokalizációja történik meg, tompa fejű stimulátor segítségével a bőrön keresztül leadott kis áramerősségű ingerléssel. A megfelelő pozíciót a hallux/lábfej dorsalflexiója és lateralis elfordulása jelzi. Kijelölhető az a pont is, ahol a legkisebb feszültséggel ingerelve is jelentkezik a válasz. Ezen a helyen kerül beszúrásra a 3-5 mikrométer átmérőjű ingerlő elektróda ill. pár centiméter távolságra egy szigeteléssel el nem látott referenciaelektróda. Ezt követően a mikrotűn keresztül kis feszültséggel (3-5 V) újra indítjuk a stimulációt. A megfelelő pozíciót a már korábban leírt válasz jelzi. Ha a dorsalflexio kis feszültség mellett is jelentkezik (1-2 V), akkor a stimulációt kikapcsoljuk és így regisztrálhatóvá válik a szimpatikus aktivitás. Az MSNA a perifériás vazomotoros szimpatikus aktivitást jelzi. A vizsgálat során a szimpatikus axonok aktivitásának összegzett és feldolgozott jelét, a burst-nek nevezett burkológörbe csúcsot regisztráljuk. Ezek a felvételen jellegzetesen pozitív irányú kilengésként jelennek meg. Az MSNA jellemezhető a burst frekvenciával, mely a percenként jelentkező burst-ök számát jelenti. A burst-ök jelentkezése a szoros baroreflex kontroll jeleként erősen vérnyomásfüggő, illetve szorosan kötődik a szív ciklushoz is, ezáltal pulzusfüggő. Emiatt egy normalizált értéket is meghatározunk; a burst incidenciát, mely a 100 szív ciklus alatt jelentkező burst-ök számát jelenti. Meghatározható a burst-ök amplitúdója, ill. a görbe alatti terület is.

3.3.3. Az artériás barreflex érzékenység (= baroreflex sensitivity - BRS)

Az artériás baroreflex válaszok mindkét autonóm tagozat működésében tükröződnek. Az érfal deformációt közvetlenül mérni nehéz, ezért triggerként a vérnyomás változást szoktuk értelmezni. A válasz mérhető a célszerv (például szinuszcsozó) működésben, vagy a

válaszokat a célszerv felé közvetítő idegi aktivitásban. A baroreflex vizsgálatok alapulhatnak spontán vérnyomás fluktuációkon, ill. vasoaktív gyógyszerrel kiváltott vérnyomás ingadozásokon is.

3.3.3.1. A spontán kardiovagális BRS

A kardiovagálisnak is nevezett paraszimpatikus válaszok (RRI változások) a szisztolés vérnyomás változásával, mutatják a legszorosabb összefüggést. A szisztolés vérnyomás és az RR intervallumok változása közötti összefüggés egy szigmoid görbével jellemezhető, melynek a középső, lineáris szakaszán határozzuk meg az emelkedő ill. csökkenő szisztolés vérnyomás értékek és az azokat követő RRI-k közötti lineáris regresszió meredekségét. Ez a meredekség a kardiovagális baroreflex érzékenység kvantitatív értékét adja meg, melyet ms/Hgmm dimenzióban fejezünk ki. A saját kutatásaink során alkalmazott kardiovagális BRS meghatározási módszer alapját a minimum 3 emelkedő vagy csökkenő szisztolés vérnyomás értékekből és az ezeket követő rövidülő vagy nyúló RR intervallumokból álló spontán szekvenciák képezik. 5 emelkedő ill. 5 csökkenő szekvencia BRS értékének az átlaga a spontán up- ill. down BRS.

3.3.3.2. A szimpatikus baroreflex érzékenység

A szimpatikus válaszok (MSNA változások) pedig a diasztolés nyomás változásával mutatják a legszorosabb összefüggést. A szimpatikus baroreflex érzékenység azt fejezi ki, hogy egységnyi diasztolés nyomásváltozás hatására milyen mértékű szimpatikus burst nagyságbeli, illetve incidencia változás alakul ki. Mivel nem minden szív ciklus esetén jelentkeznek szimpatikus burst-ök, emiatt a szimpatikus BRS meghatározása során a regisztrált diasztolés nyomásértékeket 3 Hgmm-es sávokba rendezzük, majd az egyes sávokhoz tartozó burst-ök nagyságát valamennyi ciklus figyelembevételével átlagoljuk. Vizsgálatunkban meghatároztuk a diasztolés nyomás-MSNA burst incidencia összefüggést. Az összefüggés ábrázolásának lineáris szakaszán a regressziós egyenes meredeksége a szimpatikus „incidencia BRS” (BRS SYMP-incidencia); melynek mértékegysége a burst/100 szív ciklus/Hgmm.

3.3.4. A lassú vezényelt légzés (LVL)

A lassú vezényelt légzés egy 6/perc frekvenciájú légzést jelent. A pulzusszám válaszokat, mint fentebb jeleztük, összetett mechanizmusok váltják ki, a választ magát pedig 0.1 Hz frekvenciánál, (6/perc) a szinusz csomó felé döntően a paraszimpatikus, idegrendszer közvetíti. Ugyancsak fontos a LVL szimpatikus vazomotor aktivitásra gyakorolt hatása. A legalacsonyabb szimpatikus aktivitás a belégzés végén és a kilégzés elején mérhető („feszülő

tüdő”), a magasabb MSNA paraméterek pedig a kilégzés végén és a belégzés elején („kis volumenű tüdő”) regisztrálhatók. A belégzés alatt jelentkező szimpatoinhibíciót inspiratórikus gátlásnak nevezzük, létrejöttében fontos szerepe van a tüdő feszülésreceptorainak.

3.4. Az MSNA szívelégtelenségben – nyitott kérdések

3.4.1. Az MSNA (muscle sympathetic nerve activity), illetve a szimpatikus baroreflex jellemzése a HFmrEF csoportban

Régóta ismert, hogy szívelégtelenségben a szimpatikus aktiváció kórosan emelkedett, s az élettani gátló hatások, mint a vérnyomásemelkedés, vagy a belégzés, alig érvényesülnek. A megfigyeléseket támogató bizonyítékokat azonban zömmel a legsúlyosabb állapotú, HFrEF betegekben gyűjtötték. Ugyanebben a csoportban az MSNA kóros baroreflex kontrollját is igazolták. Bár a pulzatis vérnyomással összefüggő, szív ciklusokhoz kapcsolódó burst aktivitás még súlyos szívelégtelenségben is megmarad. Súlyos szívelégtelenségben igazolták azt is, hogy a kóros MSNA a mortalitás prediktora. Újabban vannak adataink arra, hogy a HFpEF csoportban is detektálható fokozott MSNA. Egy 2019-ben megjelent közleményben a HFrEF, HFmrEF és HFpEF szívelégtelen betegek MSNA eredményeit összehasonlítva megállapították, hogy a szívelégtelenség súlyosbodásával a szimpatikus aktivitás fokozatos, és a betegcsoportokat egymáshoz viszonyítva szignifikáns növekedése figyelhető meg. Hasonló tendenciát figyeltek meg a szimpatikus BRS-t illetően. Mindezek ellenére, a HFmrEF betegcsoportról autonóm reguláció és szimpatikus aktivitás tekintetében még korántsem áll rendelkezésünkre elegendő információ.

3.4.2. Az etiológia és a szimpatikus aktivitás összefüggései a mérsékelt és súlyos kamrafunkció csökkenéssel járó szívelégtelen betegcsoportokban

A szívelégtelenség hátterében álló alapbetegség szimpatikus aktivitásra gyakorolt hatása vitatott. Egyes munkacsoportok az ischaemiás eredetű szívelégtelen betegeknek magasabb szimpatikus aktivációt észleltek, más munkacsoportok azonban nem találtak hasonló eltérést. A HFrEF és HFmrEF betegcsoportok közös vonása az ischaemiás eredet magas előfordulása. Mindezek alapján az etiológia a HFmrEF csoportban is fontos szerepet játszhat, tisztázásra szorul.

3.4.3. A szimpatikus baroreflex meghatározás technikai kérdései egészséges alanyokban és szívelégtelen csoportokban

A burst incidencián alapuló BRS érték, a $BRS_{\text{SYMP-incidencia}}$ egészséges alanyokban magas arányban meghatározható, de a spontán szimpatikus BRS meghatározás módszertana nem egységesített. Egy, a közelmúltban megjelent közlemény szerint, mely egészséges alanyokat vizsgált, a szimpatikus BRS számításakor a burst incidencia és diasztolés nyomás közötti összefüggésére vonatkozó korrelációs koefficiens elfogadható értékét az eddig alkalmazott $r \geq 0,5$ -ről $r \geq 0,7$ -re szükséges emelni. Szívelégtelenségben a $BRS_{\text{SYMP-incidencia}}$ meghatározhatóságát nem vizsgálták alaposan. Korábbi saját vizsgálatunkban, szívelégtelenségben szenvedő betegekben azt találtuk, hogy a $r \geq 0,5$ korreláció koefficiens határ alkalmazásával a $BRS_{\text{SYMP-incidencia}}$ mindössze a páciensek felében volt meghatározható, elképzelhető, hogy a meghatározhatósági arány a „szigorúbb” $r \geq 0,7$ korrelációs koefficiens érték alkalmazása mellett még ennél is szerényebb szívelégtelen betegek körében.

A szimpatikus BRS meghatározásának egységesítése kapcsán további akadályt jelent a szívelégtelenségben gyakran előforduló gyors, felületes vagy periodikus légzés. A légzés erős befolyással bír az autonóm aktivitásra, így a szimpatikus BRS meghatározására vonatkozó módszer standardizációja során érdemes lehet 6/min lassú vezényelt légzést alkalmazni.

3.4.4. A kardiovagális baroreflex érzékenység meghatározás kérdései

A kardiovagális BRS rendellenességei szívelégtelenségben bőségesen dokumentáltak. Az is ismert, hogy a BRS értékek e betegcsoportban a gyenge korrelációk miatt gyakran meghatározhatatlanok. Tisztázandó kérdés lehet, hogy az LVL miként befolyásolja a BRS értékek elérhetőségét és nagyságát szívelégtelenségben. A különböző módon meghatározott kardiovagális BRS értékek szorosán összefüggnek egymással. Ugyanakkor az irodalom ellentmondásos abban a kérdésben, hogy a szimpatikus és kardiovagális baroreflex indexek egymással összefüggenek-e.

4. Célkitűzések

Kutatásunk egyik elsődleges célja volt a szimpatikus aktivitás meghatározása a HFmrEF betegcsoportban, az eredmények összevetése a HFrEF és egészséges alanyokban mért adatokkal. Célul tűztük ki annak a vizsgálatát, hogy a szívelégtelenség HFmrEF és HFrEF csoportjaiban a szimpatikus aktivitás miképp függ össze a betegek demográfiai, klinikai súlyossági (NYHA stádium), laboratóriumi, (NT pro-BNP), és noninvazív úton meghatározott jellemzőivel. Ugyancsak vizsgálni kívántuk az összefüggéseket a fizikai terhelhetőséget jelző 6 perces járástávolsággal. A HFmrEF csoportról ilyen adatokat eddig még nem publikáltak.

Vizsgáltuk továbbá, hogy az alapbetegség milyen módon befolyásolja a szimpatikus aktivitást az egyes szívelégtelen betegcsoportokban.

További célunk volt a kardiovagális és szimpatikus baroreflex érzékenység meghatározhatóságának felmérése a szívelégtelen betegek és az egészséges alanyok körében ill. annak vizsgálata, hogy a különböző korrelációs határértékek ($r \geq 0.5$ vs. $r \geq 0.7$) és a lassú vezényelt légzés milyen hatással vannak a szimpatikus baroreflex érzékenységi indexek meghatározhatóságára.

5. Betegek és módszerek

5.1. Betegek

Vizsgálatunkba a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika Ambulanciáján gondozott, ismert, stabil állapotú, kórházi felvételt legalább 3 hónapja nem igénylő, optimális gyógyszeres kezelés alatt álló szívelégtelen betegeket (felnőtt; >18 éves) vontunk be. Az ismert módon neuropathiával járó kórképekben szenvedő betegek kizárásra kerültek. Az ejekciós frakció szerepét vizsgáló tanulmányban a HF_rEF – HF_mrEF alcsoport kategóriáinkat a nemzetközi ajánlás alapján alkottuk meg. A metodikai kérdéseket tanulmányozó vizsgálatba csak azokat a betegeket vontuk be, akiknél rendelkezésre állt a megfelelő; - azaz az öt perces felvételtől legalább 3 percig extraszisztole-mentes nyugalmi regisztrátum és a LVL alatt készült hasonló szakasz. Életkor szerint egyeztetett egészséges kontroll csoportunk a kórházi dolgozók és egyetemi oktatók vizsgálatba való bevonásával jött létre.

5.2. Az autonóm vizsgálatok kivitelezése, az adatok elemzése

Autonóm vizsgálatainkat a délelőtti órákban végeztük, klinikánk autonóm laboratóriumában. Az MSNA vizsgálat nyugalmi fekvő helyzetben történt. A jeleket a jobb láb nervus peroneus idegének lokalizációját követően, annak mikroneurográfias vizsgálata során nyertük. A szimpatikus idegaktivitás mérést folyamatosan rögzített EKG és folyamatosan, noninvazív módon végzett vérnyomás mérés mellett végeztük (FINAPRES 2300). A légzésszám meghatározása céljából egyszerű, nem kalibrált légzési szignált biztosító pneumobeltet helyeztünk fel betegeink derekára. Méréseink során 5 percig tartó spontán légzéssel, majd 5 percen keresztül tartó 6/min légzési frekvenciájú, 1:1 belégzés – kilégzés arányú lassú vezényelt légzéssel szakszakaszokat rögzítettünk. Az MSNA-, EKG-, vérnyomás-, és pneumobelt-jeleket Windaq programmal online digitalizáltuk. A regisztrátumok előzetes

minőségi ellenőrzést követően (stabil alapvonal, szimpatikus burst – zaj arány 3:1, vagy ennél nagyobb) kerültek archívumunkba. Az offline analízist a WinCPRS szoftvercsomag segítségével végeztük. A WinCPRS program automatikusan elvégzi az EKG-n rögzített QRS komplexumok R hullámainak, a szisztolés és diasztolés vérnyomás értékek és a burst-ök detekcióját. A WinCPRS szoftver tartalmazza az artériás nyomás pulzuskontúr analízisén alapuló verőtérfogat-, perctérfogat meghatározó programot is. A WinCPRS programmal meghatároztuk a pulzusszám variabilitás „idő-, illetve frekvencia tartománybeli” paramétereit, a kardiovagális up-BRS és down-BRS értékeket. A szimpatikus idegaktivitást burst frekvencia és burst incidencia meghatározásával jellemeztük, továbbá meghatároztuk a $BRS_{SYMP-incidencia-t}$ mind az $r \geq 0.5$, mind az $r \geq 0.7$ korrelációs határértékek figyelembevételével.

5.3. Kiegészítő vizsgálatok

Minden vizsgálatba bevont beteg és egészséges önkéntes esetében a szimpatikus idegaktivitás mérés előtt szívultrahang vizsgálatot végeztünk a bal kamrai ejekciós frakció (Simpson-féle módszer) meghatározása céljából. Betegeinkről demográfiai adatokat, nyugalmi vérnyomás, pulzus és légzésszám értékeket rögzítettünk, továbbá vért vettünk NT-proBNP meghatározása céljából. Amennyiben mozgásszervi betegség nem akadályozta azt, a 6 perces járástávolságot (6MWD) is teszteltük. A 6MWD nemhez és korhoz igazított normál tartományait a standard egyenletek alapján határoztuk meg. A 6MWD-t normálisnak tekintettük amennyiben az elvárttal egyenlő vagy annál nagyobb távot tudott megtenni az alany; az eredményt abnormálisnak tekintettük, ha az elvártnál kisebb távot tudott megtenni a beteg, vagy a teszt elvégzésére szívelégtelenségből fakadó panaszok miatt nem vállalkozott. A neuropathia kizárása céljából a betegeknél elektroneurográfias vizsgálatot is végeztünk.

5.4. Statisztikai analízis

Az adatok statisztikai elemzését az IBM SPSS (26-os verzió; Chicago, Illinois USA) szoftverével végeztük. A normál eloszlás megítélése céljából Kolmogorov-Smirnov tesztet végeztünk. A csoportok összehasonlítására Mann–Whitney vagy a normál eloszlást nem mutató paraméterek esetében Kruskal–Wallis és Fisher-féle egzakt nonparametrikus teszteket, khinégyszet (χ^2) próbát, illetve varianciaanalízist alkalmaztunk. Korrelációs elemzéseinket Spearman-féle korrelációs teszttel végeztük. A 0,05-nél kisebb P értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük. A paraméterek közötti összefüggéseket lineáris regresszióval értékeltük.

6. EREDMÉNYEK

6.1. Szimpatikus aktivitás a mérsékelt és súlyos kamrafunkció csökkenéssel járó

szívelégtelen betegcsoportokban

2018 júniusától 2020 február végéig összesen 80 beteg MSNA vizsgálatát végeztük el, közülük 56 beteg (23 HFrEF és 33 HFmrEF csoportú beteg) esetében sikerült jó minőségű, értékelhető MSNA felvételt készíteni. Kontroll csoportunkba 10 egészséges alanyt vontunk be. Mindkét szívelégtelen betegcsoport szignifikánsan nagyobb légzésszámmal és testtömegindexszel rendelkezett az egészséges kontrollokhoz képest.

A közepesen csökkent ejekciós frakcióval rendelkező betegcsoportban egy kivétellel minden beteg a NYHA I vagy II funkcionális osztályba tartozott, ezzel szemben a HFrEF csoportba tartozó betegek 61 %-a NYHA III vagy IV stádiumú volt és csak 39 % tartozott a NYHA I-es vagy II-es osztályba ($p = 0,002$).

Mozgásszervi okok miatt összesen 11 beteg nem tudta elvégezni a 6 perces sétatesztet; a HFrEF csoportba tartozó betegek közül 4 alanyuk nyugalmi nehézlégzése volt, emiatt eltekintettünk a sétateszt elvégzésétől. A 6MWD a HFmrEF csoportba tartozó betegek 23 %-ban és a HFrEF betegcsoport 58 %-ban volt kóros ($p=NS$).

A szívelégtelen betegcsoportok NT-proBNP szintjei között is szignifikáns különbséget találtunk, a HFrEF-ben szenvedő betegek csaknem tízszer magasabb NT-proBNP szinttel rendelkeztek a HFmrEF betegcsoport tagjaihoz képest ($p<0,001$). A pulzustérfogat és a perctérfogatindex szintén szignifikánsan alacsonyabb volt a HFrEF csoportban a HFmrEF-ben szenvedők és egészséges kontrollokhoz képest.

Az átlagos RRI (RRI mean) értéke szignifikánsan nagyobb a HFmrEF betegek körében az egészséges kontrollokhoz képest. Az RRSD a HFrEF csoportban ugyan nem szignifikánsan, de jóval alacsonyabb volt a másik két vizsgált csoporthoz képest.

A szisztolés és diasztolés vérnyomás hasonló volt a 3 csoportban. A pulzusnyomás az EK és HFmrEF csoportban csaknem egyenlő értéket vett fel (68 ± 12 Hgmm és 66 ± 13 Hgmm); a HFrEF csoportban ez a paraméter szignifikánsan alacsonyabbnak adódott (53 ± 17 Hgmm).

A betegek béta blokkoló dózisát carvedilol-ekvivalens dózisokban fejeztük ki. A vizsgálatban részt vevő összes szívelégtelenségben szenvedő betegnél a pulzusszám és a szimpatikus burst paraméterek statisztikailag nem különböztek a béta-blokkolóval ($n = 45$) és a béta-blokkolóval nem kezelték ($n = 11$) között.

Az egészséges kontrollok burst frekvenciája és burst incidenciája 27 ± 9 burst/min, illetve 39 ± 13 burst/100 szív ciklus volt. A HFmrEF csoportban ezek az értékek 41 ± 11 burst/min, illetve 66 ± 17 burst/100 szív ciklus, a HFrEF csoportban pedig 58 ± 17 burst/min, illetve 822 ± 15 burst/100 szív ciklus voltak. A két betegcsoport burst frekvencia és incidencia tekintetében szignifikánsan különbözött mind egymástól, mind az egészséges kontrolloktól, ($p < 0.001$ valamennyi összevetésre).

A BRS_{SYMP} -incidencia minden egészséges kontroll alanyban meghatározható volt. Ezzel szemben a HFrEF csoportban csak 48%-ban, a HFmrEF csoportban pedig 60%-ban volt kalkulálható ez a mutató. A BRS_{SYMP} -incidencia tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két betegcsoport között, de a HFmrEF és HFrEF csoportban mérhető érték is szignifikánsan alacsonyabb volt a kontroll csoportéhoz képest.

Az összes szívelégtelen betegre ($n = 56$) vonatkoztatva vizsgáltuk a szimpatikus aktivitás és a klinikai/laboratóriumi értékek közötti összefüggéseket. A burst frekvencia szignifikáns fordított összefüggést mutatott az átlagos RR intervallummal ($R = 0,67$, $p < 0.001$), az ejekciós frakcióval ($R = 0,67$, $p < 0.001$), a stroke volumen indexszel ($R = 0,3$, $p = 0.04$), és a pulzusnyomással ($R = 0,36$, $p < 0.01$). Szintén szoros összefüggést találtunk a burst frekvencia és az NT-proBNP szintek között, ugyanakkor az NT-proBNP nagyon széles határok között mozgott, nem normális eloszlást mutatott, ezért logaritmikus transzformációt követően is vizsgáltuk az összefüggést, mely alapján ugyanarra a következtetésre jutottunk: a nagyobb burst aktivitás magasabb NT-proBNP szinttel jár. A burst incidencia csak az ejekciós frakcióval és az NT-proBNP szintekkel korrelált.

A NYHA III-IV kategóriába tartozó szívelégtelen betegeknek szignifikánsan nagyobb volt a burst frekvenciája, mint a NYHA I-II stádiumú betegeknek (58 ± 19 vs. 46 ± 15 burst/perc; $p = 0,04$).

Azon betegek körében, akiknél a 6 perces sétateszt kóros volt, szignifikánsan magasabb burst frekvenciát találtunk, mint a kornak és nemnek megfelelő távot teljesítőknél (54 ± 17 vs. 42 ± 13 burst/perc; $p = 0,01$).

6.2. Szimpatikus aktivitás vizsgált betegcsoportokban - az alapbetegség szerepe

A vizsgálatba bevont valamennyi beteget, ($n = 56$), az etiológia szerint is csoportosítottuk; két alcsoportot képeztünk aszerint, hogy a szívelégtelenség iszkémiás, vagy nem-iszkémiás eredetű-e. A betegek közül 22 szenvedett nem-iszkémiás és 34 iszkémiás eredetű szívelégtelenségben. Az iszkémiás és nem-iszkémiás csoport között szignifikáns

különbséget csak a kor tekintetében találtunk (nem-iszkémiás: 55 ± 10 év; iszkémiás: 63 ± 10 év ($p < 0,01$). Az iszkémiás szívelégtelenek burst frekvencia és burst incidencia értéke (46 ± 16 burst/perc és 71 ± 17 burst/100 ciklus) hasonló volt a nem-iszkémiás betegek (52 ± 17 burst/perc és 75 ± 19 burst/100 ciklus), eredményeihez ($p = NS$). Hasonló következtetésre jutottunk a szimpatikus aktivitás tekintetében akkor is, amikor az EF mentén képzett HFrEF és HFmrEF alcsoportokon belül szeparáltan vizsgáltuk meg az etiológia szerepét.

6.3. A baroreflex érzékenység meghatározhatósága szívelégtelenségben: a lassú

vezényelt légzés szerepe

Jelen analízishez 33 szívelégtelen beteg rendelkezett megfelelő hosszúságú és minőségű, (extraszisztole-mentes) felvétellel. Az egészséges kontroll csoportunkba továbbra is 10 alany tartozott. A szívelégtelenségben szenvedő betegek átlagos ejekciós frakciója $37 \pm 10\%$ volt (17-48%), az NT-proBNP szintek medián értéke 337 ng/mL volt. 27 beteg (87 %) béta blokkoló, 28 beteg MRA, 32 beteg (97 %) ACE gátló vagy ARB terápiában részesült. A betegek és az egészséges kontrollok pulzusa hasonló, de a szívelégtelen alanyok szisztolés vérnyomása szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollcsoport vérnyomásához képest. A nyugalmi légzésszám, a burst frekvencia és burst incidencia szignifikánsan magasabb volt a HF betegek körében.

A lassú vezényelt légzés (LVL) nem okozott szignifikáns mértékű szívfrekvenciaváltozást, viszont a szívelégtelenek és az egészséges kontrollok szisztolés vérnyomása is kismértékben csökkent a 6/min légzési minta alatt (HF: -5 ± 11 Hgmm, EK: -4 ± 7 Hgmm; $p=NS$). A burst frekvencia (-5 ± 5 vs. -2 ± 3 burst/perc; $p < 0,03$) és a burst incidencia (-9 ± 7 vs -3 ± 4 burst/100 szívciklus; $p < 0,003$) csökkenése nagyobb volt a szívelégtelen betegek körében a lassú vezényelt légzés alatt. A szívelégtelenségben szenvedő betegek spontán légzés és 6/perces vezényelt légzés során detektált burst frekvenciája és burst incidenciája szorosan korrelált.

Spontán légzés alatt a kardiovagális up és down-BRS értékek a szívelégtelenségben szenvedő betegek negyedében voltak meghatározhatók; értékük SL és LVL alatt is hasonló volt, viszont mindkét kardiovagális BRS mutató meghatározhatósági aránya szignifikánsan nőtt a 6/min légzési minta mellett. Egészséges kontrollok körében az up-, és down-BRS igen magas arányban volt kalkulálható és LVL hatásra nem volt szignifikáns változás az említett paraméterek meghatározhatóságában. A szívelégtelen betegek és egészséges kontroll alanyok

up és down-BRS tekintetében szignifikánsan nem különböztek sem spontán, sem lassú vezényelt légzés alatt.

Az $r \geq 0,5$ korrelációs értéket alkalmazva a szimpatikus incidencia BRS meghatározhatóságának tekintetében nem volt szignifikáns különbség az egészséges kontrollok és a szívelégtelen betegek között. A $BRS_{SYMP-incidencia}$ értékek spontán légzés alatt szignifikánsan, 6/min vezényelt légzés alatt pedig nem szignifikánsan, de magasabbak voltak az egészséges kontrollokban a szívelégtelen betegekhez viszonyítva. A spontán légzéshez viszonyítva, a lassú vezényelt légzés alatt nagyobb (negatívabb) $BRS_{SYMP-incidencia}$ érték volt meghatározható mind a szívelégtelen, mind az egészséges kontrollok körében, de a különbség egyik vizsgált csoportban sem volt statisztikailag szignifikáns.

Az $r \geq 0,7$ korrelációs értéket alkalmazva, a $BRS_{SYMP-incidencia}$ meghatározhatósága az egészséges kontrollokban nem változott, azonban tovább csökkent a szívelégtelen betegcsoportban az $r \geq 0,5$ érték melletti meghatározhatósághoz képest. Ez a csökkenés statisztikailag szignifikáns különbséget eredményezett a szívelégtelen betegek és az egészséges kontrollok között mind spontán, mind 6/perces vezényelt légzés alatt. A fenti korrelációs értéket alkalmazva a 6/perces vezényelt légzés szignifikánsan növelte a $BRS_{SYMP-incidencia}$ értékét a szívelégtelenségben szenvedő betegek körében.

Azoknál a betegeknél, ahol $r \geq 0,7$ korrelációs értékkel is meghatározható volt a $BRS_{SYMP-incidencia}$ érték, alaphelyzetben szignifikánsan alacsonyabb burst frekvencia és burst incidencia volt megfigyelhető, azokhoz képest, akiknél nem volt meghatározható ez az érték. Az $r \geq 0,5$ és az $r \geq 0,7$ határértékkel meghatározható BRS értékekkel bíró betegek közt is hasonló, de a szignifikancia szintet el nem érő különbség volt.

Sem az egészséges kontrollokban, sem a szívelégtelen betegcsoportban nem találtunk szignifikáns összefüggést a kardiovagális baroreflex mutatók és a $BRS_{SYMP-incidencia}$ értékek között sem spontán, sem 6/min lassú vezényelt légzés során.

7. MEGBESZÉLÉS

7.1. Szimpatikus aktivitás a mérsékelt és súlyos kamrafunkció csökkenéssel járó szívelégtelen betegcsoportokban

Kutatásunk legfontosabb megállapítása, hogy a szimpatikus aktivitás (burst frekvencia és incidencia) a HFmrEF csoportban az egészséges alanyokhoz viszonyítva szignifikáns módon, kórosan fokozott, de nem éri el a HFrEF csoportban mérhető szintet. Az irodalomban

mindez ideig csak egy kis esetszámon alapuló közlemény foglalkozott a mérsékelten csökkent ejekciós frakciójú betegek szimpatikus aktivitásával. Saját vizsgálatunk lényegesen nagyobb létszámú betegcsoportokban erősítette meg a korábbi megfigyelést. Ugyancsak megerősítettük azt, hogy a HFmrEF csoportú betegeknél a szimpatikus aktivitás baroreflex kontrollja csökkent az egészséges alanyokhoz viszonyítva, ez utóbbi megfigyelést a BRS_{SYMP} -incidencia alkalmazásával támasztottuk alá.

Az MSNA burst frekvencia szignifikáns fordított összefüggést mutatott az átlagos RR intervallumok hosszával. Ez az összefüggés következik a burst-ök szoros szív ciklus-kötődéséből, - a gyorsabb pulzus (rövidebb RRI) időegység alatt több potenciális burst jelentkezését teszi lehetővé. Amikor az aktivitást burst incidenciában, (normalizálva) fejezzük ki, az RR intervallum-függés elvész. A HFrEF csoportban nyilvánvalóan kevésbé hatékony pulzuskontrollt sikerült elérni, mint a HFmrEF csoportban, így felmerülhet, hogy a magasabb burst frekvencia a magasabb pulzussal függ össze. Ezt a feltételezést cáfolja, hogy a HFmrEF és HFrEF csoportok között a burst incidenciában is szignifikáns különbség mutatkozott, melyet a bevezetőben részletezett pulzusszám független tényezők magyaráznak. Megjegyzendő, hogy a kevésbé sikeres pulzuskontroll a HFrEF csoportban nem az alacsonyabb dózisú béta blokkoló kezeléssel magyarázható, hanem a csoportra jellemző fokozott szimpatikus aktivitással, s azzal, hogy ebben a csoportban a további dóziszemelés a betegek elesettebb állapota, alacsonyabb vérnyomás értékei már gátolták.

A vizsgált csoportokban a szimpatikus aktivitás eltéréseit kóros klinikai és laboratóriumi paraméterek előfordulása is kísérte. A BMI mindkét betegcsoportban szignifikánsan nagyobb volt, mint az önkéntesekben. Ennek háttérében a betegséggel összefüggő mozgáshiány, az eltérő táplálkozási szokások, illetve a betegeben esetenként jelentkező folyadékretenció is állhatott. Jól ismert a HFrEF betegcsoportban az NT-proBNP szinteknek prognosztikai jelentősége. Úgy tűnik, az NT-proBNP prognosztikai értéke HFmrEF-ben ugyancsak jelentős. Érdemes emlékezni arra, hogy e betegcsoportban bizonyos társbetegségek jelenléte (cukorbetegség, obesitas, pitvarfibrilláció) is módosíthatja ezt a fontos laboratóriumi markert. Jelen vizsgálatunkból a cukorbetegségben és pitvarfibrillációban szenvedő betegek kizárásra kerültek, így ezen tényezők nem befolyásolták az eredményeinket, így is igazolódott az MSNA és NT-proBNP szintek közötti igen szoros, pozitív korreláció.

Tanulmányunk során a betegcsoportjainkat ejekciós frakció alapján kategorizáltuk, azonban a csoportosítás egyéb funkcionális paramétereken is alapulhat. A NYHA funkcionális állapot szerepének megítélését zavarja, hogy a kis betegszámú korai vizsgálatokban a funkcionális osztályokat gyakran összevonták. Egy nemrég publikált metaanalízis a

szívelégtelenség funkcionális stádiumának (NYHA I-II; és NYHA III-IV) romlásával párhuzamosan a szimpatikus aktivitás szignifikáns növekedését állapította meg. Jelen kutatásunk eredményei is ez utóbbi megfigyelést támasztják alá.

Azok a betegek, akik a 6 perces sétateszt során az elvártnál kisebb távot teljesítettek, döntően a HF_rEF betegcsoport tagjai voltak és emelkedett burst frekvenciával rendelkeztek. Az összes szívelégtelen beteget vizsgálva a stroke volumen index gyenge fordított összefüggést mutatott a burst frekvenciával. A pulzusnyomás és a burst frekvencia közötti fordított összefüggésnek klinikai jelentősége van.

7.2. A szimpatikus aktivitás összefüggése az etiológiával a mérsékelt és súlyos kamrafunkció csökkenéssel járó szívelégtelen betegcsoportokban

Az etiológia összefüggése a szimpatikus aktivitással a HF_{mr}EF csoportban jelen vizsgálatunkig tisztázatlan volt. Kiindulópontként szolgálhat, hogy a HF_{mr}EF és a HF_rEF alcsoportokban hasonló az iszkémiás eredet előfordulási gyakorisága; de az etiológia szerepéről még a sokat vizsgált HF_rEF csoportról sem áll rendelkezésünkre egyértelmű eredmény. Grassi és munkatársai HF_rEF betegekben nem találtak szignifikáns különbséget az iszkémiás és nem-iszkémiás eredetű szívelégtelen betegek szimpatikus aktivitásában. Ezekről eltérő megfigyeléseket tett Notarius munkacsoportja, akik szignifikánsan nagyobb szimpatikus aktivitást találtak az ischaemiás eredetű, mint a nem ischaemiás eredetű szívelégtelenségben. A két populáció közti különbséget az iszkémia következtében kialakuló vagalis afferensek nekrosis miatti interrupciójával (a szimpatikus kiáramlásra gyakorolt gátló hatásuk így kiesik) illetve a kamrai szimpatikus afferens idegek krónikus iszkémiás stimulációjával magyarázták. A jelen kutatásunkba bevont 56, angina tekintetében stabil beteg vizsgálatából származó eredményeink a Grassi és munkatársai által publikált eredményeket erősítik meg. Az alcsoportokat szeparáltan vizsgálva megállapításainkat kiterjeszthettük a HF_{mr}EF alcsoportra is. Az iszkémia szerepének tisztázására további vizsgálatok szükségesek.

7.3. A szimpatikus baroreflex érzékenység meghatározásának metodikai kérdései, a vizsgálat korlátai szívelégtelenségben

Mint a bevezetőben részleteztem, az MSNA és a vérnyomás felvételek birtokában megítélhető a szimpatikus baroreflex reguláció mértéke, „érzékenysége”. Azt váránk, hogy a szimpatikus burst, mint a szimpatikus aktivitási csúcs „burkológörbéje” amplitúdójával, illetve

a görbe alatti területtel a legszerencsésebb paraméter az aktivitásváltozás jellemzésére. A gyakorlatban azonban kiderült, hogy az MSNA amplitúdót, areát, illetve esetenként még ezeken túl az incidenciát is figyelembe vevő „totális aktivitást” alkalmazó baroreflex indexek meghatározhatósága, illetve reprodukálhatósága egészséges alanyokban is korlátozott. A burst amplitúdó és area nagyon érzékenyek a regisztráló mikrotű helyzetére. Minimális pozíció változások, esetenként teljes szignál-vesztéssel, de legalábbis szignál amplitúdó változással járnak. Egy ilyen változás durván meghamisítja a baroreflex összefüggéseket. Az amplitúdó változása nem befolyásolja a burst incidenciát értelmezését, s talán ezzel magyarázható, hogy egészséges önkéntesek körében a $BRS_{SYMP-incidencia}$ vizsgálatot több közlemény jól kivitelezhetőnek találta.

A súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegek körében ismert volt a szimpatikus BRS értékek csökkenése, azonban magáról a meghatározhatóságról kevés adat állt rendelkezésre. Közmegegyezés szerint $r \geq 0.5$ korrelációs koefficienssel bíró szimpatikus BRS összefüggéseket fogadunk el valószínűnek, azonban ezzel feltehetően véletlenszerű, nem baroreflex mechanizmusú indexeket is találunk. Emiatt újabban egészséges alanyoknál szigorúbb, $r \geq 0.7$ korrelációs határérték bevezetését javasolják. Jelen vizsgálatunkban az $r \geq 0.5$, és a szigorúbb $r \geq 0.7$ korrelációs határértékeket is teszteltük. Azt találtuk, hogy a szigorúbb határérték, nem befolyásolta egészséges kontrolljainkban a $BRS_{SYMP-incidencia}$ meghatározhatóságát. Ezzel szemben a $BRS_{SYMP-incidencia}$ meghatározhatósága szívelégtelen betegekben, nyugalmi körülmények között, spontán légzési frekvencia mellett is mindössze 39%-os volt. A meghatározhatatlan burst incidenciát – diasztolés nyomás összefüggés magyarázata a rendkívül magas, esetenként a 100%-ot közelítő burst incidenciát lehetett, mely tág diasztolés nyomáshatárok közt változatlanul fennállt. A gyógyszeresen kiváltott vérnyomás hullámzások lényegesen nagyobbak, mint a nyugalmi spontán fluktuációk, elképzelhető, hogy olyan diasztolés tartományt is elérnek, ahol már érvényesülhet a burst inhibíció. Jelen megfigyeléseink ezért a farmakológiai tesztekre nem kiterjeszhetőek.

A meghatározhatatlan $BRS_{SYMP-incidencia}$ alapján kijelölt csoportban nem csak a szimpatikus aktivitás volt fokozott, hanem tendenciaszerűen alacsonyabb EF és magasabb NT-proBNP értékeket is találtunk. Feltételezhető, hogy egy súlyosabb állapotú alcsoportról van szó. A meghatározhatatlan szimpatikus baroreflex indexek prognosztikus szerepéről egyelőre nincsenek adatok, de megfigyelésünk alapján érdemes lenne ezt utánkövetéses vizsgálatokban ellenőrizni.

7.4. A heart rate variability paraméterek és a kardiovagális baroreflex érzékenységi indexek nyugalomban, spontán légzési frekvencia mellett

A HRV idő-, és frekvencia tartománybeli paraméterei évtizedek óta képezik kutatások tárgyát. A gyógyszeres és spontán módszerekkel meghatározott kardiovagális indexekről hosszú ideje tudjuk, hogy értékük szívelégtelenségben kórosan csökkenhet. Nagy figyelmet váltott ki, amikor a kórosan csökkent kardiovagális BRS indexekről, (és bizonyos HRV paramétereikről) bebizonyosodott, hogy akut szívinfarktust követően összefüggnek a kedvezőtlen kimenetellel. Utóbb a BRS értékekről hasonló megfigyelést tettek szívelégtelenségben is. Az elmúlt két évtized során jelentősen megváltozott a szívelégtelenség kezelése, új gyógyszerek jelentek meg, fokozott figyelmet fordítunk a terápia optimalizálására.

Egy friss közlemény szerint három különböző módszerrel (egy gyógyszeres, két spontán) meghatározott kardiovagális BRS nem jelezte az 5 éves túlélés esélyét.

Saját megfigyelésünk ugyancsak azt igazolja, hogy a spontán szekvenciák módszerével meghatározott kardiovagális BRS értékek nem különítik el a betegeket az egészséges kontrolloktól.

7.5. A lassú vezényelt légzés (LVL) szerepe a baroreflex érzékenységi indexek meghatározásában szívelégtelenségben

Szívelégtelenségben gyakori a gyors, felületes légzés, s időnként éber betegeken is megfigyelhető a periodikus légzés. A jelen kutatásban vizsgált a betegcsoportokban általános volt a tachypnoe. A vizsgálat során a LVL alkalmazása volt hivatott a légzési mintázatot standardizálni. Kutatásunk alapján elmondható, hogy a szívelégtelenségben szenvedő betegeknél up-, és down-BRS indexek meghatározhatósága szignifikánsan megnőtt 6/perces vezényelt légzés során, azonban értékük nem változott sem az egészséges alanyok, sem a betegek körében.

A LVL MSNA-ra gyakorolt hatásai szívelégtelenségben jól ismert. A korábbi közleményekhez hasonlóan a mély belégzés a jelen vizsgálatban is csökkentette a burst frekvenciát és burst incidenciát a szívelégtelen betegek körében és kisebb mértékű csökkenést okozott az egészséges alanyok szimpatikus aktivitásában is. A szimpatikus aktivitást csökkentendő lehetőségként a LVL terápiás használata szívelégtelenségben is felmerülhet, hasonlóan a magas vérnyomásbetegségben történő alkalmazáshoz.

Saját vizsgálatunk igazolta, hogy a BRS_{SYMP} -incidencia meghatározhatósága, - szemben a kardiovagális BRS-sel, LVL során csökken. A LVL a szaporább légzéssel szemben markánsabb

vérnyomáshullámzást generál. Ugyanakkor a légzésre adott autonóm válaszok korántsem redukálhatók artériás baroreflex mechanizmusra. A tüdő feszülésreceptorai illetve a kardiopulmonális baroreceptorok is fontos szerepet játszanak. A különböző mechanizmusokkal kiváltott vagális válaszok a belégzés kezdetén egy irányba mutatnak, s tudomásul vesszük, hogy az artériás baroreflex mellett egyéb hatások is „kontaminálják” a választ. A szimpatikus válaszoknál ez a szinergizmus nem érvényesül, a mély belégzésekkel járó periodikus MSNA-gátlás inkább gátolja a BRS meghatározást. Bár a légzés standardizálása változatlanul indokolt, a szimpatikus BRS vizsgálatoknál, a 6/perces frekvencia helyett más értéket kell választanunk, melynek meghatározása további vizsgálatokat igényel.

8. Összefoglalás

A szívelégtelenség korunk egyik népbetegsége; szűrésére, felismerésére és kezelésére hatalmas erőket összpontosítunk. A hosszabb ideje tanulmányozott súlyos, csökkent ejekciós frakcióval járó betegcsoport mellett az elmúlt évtizedben jelentős haladást értünk el a mérsékelt csökken-, illetve megtartott ejekciós frakciójú betegcsoportok diagnosztikájában és gyógyításában.

A súlyos szívelégtelenségre jellemző kóros neurohumorális aktiválódás szerepét HFrEF csoportban korábbi kutatások nagyon jól bizonyították, a HFmrEF csoportban erről még csak kevés adat áll rendelkezésre. A kóros szimpatikus aktivitás dokumentálása e betegcsoportban a folyamatok jobb megértését szolgálná, s elősegítené annak a tisztázását, hogy milyen analógiák, patofiziológiai kapcsolatok állnak fenn a különböző ejekciós frakciójú csoportok között. Ez a betegség prognózisa szempontjából lényeges, s a gyógyszeres terápiák megválasztását is elősegítheti.

Saját vizsgálataink a HFrEF és HFmrEF csoportok MSNA jellemzőire irányultak, különös figyelemmel az MSNA baroreflex regulációjára. Az eredményeket egészséges kontrollok adataival összevetve értelmeztük.

Új megállapítások:

1. Nagy betegszámú vizsgálatban igazoltuk, hogy a HFmrEF csoportban az MSNA aktivitás szignifikánsan magasabb az egészséges kontrollokénál, de ugyancsak szignifikáns módon alacsonyabb a HFrEF csoportban mértnél. Ugyancsak igazoltuk, hogy a vizsgált szimpatikus baroreflex index, a BRS_{SYMP} -incidencia a HFrEF csoportban kisebb értékű, mint a kontrollokban, de nagyobb a HFrEF csoportban találnál. A szimpatikus burst frekvencia szignifikáns összefüggést mutatott az NT-proBNP szinttel.

A burst frekvencia szignifikáns inverz összefüggést mutatott az ejekciós frakcióval, az átlagos RR intervallummal, a pulzusnyomással és a verőtérfogat indexszel.

2. Megerősítettük azt, hogy a HFrEF csoportban a kóros szimpatikus aktivitás nem függ az alapbetegségtől. Ezt a megállapítást elsőként terjesztettük ki a HFmrEF betegcsoportra is.
3. Megállapítottuk, hogy a $BRS_{SYMP-incidencia}$ meghatározhatósága a szívelégtelen betegek körében erősen korlátozott. A meghatározhatatlan $BRS_{SYMP-incidencia}$ a magasabb nyugalmi MSNA burst frekvenciával, illetve burst incidenciával áll összefüggésben. Feltételezhető, hogy a meg nem határozható $BRS_{SYMP-incidencia}$ egy súlyosabb állapotú betegcsoportot jelöl ki, azonban a jelenség prognosztikus értéke egyelőre nem ismert.
4. Megállapítottuk, hogy a kardiovagális BRS értékek meghatározhatósága szívelégtelenségben erősen korlátozott, és a meghatározott indexek nem különítik el a beteg és egészséges populációkat.
5. A 6/perces vezényelt légzés szignifikánsan nagyobb burst frekvencia-, illetve burst incidencia csökkenést váltott ki a betegekben, mint az egészséges kontrollokban. A LVL a betegek körében növelte a kardiovagális BRS indexek meghatározhatóságát, de nem növelte annak diszkriminatív értékét, ugyanakkor csökkentette a $BRS_{SYMP-incidencia}$ meghatározhatóságát.

9. Saját közlemények listája



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/8/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Urbancsek Réka

Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Urbancsek, R.**, Csanádi, Z., Forgács, I. N., Papp, T. B., Boczán, J., Barta, J., Jenei, C., Nagy, L., Rudas, L.: The Feasibility of Baroreflex Sensitivity Measurements in Heart Failure Subjects: the Role of Slow-patterned Breathing.
Clin. Physiol. Funct. Imaging. 42 (2), 260-268, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/cpf.12755>
IF: 2.121 (2021)
2. **Urbancsek, R.**, Csanádi, Z., Forgács, I. N., Papp, T. B., Boczán, J., Barta, J., Jenei, C., Nagy, L., Rudas, L.: Sympathetic activation in heart failure with reduced and mildly reduced ejection fraction: the role of aetiology.
ESC Heart Failure. 8 (6), 5112-5120, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ehf2.13580>
IF: 3.612





További közlemények

3. **Urbancsek, R.**, Forgács, I. N., Papp, T. B., Boczán, J., Barta, J., Édes, I., Csanádi, Z., Rudas, L.:
Cardiovagalis és szimpatikus artériás baroreflex szabályozásának vizsgálata szívelégtelenségben.
Orv. hetil. 162 (3), 91-98, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2021.31962>
IF: 0.707
4. **Urbancsek, R.**, Forgács, I. N., Papp, T. B., Boczán, J., Barta, J., Édes, I., Csanádi, Z., Rudas, L.:
Az izom szimpatikus idegaktivitás vizsgálatának elméleti alapjai és története.
Orv. hetil. 161 (29), 1190-1199, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31780>
IF: 0.54
5. Hajas, O., Bagoly, Z., Tóth, N. K., **Urbancsek, R.**, Kiss, A., Kovács, K. B., Sarkady, F., Nagy, A. C., Oláh, A., Nagy, L., Clemens, M., Csiba, L., Csanádi, Z.: Intracardiac Fibrinolysis and Endothelium Activation Related to Atrial Fibrillation Ablation with Different Techniques.
Cardiol Res Pract. 2020, 1-8, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2020/1570483>
IF: 1.866
6. Jenei, C., Nagy, L., **Urbancsek, R.**, Czuriga, D., Csanádi, Z.: Three-Dimensional Echocardiographic Method for the Visualization and Assessment of Specific Parameters of the Pulmonary Veins.
J. Vis. Exp. 164, 1-13, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3791/61215>
IF: 1.355
7. Bagoly, Z., Hajas, O., **Urbancsek, R.**, Kiss, A., Fiak, E., Sarkady, F., Tóth, N. K., Orbán-Kálmándi, R. A., Kovács, K. B., Nagy, L., Nagy, A. C., Kappelmayer, J., Csiba, L., Csanádi, Z.: Uninterrupted Dabigatran Administration Provides Greater Inhibition against Intracardiac Activation of Hemostasis as Compared to Vitamin K Antagonists during Cryoballoon Catheter Ablation of Atrial Fibrillation.
J Clin Med. 9 (9), 1-13, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9093050>
IF: 4.241
8. Szirák, K., Soltész, B., Hajas, O., **Urbancsek, R.**, Nagy-Baló, E., Penyige, A., Csanádi, Z., Nagy, B.: PITX2 and NEURL1 SNP polymorphisms in Hungarian atrial fibrillation patients determined by quantitative real-time PCR and melting curve analysis.
J. Biotechnol. 299, 44-49, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiotec.2019.04.022>
IF: 3.503





**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

9. Soltész, B., **Urbancsek, R.**, Pös, O., Hajas, O., Forgács, I. N., Szilágyi, E., Nagy-Baló, E., Szemes, T., Csanádi, Z., Nagy, B.: Quantification of peripheral whole blood, cell-free plasma and exosome encapsulated mitochondrial DNA copy numbers in patients with atrial fibrillation.

J. Biotechnol. 299, 66-71, 2019.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiotec.2019.04.018>

IF: 3.503

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 21,448

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
5,733**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.01.11.



10.Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek Dr. Rudas László Professor Úrnak, aki magas szintű és precíz szakmai tudásával támogatta a PhD munkámat, megtanított a kutatáshoz szükséges vizsgálatok kivitelezésére és az eszközpark használatára, és végtelen türelemmel felkészített a prezentációk/előadások megtartására.

Köszönettel tartozom Dr. Csanádi Zoltán Professor Úrnak, aki a Kardiológiai Klinika vezetőjeként gyakorlati és elméleti tanácsaival nyújtott segítséget mind a kutatás, mind a prezentációk során, illetve megteremtette a kutatás elvégzésének feltételeit.

Köszönettel tartozom továbbá Dr. Barta Juditnak, aki a betegek precíz beválasztásában ill. a vizsgálat menedzselésében segített; továbbá Dr. Boczán Juditnak, aki a neurológiai vizsgálatokat ill. Dr. Jenei Csabának, aki a szívultrahangos vizsgálatokat végezte el az összes vizsgált betegen.

Ezúton szeretném kifejezni köszönetemet Dr. Hertelendi Zitának, Dr. Kracsó Bertalannak és Dr. Fagyas Miklósnak a kiegészítő vizsgálatok kivitelezésében való segítségükért.

Köszönöm a rengeteg segítséget Dr. Papp Tímeának, Forgács Ildikónak és Dr. Szuromi Lillának, akik a vizsgálati napokon segítettek a betegutak megszervezésében, a kiegészítő vizsgálatok lebonyolításában.

Köszönettel tartozom a Kardiológiai Klinika Ambulanciáján dolgozó nővéreknek a betegbeválogatásban nyújtott segítségükért.

Végül, de nem utolsó sorban köszönetemet szeretném kifejezni vőlegényemnek, Futó Rolandnak, az irántam tanúsított türelméért, szeretetéért, támogatásáért; továbbá Édesapámnak és Édesanyámnak a biztatásért és a kitartásra való buzdításért.