

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**A kardiális reszinkronizációs kezelés – új koncepciók
és technikák**

Dr. Tóth Anna Zsófia

Témavezető: Prof. Dr. Csanádi Zoltán



DEBRECENI EGYETEM

Laki Kálmán Doktori Iskola

Debrecen, 2026

A kardiális reszinkronizációs kezelés – új koncepciók és technikák

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

Írta: **Dr. Tóth Anna Zsófia** okleveles orvosdoktor

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

Témavezető: Prof. Dr. Csanádi Zoltán

Az értekezés bírálói:

Dr. Vámos Máté, PhD

Dr. Bógyi Péter, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Balla György, akadémikus

tagok: Dr. Kis Zsuzsanna, PhD

Dr. Lőrincz István, PhD

Dr. Vámos Máté, PhD

Dr. Bógyi Péter, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet, A épület
tanterem

2026. október 5. 13 óra

Tartalomjegyzék

1	BEVEZETÉS	1
1.1	A szívelégtelenség definíciója és etiológiája	1
1.2	A SZE osztályozása és a krónikus SZE csoportosítása	1
1.3	A krónikus SZE eszközös terápiája	2
1.4	Elektromechanikus disszinkrónia mechanizmusok széles QRS komplex esetén	3
1.4.1	<i>Típusos BTSZB elektrofiziológiai jellemzői</i>	3
1.4.2	<i>Non-BTSZB morfológia elektrofiziológiai jellemzői</i>	4
1.5	A CRT kezelés klinikai hatásai és CRT-re adott terápiás válasz értékelése	6
1.5.1	<i>A CRT-re adott terápiás válasz értékelése</i>	7
1.5.2	<i>A CRT-válasz új definíciója</i>	8
1.6	A vezetőrendszeri ingerlés, mint a pacemaker kezelés új irányvonala	9
1.6.1	<i>A vezetőrendszeri ingerlés definíciója és típusai</i>	9
1.6.2	<i>A vezetőrendszeri ingerlés indikációi</i>	11
1.6.3	<i>Vezetőrendszeri ingerlés alkalmazása JTSZB esetén</i>	12
1.7	Új echokardiográfiai módszerek a BK funkció megítélésére	13
1.7.1	<i>Deformációs echokardiográfia: a globális longitudinális strain (GLS) és szerepe a BK funkció és a CRT-válasz megítélésében</i>	13
1.7.2	<i>A miokardiális munka echokardiográfias meghatározása és szerepe a reszinkronizációs kezelésben</i>	14
2	CÉLKITŰZÉSEK	15
3	MÓDSZEREK ÉS BETEGSZELEKCIÓ	16
3.1	Vizsgálati koncepció és általános tanulmányi felépítés	16
3.2	A biventrikuláris ingerléssel végzett reszinkronizációs kezelésre adott terápiás válasz értékelése	16
3.3	Vezetőrendszeri ingerlés alkalmazása HFrEF-ben JTSZB esetén	18
3.4	BK funkció és mechanika komplex értékelése fejlett echokardiográfias módszerekkel	19
3.5	Statisztikai elemzés	20
4	EREDMÉNYEK	21
4.1	A CRT-D kezelés hosszú távú prognózisa és a nonresponder állapot újraértelmezése HFrEF-ben	21
4.1.1	<i>Betegek klinikai és demográfiai jellemzői</i>	21
4.1.2	<i>A hosszútávú túlélés az echokardiográfias válasz függvényében CRT-D beültetést követően</i>	22
4.1.3	<i>A korai SZE miatt kórházi kezelés, illetve ICD aktivitás prognosztikai jelentősége</i>	22
4.1.4	<i>A reverz remodelling és a korai klinikai események integrált prognosztikai értékelése</i>	23
4.1.5	<i>Kedvező és kedvezőtlen klinikai kimenetel előre jelző tényezőinek vizsgálata</i>	24
4.2	A vezetőrendszeri ingerlés elektromechanikai és klinikai hatásai HFrEF-ben, JTSZB esetén	24
4.2.1	<i>Kiindulási demográfiai és klinikai jellemzők</i>	24
4.2.2	<i>Periprocedurális adatok és elektromos reszinkronizáció CSP-t követően</i>	25
4.2.3	<i>BK-i reverz remodelling és echokardiográfias válasz</i>	26

4.2.4	<i>BK-i mechanikai változások</i>	26
4.2.5	<i>Klinikai paraméterek változása</i>	27
4.2.6	<i>Különböző CSP stratégiák összehasonlító elemzése</i>	27
5	MEGBESZÉLÉS	28
5.1	A CRT-re adott válasz pontosításának szükségessége - a bináris megközelítés korlátai	29
5.2	A CRT-válasz komplexebb értelmezése: strukturális és klinikai végpontok kombinációja	30
5.3	Objektív klinikai események bevonása a CRT-válasz értékelésébe	30
5.4	A CRT új iránya JTSZB-ben: CSP mint fiziológiás reszinkronizáció	32
5.5	A JTSZB korrekció mechanizmusa CSP során	34
5.6	Az elektromos reszinkronizáció mechanikai következményei	35
5.7	A vizsgálat limitációi	35
6	ÖSSZEFOGLALÁS, EREDMÉNYEINK KLINIKAI JELENTŐSÉGE	36
7	ÚJ TUDOMÁNYOS MEGÁLLAPÍTÁSOK	37
8	SAJÁT KÖZLEMÉNYEK GYŰJTEMÉNYE	39
9	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	41
10	FÜGGELÉK	41

1 BEVEZETÉS

1.1 A szívelégtelenség definíciója és etiológiája

Szívelégtelenség (SZE) a szív progresszív strukturális és/vagy funkcionális károsodásának következtében kialakuló klinikai szindróma, amelyben a szív nem képes a szervezet metabolikus igényeinek megfelelő perctérfogat biztosítására. Igen gyakori és rossz prognózisú betegség, Európában megközelítőleg 15 millió SZE-ben szenvedő beteg él, akik egy éves halálozása 30–40%, mely megközelíti, illetve meghaladja a daganatos betegségek mortalitási arányát.

Etiológiai szempontból 3 fő SZE-csoport különíthető el. Az első és leggyakoribb csoportba a primer szívizom-károsodással járó kórképek tartoznak, melyek közé az iszkémiás szívbetegség, valamint a primer, genetikai hátterű kardiomiopátiák sorolhatók. Ritkább esetben toxikus ártalmak, immun-mediált folyamatok, infiltratív betegségek, valamint metabolikus rendellenességek is szerepet játszhatnak a SZE kialakulásában.

A második kategóriába a kóros telődési viszonyok következtében kialakuló SZE sorolható, melynek leggyakoribb okai a hipertónia, a strukturális billentyűbetegségek előrehaladott stádiuma, perikardiális és endomiokardiális kórképek, valamint magas perctérfogattal járó állapotok (anémia és tireotoxikus állapot).

A harmadik kóros csoportot a szívritmuszavarok képezik, elsősorban a tartósan fennálló tahi- és bradiarritmiák. Kiemelendő a pitvarfibrilláció (PF) és a SZE közötti szoros kapcsolat: PF esetén a betegek mintegy harmadánál alakul ki SZE, míg a SZE betegek körülbelül egyharmadában PF is fennáll.

1.2 A SZE osztályozása és a krónikus SZE csoportosítása

A SZE több szempont szerint osztályozható. Időbeli lefolyás szerint akut és krónikus forma különíthető el, ugyanakkor a krónikus SZE-ben szenvedő betegek állapota is romolhat hirtelen, akut dekompenzáció formájában. A klinikai gyakorlatban meghatározó jelentőségű a bal kamrai (BK) ejekciós frakción (EF) alapuló felosztás, amely négy betegcsoportot különít el:

- HFrEF esetén a SZE tünetei jelentősen csökkent BK EF-val társulnak (EF <40%).
- HFmrEF kategóriába tartoznak a mérsékelten csökkent EF-jú betegek (EF 41–49%).
- HFpEF esetén a tünetek megtartott BK EF mellett jelentkeznek (EF ≥50%).

- A legújabban elkülönített csoport a javult EF-jú SZE (HFimpEF), amelybe azok a betegek sorolhatók, akiknél korábban 40% alatti EF legalább $\geq 10\%$ -kal javult és 40% fölé emelkedett.

1.3 A krónikus SZE eszközös terápiája

Abban az esetben, ha a korszerű, irányelveknek megfelelő gyógyszeres terápia alkalmazása ellenére a SZE klinikai tünetei 3 hónap elteltével is perzisztálnak a BK pumpafunkciójának objektív javulása nélkül, a kezelés következő lépcsőjeként eszközös terápiás beavatkozások mérlegelése szükséges. A SZE-ben szenvedő betegek hirtelen halálát gyakran malignus kamrai ritmuszavarok okozzák, amelyek primer prevenciójában kiemelt szerepe van az implantálható kardioverter-defibrillátor (ICD) beültetésének. HFrEF esetén keskeny QRS-sel járó esetekben – jellemzően 130 ms alatti QRS-szélesség esetén – az ICD-terápia önállóan jön szóba, míg széles QRS-komplex fennállásakor a kardiális reszinkronizációs kezelés (CRT) alkalmazása indokolt.

A CRT célja a kamrai elektromos és mechanikai disszinkrónia megszüntetése, amely hagyományosan biventrikuláris pacemaker implantációval valósul meg, azonban az utóbbi években egyre nagyobb figyelem irányul a vezetőrendszeri ingerlésre („conduction system pacing”, CSP), mint alternatív reszinkronizációs stratégiára. A CRT tehát alapvetően két eszközös megközelítéssel valósítható meg: biventrikuláris stimulációval, illetve a His–Purkinje-rendszer direkt ingerlésén alapuló CSP-vel. Jelenleg azonban a CRT klinikai előnyeit alátámasztó, nagy esetszámú, randomizált vizsgálatok döntő többsége a biventrikuláris ingerlésre vonatkozik, míg a CSP-re vonatkozó evidenciák egyelőre korlátozottabbak. Ennek megfelelően a jelen fejezetben elsőként a hagyományos, biventrikuláris CRT indikációs szempontjai kerülnek ismertetésre szinuszritmus és PF esetén.

Szinusz alapritmus fennállása esetén a CRT legerősebb – I. osztályú – indikációját az optimális, legalább három hónapja beállított gyógyszeres kezelés ellenére fennálló SZE-re jellemző panaszok, a 35% alatti BK EF, valamint a 150 ms-t meghaladó, bal Tawara-szár-blokk (BTSZB) morfológiájú QRS együttes jelenléte képezi. A CRT alkalmazása olyan esetekben is, amikor a QRS-szélesség 130–150 ms közé esik BTSZB morfológia mellett, illetve akkor, ha a QRS időtartama meghaladja a 150 ms-t, de non-BTSZB morfológia figyelhető meg. Ezekben a klinikai szituációkban a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján a beavatkozás várható előnye meghaladja a potenciális kockázatokat, így az implantáció IIa indikációs kategóriába sorolható. Ezzel szemben 130–150 ms közötti QRS-szélesség és non-BTSZB morfológia együttes

fennállása esetén a CRT hatékonyságát alátámasztó evidenciák korlátozottabbak. Ebben a betegcsoportban a reszinkronizációs terápia klinikai haszna kevésbé egyértelmű, ezért az implantáció mérlegelése egyéni elbírálást igényel, és IIb indikációt képez.

PF fennállása esetén a CRT ajánlás alapvetően hasonló klinikai és echokardiográfiás kritériumokon nyugszik, mint szinusz alapritmusban, azonban az elektromos és mechanikai reszinkronizáció hatékonyságát ebben az esetben jelentősen befolyásolja a kamrai ingerlés aránya. A CRT elsősorban azon betegeknél jön szóba IIa indikációval, akiknél az optimális, legalább három hónapja beállított gyógyszeres kezelés ellenére fennállnak a SZE tünetei, a BK EF frakció $<35\%$, széles (>130 ms) QRS mellett. Ezen betegcsoportban a CRT klinikai hatásának előfeltétele a magas arányú, lehetőség szerint közel 100%-os biventrikuláris ingerlés biztosítása, mely maximális dózisú frekvenciakontroll-stratégiát, illetve szükség esetén az atrioventrikuláris (AV) -csomó ablációját teszi indokolttá.

1.4 Elektromechanikus disszinkrónia mechanizmusok széles QRS komplex esetén

1.4.1 Típusos BTSZB elektrofiziológiai jellemzői

A széles QRS-komplexszel járó intraventrikuláris vezetési zavarok heterogén elektrokardiográfiás, illetve elektrofiziológiai csoportot alkotnak. Ezen belül a Strauss-kritériumok alapján definiálható valódi BTSZB elkülöníthető a non-BTSZB mintázatoktól. A non-BTSZB csoport további alcsoportokra bontható, ideértve az intraventrikuláris vezetési zavart (IVCD), a típusos (klasszikus), valamint az atípusos JTSZB-t, mely utóbbi komplexebb, gyakran faszcikuláris szintű vezetési érintettséget tükröző elektrofiziológiai eltéréseket jelez. A klasszikus BTSZB a Strauss-kritériumokkal jellemezhető. Ennek legfontosabb elemei az a következők:

- QRS-időtartam >140 ms férfiaknál, és >130 ms nőknél.
- QRS-morfológia V1-ben: rS vagy QS forma (dominánsan negatív V1 elvezetés).
- Mid-QRS megtöretés (notching/slurring): széles, megtört vagy bemetszett R-hullám legalább két elvezetésben az alábbiak közül: I, aVL, V5, V6 (esetenként V1-V2-vel együtt).

Típusos BTSZB-ben az elektromos aktiváció a JK-ból indul a jobb Tawara-szár aktivációja és a bal Tawara-szár károsodása következtében, majd lassú, transzszeptális terjedéssel éri el a BK laterális falát, ami jobbról balra irányuló elektromos diszszinkroniát eredményez. Ennek következménye a szeptum és az anterior fal korai, a laterális és poszterlaterális fal késleltetett aktivációja és kontrakciója. Ez az időbeli eltérés a BK-i szegmensek között az intraventrikuláris

mechanikus disszinkrónia alapját képezi. A korai szeptális kontrakció és a késői laterális fal-aktiváció közötti mechanikai kölcsönhatás jellegzetes paradox szeptum-mozgást eredményez. A szeptum a szisztolé kezdetén a BK ürege felé mozdul, majd a későn aktiválódó laterális fal erőteljes összehúzódása során visszanyomódik. Ez a jelenség rövid ideig tartó, nagy amplitúdójú szeptális elmozdulásként jelenik meg, amely a „szeptális flash” és az azt követő rugalmas visszanyúlás formájában válik felismerhetővé. A szeptum és a laterális fal aszinkron működése az apikális régió mozgásában is megjelenik: a szívcsúcs a szisztolé során váltakozó irányú elmozdulást végez, amelyet „apikális rocking” írunk le. A szeptum korai elektromos aktivációja energetikailag kedvezőtlen összehúzódást eredményez, amely még a BK-i nyomás érdemi emelkedése előtt zajlik le. Ezzel szemben a BK laterális fala akkor lép kontrakcióba, amikor a kamrai nyomás már magasabb, így annak összehúzódása mechanikailag hatékonyabb, energetikai szempontból viszont további jelentős veszteségekkel jár. A disszinkron összehúzódás következtében a BK nyomás–térfogat viszonya kedvezőtlen irányban módosul, a szisztolé hatékonysága csökken, és a mitrális billentyű záródása is aszinkronná válhat. Ennek eredményeként funkcionális mitrális regurgitáció alakulhat ki vagy súlyosbodhat, amely tovább rontja a hemodinamikai állapotot. Hosszú távon a tartós mechanikus disszinkrónia BK-i átépülést idéz elő, fokozza a falstresszt, és hozzájárul a SZE progressziójához. A CRT során alkalmazott biventrikuláris ingerlés képes az aktivációs hullámfront tér- és időbeli újjászervezésére, csökkentve a transzszeptális késést és homogenizálva a BK-i aktivációt. Az elektromos reszinkronizáció mértéke gyakran a QRS-komplex rövidülésében és morfológiai változásában is megjelenik, amely szoros összefüggést mutat a mechanikai disszinkrónia javulásával és a reverz BK-i remodelling kialakulásával. Kísérletes és klinikai adatok egyaránt alátámasztják, hogy valódi BTSZB esetén a CRT jelentős hemodinamikai és prognosztikai előnnyel jár. Ugyanakkor az BTSZB-n belül is jelentős heterogenitás figyelhető meg az aktivációs mintázatokban, ami hozzájárul a terápiás válasz variabilitásához, és indokolja a betegspecifikus ingerlési stratégia alkalmazását.

1.4.2 Non-BTSZB morfológia elektrofiziológiai jellemzői

Non-BTSZB morfológiájú széles QRS komplex nem jellemezhető a Strauss-kritériumokkal. A disztális ingerültvezető apparátus károsodása következtében létrejövő IVCD gyakran nem jár a BK laterális falának markáns késleltetett aktivációjával, hanem komplexebb, gyakran több fasz cikluszt érintő vezetési zavar következménye, így a CRT által elérhető elektromos reszinkronizáció mértéke korlátozott. A *MADIT-CRT* vizsgálat alcsoport analízisei alapján a non-BTSZB QRS-morfológiával rendelkező betegek körében a CRT hatása

össességében kevésbé kedvező, mint a valódi BTSZB esetén. Ugyanakkor kimutatták, hogy a megnyúlt PR-intervallum (I. fokú AV-blokk) jelentősen befolyásolja a terápiás választ. A non-BTSZB morfológiájú betegek azon alcsoportjában, akiknél kifejezetten hosszú PR-intervallum volt jelen, a CRT-D terápia szignifikánsan csökkentette a SZE miatti események és az összetett klinikai végpontok kockázatát az ICD-kezeléshez képest. Ezzel szemben rövidebb PR-intervallum esetén non-BTSZB morfológiában a CRT klinikai előnye nem volt igazolható. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a non-BTSZB populáció elektrofiziológiai szempontból heterogén, és a CRT-válasz nem kizárólag a QRS-morfológia, hanem az AV vezetés mértéke alapján is differenciálódik. A legújabb metaanalízisek eredményei pedig azt mutatják, hogy non-BTSZB QRS-morfológia esetén a klinikai előny jellemzően csak jelentősen széles (>150 ms) QRS-komplex mellett figyelhető meg.

Az IVCD mellett a non-BTSZB csoportba tartozik a típusos JTSZB is, melynek patofiziológiáját elsősorban a JK-i ingerületvezetés késése jellemzi, miközben a BK-i aktiváció a legtöbb esetben megtartott. Elektrofiziológiai térképezéses vizsgálatok igazolták, hogy JTSZB esetén a kamrai elektromos terjedés lassú, döntően sejtről sejtre történő ingerületvezetéssel zajlik, elsőként a BK szeptális régiójában jelenik meg, majd jelentős késéssel terjed át a JK-ra, amelynek laterális és kiáramlási traktusa a legkésőbb ingerületbe kerülő terület. Ennek következtében a JK-i endokardiális depolarizációs idő jelentősen megnyúlik, így a QRS kiszélesedése elsősorban a JK szabad fal és kiáramlás kései aktivációjának eredménye, ellentétben a BTSZB-re jellemző BK szeptum – laterális fal közötti diszszinkroniával járó jobbról balra irányuló kóros aktivációs mintázattal. A felszíni EKG-n kialakuló típusos JTSZB-morfológia legfontosabb jellemzői a széles, terminális S-hullám az I és aVL elvezetésekben, valamint az rsR' vagy rSR' morfológia a V1 elvezetésben. Ezzel szemben a nem-klasszikus JTSZB esetén hiányozhat az S-hullám a laterális elvezetésekben, gyakran bal tengelyállás és/vagy PR-megnyúlás társul hozzá, ami arra utalhat, hogy a JTSZB mellett a bal oldali vezetőrendszer is érintett. Ilyenkor a végtagi elvezetések BTSZB morfológiára hasonlítanak, emiatt a jelenséget rejtőzködő BTSZB-nak is nevezzük. A jelenség hátterében rendszerint súlyos, iszkémiás kardiomiopátia és kiterjedt miokardialis hegesedés áll. Ezen betegek kiemelkedően jól reagálhatnak a biventrikuláris ingerléssel megvalósított CRT-re, viszont a félrevezető EKG-kép a CRT indikáció felállításának téves elmaradásához vezethet, ha a valódi BK-i aktivációs zavart nem ismerik fel.

Típusos JTSZB EKG morfológiával rendelkező, SZE betegek 30-50%-ában szintén kialakulhat szignifikáns mértékűnek tekinthető BK-i mechanikus disszinkronia, amely lehet interventrikuláris, intraventriculáris, vagy ezek kombinációja. Ennek hátterében több,

egymással összefüggő mechanizmus áll, egyrészt a JK-i késés az interventrikuláris szeptum mozgásán keresztül másodlagosan befolyásolja a BK időbeli összehúzódását, másrészt strukturális szívbetegség esetén (iszkémiás vagy nem-iszkémiás kardiomiopátia) gyakran jelen van BK-i vezetési lassulás, melynek hátterében a BK ingerületvezető apparátusának faszikuláris szintű, vagy még disztálisabb károsodása áll. Állatkísérletes és humán vizsgálatok viszont arra utalnak, hogy izolált típusos JTSZB fennállásakor a BK pumpafunkcióját a vezetési zavar önmagában kevésbé befolyásolja, mint BTSZB mellett, hiszen az elektromechanikai disszinkronia mértéke kisebb vagy akár hiányozhat is. A BK disszinkronia JTSZB-ben - ha jelen van - általában enyhébb. A biventrikuláris ingerlés ugyanakkor nem fiziológias aktivációs mintázatot hoz létre, mivel a BK laterális falának epikardiális ingerlése során az ingerület sejtről sejtire, epikardium–endokardium irányban terjed. Míg ez BTSZB-ben képes csökkenteni a kifejezett szeptális–laterális diszszinkroniát, JTSZB-ben az enyhébb kiindulási eltérés miatt hemodinamikai előnye korlátozott, sőt bizonyos esetekben további diszszinkroniát is generálhat. A CRT hagyományos kivitelezése ezen patofiziológiai okból nem optimális ebben a betegcsoportban. Nagy regisztervizsgálatok és metaanalízisek kimutatták, hogy JTSZB esetén a CRT-vel kezelt betegek mortalitása és SZE-progressziója kedvezőtlenebb, mint BTSZB fennállásakor. A klinikai előny hiánya különösen kifejezett azokban az betegek körében, ahol nem igazolható számottevő BK-i elektromos és/vagy mechanikai disszinkronia. A CRT potenciális előnye JTSZB-ben elsősorban a JK funkció mérsékelt javulásában és az ventrikuláris interdependenciában rejlik, míg hátránya a BK aktiváció jatrogen megnyújtása és a nemkívánatos hemodinamikai hatás kockázata. Összességében a jelenlegi evidenciák alapján az izolált JTSZB nem tekinthető megfelelő indikációnak a konvencionális CRT alkalmazására, ugyanakkor gondosan kiválasztott betegcsoportokban, egyénre szabott ingerlési stratégiával a terápia szerepe további vizsgálatokat igényel.

1.5 A CRT kezelés klinikai hatásai és CRT-re adott terápiás válasz értékelése

CRT reverz remodellinghez vezető hatásainak alapja az elektromechanikai szinkronitás javítása. Egyaránt kedvezően befolyásolja a JK és BK közötti (interventrikuláris), a kamrák egyes szegmentumai közötti (intraventrikuláris) és a pitvarok és kamrák közötti (atrioventrikuláris) szinkronitást, mely mechanizmusok együttes eredőjeként alakulnak ki a CRT kedvező hemodinamikai hatásai.

1.5.1 A CRT-re adott terápiás válasz értékelése

Az implantáción átesettek körülbelül egyharmadában a CRT kezelés hatására nem javulnak az echokardiográfiás paraméterek, a SZE klinika tünetei, illetve a hosszú távú kimenetel sem. Ezen betegeket a hagyományos terminológia alapján CRT nonreszpondereknek nevezzük. Azonban a CRT-re adott terápiás válasz konvencionális definíciója mindmáig nem egységes, ami jelentős variabilitást eredményez a reszponder és nonreszponder betegek arányának megítélésében. A különböző klinikai vizsgálatok eltérő végpontokat és mérőszámokat alkalmaztak, ami megnehezíti az eredmények összehasonlíthatóságát.

A vizsgálatok többsége ezért BK-i reverz remodelling objektív echokardiográfiás jeleit tekinti a CRT-válasz alapjának. Leggyakrabban a BK EF legalább 5–10%-os növekedését, illetve a BK-i végszisztolés volumenindex (ESVi) 10–15%-os csökkenését alkalmazzák reszponderitási kritériumként 6-12 hónapos utánkövetés során, esetként ezen két paraméter kombinálása is előfordul. A reverz remodelling alapú kritériumok szorosabb összefüggést mutatnak a túléléssel és a SZE miatti hospitalizáció csökkenésével, jelzik a BK-i geometria és funkció kedvező átalakulását, amely szoros kapcsolatban áll a hosszú távú prognózissal. Ezen kritériumok alkalmazásával a nonreszponder arány jellemzően 30–45% között mozog. Fontos hangsúlyozni, hogy a reverz remodelling hiánya nem feltétlenül jelenti a klinikai előny teljes elmaradását, mivel a tüneti javulás és a strukturális változás közötti összefüggés nem minden esetben lineáris.

A reszponderitás másik megközelítése a klinikai állapot javulásán alapul, ide tartozik a New York Heart Association (NYHA) funkcionális osztály javulása, a 6 perces járásteszt eredményének növekedése, illetve az életminőség kérdőívek (pl. Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) pontszámának javulása. Ezek a klinikai paraméterek azonban szubjektív elemeket tartalmaznak, és csak gyenge-közepes korrelációt mutatnak a hosszú távú prognózissal. Egyes vizsgálatok a kombinált klinikai választ úgy definiálták, hogy legalább egy NYHA-osztálynyi kedvező irányú változás vagy a 6 perces járástesztben elért $\geq 15\%$ -os teljesítménynövekedés elegendő a reszponder státuszhoz. A klinikai állapot változását figyelembe vevő kritériumok alkalmazásával a nonreszponder arány rendszerint alacsonyabb, mint a reverz remodelling alapú definíciók esetén. További probléma, hogy ezek a végpontok érzékenyek a placebo-hatásra, a beteg szubjektív megítélésére, valamint a vizsgálati környezetből fakadó torzításokra.

Egyes tanulmányok a CRT hatékonyságát kimeneteli végpontok alapján definiálják, mint a mortalitás, a morbiditás, vagy a SZE miatti hospitalizáció csökkenése. Ezek a végpontok különösen nagy klinikai vizsgálatokban alkalmasak a CRT hatásosságának megítélésére.

Ugyanakkor az eseményalapú végpontok egyéni betegszinten nehezen alkalmazhatók, mivel hiányzik az egyértelmű beavatkozás előtti és utáni összehasonlítás lehetősége. Valamint az összmortalitás olyan eseményeket is tartalmazhat, amelyek nem közvetlenül a CRT hatásmechanizmusához kapcsolódnak. A hospitalizációs végpont szorosabban korrelál a SZE progressziójával, de klinikai döntésektől is függhet. Ezen kritériumok alkalmazásakor a nonresponder arány a funkcionális és a reverz remodelling alapú definíciók között helyezkedik el, jelentős vizsgálatok közötti heterogenitással.

A különféle végpontok használatával kapcsolatos limitációk áthidalására vezették be a klinikai kompozit pontrendszereket, melyek a funkcionális státuszt, az életminőséget, a reverz remodellinget és a klinikai eseményeket egyaránt figyelembe veszik. E megközelítés célja, hogy olyan integrált, klinikailag releváns végpont létrehozása, amely egyszerre tükrözi a mortalitást, a morbiditást és a funkcionális állapot változását. Ennek egyik legismertebb formája a Packer-féle klinikai kompozit pontrendszer, mely a mortalitási és a SZE miatti hospitalizációs adatokat, valamint a funkcionális változást veszi figyelembe. Ez három kategóriát különít el: javult, változatlan és romló állapotot. A romló (worsened) kategóriába kerül minden olyan beteg, akinél a követési időszak alatt bármely okból halál, illetve SZE miatti hospitalizáció történik, vagy klinikai állapotromlás miatt a kezelés intenzifikálása válik szükségessé. A javult (improved) állapot feltétele a mortalitás és hospitalizáció hiánya, és emellett legalább egy NYHA-funkcionális osztály javulás vagy kedvező beteg-önértékelés igazolható legyen. Akik egyik kritériumrendszernek sem felelnek meg, a változatlan (unchanged) kategóriába sorolhatók. A rendszer hierarchikus felépítése biztosítja, hogy a súlyos klinikai események elsőbbséget élvezzenek a funkcionális paraméterekkel szemben.

1.5.2 A CRT-válasz új definíciója

A Packer-féle klinikai kompozit pontrendszert több meghatározó CRT-vizsgálat is alkalmazta (COMPANION, CARE-HF, MIRACLE). A REVERSE tanulmány különösen fontos ebből a szempontból, mivel enyhébb tünetekkel rendelkező (NYHA I–II) betegekben elemezte a CRT hatását, és elsődleges végpontként alkalmazta a Packer-féle klinikai kompozit végpontot. Ezen kutatás korszakalkotó jelentősége abban is rejlik, hogy a CRT kezelés következtében létrejött betegség-stabilizációt – az állapotromlás elmaradását – önmagában is kedvező terápiás kimenetelnek tekinti. A strukturális javulás ugyanis nem minden esetben jár együtt jelentős tüneti vagy funkcionális állapot változással, mindemellett a SZE progresszív természetéből adódóan a CRT klinikai előnye nem kizárólag a látványos javulásban, hanem a SZE progressziójának megállításában vagy lassításában is megnyilvánulhat. Emiatt a betegek

reszponder–nonreszponder dichotóm besorolása az utóbbi években egyre inkább megkérdőjeleződött. E felismerés alapján Steffel és Ruschitzka a CRT-re adott válasz új, átfogó osztályozását javasolták, amely az állapotfokozódás két kategóriáját (reszponder, szuperreszponder), az állapotromlás két formáját (nonreszponder, negatív rezponder), valamint egy stabil (nonprogresszor) betegcsoportot különít el. A nonprogresszorok prognózisa rövid és középtávon kedvezőbbnek bizonyult a negatív rezponderekéhez (progresszorok) képest, még akkor is, ha jelentős reverz remodelling nem volt kimutatható. A rezponder populáció heterogenitását hangsúlyozza a szuperreszponderek elkülönítése, akiknél a BK funkció közel fiziológias tartományba javul.

A fenti új koncepció validálására a REVERSE tanulmány szubanalízise szolgált, mely rámutatott, hogy a klinikai és echokardiográfiás végpontok nem minden esetben esnek egybe, ugyanakkor a romló populáció túlélése mindkét kritérium alapján szignifikánsan kedvezőtlenebb. A stabilizálódó kohorsz – reverz remodelling nem volt kimutatható, de a betegség progressziója megállt – köztes prognózist mutatott, bizonyos esetekben a javuló csoporthoz közelítő túléléssel. A progresszorok mortalitása következetesen a legmagasabb, míg a reverz remodellinget mutató rezponder csoport rendelkezik a legkedvezőbb túléléssel. Ennek hatására az európai szakmai társaságok közös állásfoglalást határoztak meg, mely szerint a hagyományos rezponder–nonreszponder megközelítés elavult, és a CRT hatását az onkológiából ismert betegségmódosító modellhez hasonlóan kell értelmezni, amely teljes remissziót, részleges remissziót vagy progressziót eredményezhet a strukturális és klinikai változások függvényében. A kardiológiai terminológiában ez a megközelítés a reverz remodellinget mutató rezponder, a stabilizálódó nonprogresszor és a további romlást mutató progresszor fenotípusoknak feleltethető meg.

1.6 A vezetőrendszeri ingerlés, mint a pacemaker kezelés új irányvonala

1.6.1 A vezetőrendszeri ingerlés definíciója és típusai

A CSP a modern pacemaker kezelés egyik legjelentősebb szemléletváltását képviseli. A módszer célja a szív saját ingerületvezető rendszerének direkt aktiválása, mely által a kamrai depolarizáció nem a lassú vezetésű munkaizomrostokon keresztül, hanem a fiziológias His–Purkinje rendszeren át történik. A CSP a hagyományos JK-i ingerlés által kiváltott elektromechanikai disszinkronia patofiziológiai felismerése következtében alakult ki, ahol a depolarizáció a miokardiumban sejtről sejtre terjed, ezzel széles QRS-komplexet, intra- és interventrikuláris disszinkroniát, hosszú távon pedig BK-i remodellinget és pacemaker-indukálta kardiomiopátiát eredményezve. Ezzel párhuzamosan a hagyományos biventrikuláris

reszinkronizáció sem biztosít minden esetben teljes elektromos és mechanikai szinkronitást, részben az epi–endokardiális aktivációs különbségek, részben a hegszövet és anatómiai limitációk miatt, mely magyarázhatja a konvencionális CRT kezelésre nem hatékonyan reagáló betegek relatíve magas arányát. Napjainkban a CSP-t ezen korlátok miatt mind gyakrabban alkalmazzák bradikardia-ellenes indikációban a hagyományos egy- vagy kétüregű pacemakerkezelés alternatívájaként, illetve bizonyos esetekben a biventrikuláris ingerléssel megvalósított CRT helyett.

A CSP gyűjtőfogalom, amely magában foglalja a His-köteg-ingerlést (His bundle pacing, HBP) és a bal Tawara-szár-területi stimulációt (left bundle branch area pacing, LBBAP). A két stratégia közös célja a His–Purkinje rendszer közvetlen aktiválása, ezáltal a kamrai depolarizáció fiziológias mintázatának megőrzése vagy helyreállítása. Anatómiai és elektrofiziológiai szempontból azonban lényeges különbségek állnak fenn közöttük. A HBP a vezetőrendszer legproximálisabb, közös szakaszának direkt stimulációját jelenti. Elméleti előnye, hogy a His-köteg aktivációjával a jobb és bal Tawara-szár, valamint azok disztális ágai anterográd módon, a természetes vezetési útvonalakon aktiválódnak. Elektrofiziológiailag megkülönböztetünk szelektív és nem szelektív His-ingerlést. Szelektív stimuláció esetén kizárólag a His-köteg kerül ingerületbe, amelyet a felszíni EKG-n a pacemaker-artefaktumot követő izoelektromos szakasz és a natívhoz hasonló QRS-morfológia jelez. Nem szelektív ingerléskor a His-köteg mellett a környező szeptális miokardium is depolarizálódik, így a QRS kezdeti része fúziós jellegű, de annak későbbi szakasza a vezetőrendszeren keresztüli aktivációt tükrözi. Klinikai vizsgálatok alapján mindkét forma hasonló mértékben képes a QRS-időtartam csökkentésére, az elektromechanikai disszinkronia mérséklésére és bizonyos betegcsoportokban a BK-funkció javítására, vagy megőrzésére.

Az LBBAP a His-kötegtől disztálisabban elhelyezkedő vezetőrendszeri struktúrák stimulációját jelenti. A „területi” megjelölés arra utal, hogy nem minden esetben a bal Tawara-szár fő törzsének szelektív stimulációja történik, hanem magában foglalja annak proximális szakaszát, faszczikularis ágait, illetve a BK-i szeptum szubendokardiális régióját is. Ennek megfelelően az LBBAP három fő formája különíthető el. A bal Tawara-szár-ingerlés (LBBP) esetén a későbbiekben bemutatott elektrofiziológiai kritériumok igazolják a bal szár direkt depolarizációját, amely rendszerint keskeny, JTSZB morfológiájú QRS-sel jár. A bal faszczikularis ingerlés (LFP) során az anterior vagy poszterior faszczikulusz közvetlen elektromos aktiválása történik. A BK-i szeptális ingerlés (left ventricular septal pacing, LVSP) esetén az elektróda a szeptum BK-i endokardiális részében helyezkedik el, és a disztális

Purkinje-hálózat bevonásával biztosít relatíve fiziológiás aktivációt a bal szár direkt stimulációja nélkül.

A HBP és az LBBAP közötti egyik legfontosabb különbség a technikai és elektromos paraméterekben rejlik. A His-régió anatómiailag kisméretű, a rostos membranózus szeptumban elhelyezkedő struktúra, amelynek elérése technikai kihívást jelent, mely hosszabb fluoroszkópiás és procedúraidőben nyilvánul meg, valamint a HBP esetén gyakrabban fordul elő magasabb ingerlési küszöb, alacsonyabb R-hullám amplitúdó és hosszú távon ingerlési küszöb emelkedés. AV-blokkban szenvedő, pacemaker-dependens betegek esetén biztonsági kamrai elektróda alkalmazása megfontolandó. Ezzel szemben a LBBAP során az elektróda a szeptum muszkuláris részében mélyen rögzül, ami stabilabb pozíciót, alacsonyabb és tartósan kedvező ingerlési küszöbértékeket, valamint nagyobb érzékelt intrakardiális jeleket biztosít. Az LBBAP emellett a HBP-hez viszonyítva kedvezőbb tanulási görbével jellemezhető, mivel az anatómiai célterület nagyobb és technikailag könnyebben elérhető. Ennek következtében a beavatkozás elsajátítása rendszerint gyorsabb, a procedura időtartama rövidebb, és a szükséges sugáridő is alacsonyabb a HBP-hez képest.

1.6.2 A vezetőrendszeri ingerlés indikációi

Az aktuális európai irányelvek a CSP indikációját még erőteljesen limitálják, ugyanakkor egyértelműen elismerik annak klinikai relevanciáját. A His-köteg-ingerlés IIa ajánlási szinttel javasolt olyan reszinkronizációt igénylő betegek esetében, akiknél a szinusz koronáriuszon keresztüli BK elektróda beültetése sikertelen volt. Ugyancsak IIb ajánlási szinten szerepel a HBP alkalmazása szupraventrikularis aritmiák, elsősorban PF miatt tervezett AV-csomó abláció kapcsán, amennyiben a kiindulási QRS keskeny. Megtartott BK-funkciójú, bradikardia miatt pacemakerkezelést igénylők számára az irányelvek jelenleg továbbra is a hagyományos JK-i endokardiális ingerlést tekintik elsődleges megoldásnak, és a reszinkronizációs indikációval rendelkező SZE betegek kezelésében a biventrikuláris ingerlés a preferált standard terápia, tekintettel a nagy esetszámú, randomizált bizonyítékok túlsúlyára. Az aktuális európai pacemaker irányelv nem fogalmaz meg javaslatot az LBBAP alkalmazására a módszerrel kapcsolatos klinikai evidenciák hiányában.

A 2023-ban publikált amerikai szakmai állásfoglalás – amelyet a Heart Rhythm Society, az Asia Pacific Heart Rhythm Society és a Latin American Heart Rhythm Society dolgozott ki az American Heart Association (AHA) szakmai támogatásával – új szemléleti keretbe helyezi a vezetőrendszeri stimulációt. Az irányelv a fiziológiás ingerlés fogalmát használja, amely alatt minden olyan stimulációs stratégiát ért, amelynek célja a kamrai szinkronitás megőrzése vagy

helyreállítása. E meghatározás magában foglalja a klasszikus, BK stimulációval megvalósított CRT-t, valamint a HBP-t és LBBAP-t. Az ajánlás alapvető célja tehát nem pusztán egy új technikai eljárás beemelése az eszköztárba, hanem a kamrai aktiváció élettanibb megközelítése. Az irányelv két fő klinikai területen tárgyalja részletesen a fiziológias ingerlés alkalmazását: bradikardia kezelésében és kardiális reszinkronizációs indikációban. Előbbi kapcsán a dokumentum kiemeli, hogy azoknál a betegeknél, akiknél várhatóan magas kamrai ingerlési arány szükséges – például teljes vagy magas fokú AV-blokk esetén –, a hagyományos JK stimuláció hosszú távon BK-diszfunkcióhoz vezethet és ennek megelőzésére a fiziológias ingerlés a megfontolandó alternatíva. Az LBBAP ebben a kontextusban különösen előnyös lehet, mivel stabil elektromos paraméterek mellett képes a kamrai aktiváció élettanibb mintázatának biztosítására. A CRT indikációk területén az ajánlás jelentős szemléletbeli elmozdulást tükröz a korábbi európai dokumentumokhoz képest. Bár BTSZB morfológiájú QRS-sel rendelkező, HFrEF-ben szenvedő betegekben a továbbra is a klasszikus biventrikuláris pacemaker beültetés az első vonalbeli kezelés, az irányelv egyértelműen rögzíti, hogy amennyiben a hagyományos reszinkronizáció technikailag nem kivitelezhető vagy nem eredményez hatékony elektromos korrekciót, a vezetőrendszeri ingerlés ésszerű és javasolt alternatívát jelent. Ez különösen releváns olyan esetekben, amikor a szinusz koronáriuszon keresztüli BK elektróda-beültetés sikertelen, vagy amikor a reszinkronizációs válasz elégtelen. Emellett a szakmai konszenzus a fiziológias szívingerlést nem csupán „mentő” megoldásként taglalja, hanem reszinkronizáció igényű betegek esetén 150 ms-t meghaladó szélességű BTSZB és non-BTSZB QRS morfológia kapcsán IIb indikációban a konvencionális CRT alternatívájaként jelöli meg az indikációját.

1.6.3 Vezetőrendszeri ingerlés alkalmazása JTSZB esetén

Ugyan az aktuális szakmai irányelv IIa és IIb ajánlással javasolja a CRT-t >150 ms, illetve 130-150 ms QRS szélességgel járó JTSZB és HFrEF esetén a non-BTSZB EKG morfológia alapján, de a biventrikuláris ingerlés hatékonysága ezen betegcsoportokban rendkívül alacsony. A klinikai vizsgálatok és regiszteradatok egyaránt azt mutatják, hogy ebben a populációban a terápiás válasz heterogén és összességében mérsékelt. A funkcionális javulás – például a NYHA-stádium kedvező változása vagy a terhelhetőség növekedése – kisebb arányban figyelhető meg, és az echokardiográfiás paraméterek, különösen a BK EF és a reverz remodelling mértéke is szerényebb javulást mutat. A reszponder ráta alacsony, és nem elhanyagolható azoknak a betegeknél az aránya sem, akiknél sem strukturális, sem klinikai előrelépés nem dokumentálható, sőt bizonyos alcsoportokban a vártnál kedvezőtlenebb

kimenetel – ideértve a hospitalizációk számának növekedését vagy a mortalitási mutatók romlását – sem zárható ki. E körülmények között került előtérbe a CSP alkalmazása JTSZB esetén is a BTSZB-hez hasonlóan, mely a His–Purkinje hálózat közvetlen aktiválásával igyekszik helyreállítani a fiziológiás depolarizációs mintázatot.

A JTSZB-ban alkalmazott vezetőrendszeri ingerlés klinikai fejlődése a His-köteg-ingerléssel indult. A kezdeti többcentrumos tapasztalatok igazolták, hogy HFrEF és JTSZB esetén a permanens His-köteg-ingerlés magas sikerarányal kivitelezhető, és az esetek jelentős részében a QRS-időtartam szignifikáns csökkenését eredményezi. Az elektromos reszinkronizációt echokardiográfiás javulás kísérte: nőtt a BK EF, reverz remodelling volt megfigyelhető, valamint a betegek funkcionális státusza is javult. A HBP így elsőként igazolta, hogy vezetőrendszeri ingerléssel JTSZB-ben is elérhető érdemi elektromechanikai reszinkronizáció. Ezt követően az LBBAP jelent meg alternatív fiziológiás stratégiaként. Nagyobb esetszámú nemzetközi vizsgálatokban JTSZB-s, csökkent EF-jú betegekben az LBBAP a HBP-nél magasabb implantációs sikerarányal volt kivitelezhető, stabil és alacsony ingerlési küszöbök mellett. A kezelés a HBP-vel korreláló mértékű QRS-időtartam mérséklődést, BK EF javulást, valamint kedvező klinikai és echokardiográfiás válaszarányt eredményezett. Bár a hosszú távú, nagy esetszámú randomizált vizsgálatok még korlátozott számban állnak rendelkezésre, a jelenlegi evidenciák arra utalnak, hogy a CSP JTSZB-ban patofiziológiailag megalapozott és klinikailag ígéretes alternatívát jelent a hagyományos biventrikuláris reszinkronizációval szemben.

1.7 Új echokardiográfiái módszerek a BK funkció megítélésére

1.7.1 Deformációs echokardiográfia: a globális longitudinális strain (GLS) és szerepe a BK funkció és a CRT-válasz megítélésében

A BK funkció értékelésére szolgáló, a hagyományos szívvultrahangos technikáknál jóval pontosabb módszer a 2D speckle tracking echokardiográfia (2D STE), melynek egyik központi paramétere a globális longitudinális strain (GLS) meghatározása. A 2D-STE egy kétdimenziós képalkotáson alapuló deformációanalízis, amely a szívízom ultrahangképen látható természetes akusztikus mintázatát („speckle”) követi képkockáról képkockára. Ezek az apró, egyedi mintázatok a miokardium adott régiójához kötődnek, így mozgásuk és alakváltozásuk számítógépes algoritmusokkal kvantitatívan elemezhető. A módszer lehetővé teszi a miokardium longitudinális, cirkumferenciális és radiális rövidülésének (strain) és azok időbeliségének objektív mérését, függetlenül az ultrahangnyaláb irányától. A GLS a speckle

tracking során mért szegmentális longitudinális deformációk összegzett mutatója. A módszer nagy előnye, hogy a BK EF-nál érzékenyebben jelzi a szubklinikus szisztolés károsodást, reprodukálhatóbb, és kevésbé függ az elő- és utóterhelési viszonyoktól. Emellett jobban tükrözi a szubendokardiális rostok működését, így korábban képes funkcióromlást kimutatni. Ugyanakkor nem teljesen terhelésfüggetlen, értékeit befolyásolhatja a vérnyomás és a képminőség, valamint gyártófüggő variabilitás is fennállhat, ami az abszolút határértékek egységes alkalmazását korlátozza. A BK-t standard apikális nézetekben (négy-, két- és háromüregi metszet) szegmensekre osztva meghatározzuk az egyes szegmentumok maximális hosszanti rövidülését a szisztolé során, majd ezek átlagából számítjuk ki a globális értéket. A GLS így a BK teljes hosszanti összehúzódási teljesítményét jellemzi, negatív százalékos értéként kifejezve. A CRT-re adott terápiás válasz megítélésében és előrejelzésében a deformációs paraméterek több ponton jelentenek hozzáadott értéket. Egyrészt a kiindulási és a terápiát követő GLS-változás érzékenyen követheti a funkcionális javulást akkor is, amikor az EF még csak minimálisan változik. Másrészt a strain-görbék szegmentális időzítésének elemzésével kvantitatívan meghatározható a mechanikai disszinkronia mértéke, ami lehetőséget ad azon betegek azonosítására, akiknél a jelentős kiindulási BK-i disszinkronia alapján a CRT várhatóan kedvező hatású lehet. Ugyanez a módszer a beavatkozást követően is informatív, mivel a fennmaradó, nagyfokú reziduális disszinkronia magyarázatot adhat az elmaradó vagy elégtelen terápiás válasza.

1.7.2 A miokardiális munka echokardiográfiás meghatározása és szerepe a reszinkronizációs kezelésben

A strain-alapú gondolkodás továbbfejlesztése a miokardiális munka echokardiográfiás becslése: ennek lényege, hogy a BK deformáció időbeli lefutását a perifériás mandzsettás vérnyomásból származtatott BK-i nyomásgörbével kombinálva egy úgynevezett nyomás–strain hurkot képezünk. Ezzel nem pusztán a miokardium rövidülésének mértékét látjuk, hanem közelítő képet kapunk arról is, milyen terhelés mellett történik a kontrakció. A módszer különböző, klinikailag értelmezhető komponensekre bontja a teljesítményt: megkülönböztethető a hasznos (konstruktív) munka és a koordinálatlan összehúzódásból származó „elvesztegetett” munka, valamint ezek arányából a mechanikai hatásfok is számítható. Ezen megközelítés SZE-ben azért különösen előnyös, mert kevésbé érzékeny a töltési viszonyokra, azaz segít elválasztani, hogy a romló GLS csökkent kontraktilitást vagy inkább fokozott utóterhelést tükröz, és ezzel finomabb hemodinamikai interpretációt ad a volumenalapú mutatóknál. A miokardiális munka szerepe a reszinkronizációs kezelésben azért

különleges, mert közvetlenül a disszinkrónia energetikai következményét próbálja megragadni. A BTSZB-hez társuló koordinálatlan kontrakció tipikusan jelentős „energia-veszteséget” okoz: egyes szegmentumok olyan időpontban vagy olyan irányban végeznek munkát, amely nem járul hozzá az ejekcióhoz, sőt mechanikailag ellene is dolgozhat. A CRT egyik lényegi hatása nem a BK funkció azonnali látványos javítása, hanem ezen belső energia-veszteség csökkentése, és a munkát hasznos ejekció irányába való terelése. A miokardiális munka indexei ezért alkalmasak lehetnek arra, hogy (1) a beavatkozás előtt azonosítsák a szignifikáns fokú, valóban „energia-pazarló” disszinkróniával élő betegeket, (2) a beültetés után objektív visszajelzést adjanak arról, hogy csökkent-e az elvesztegetett munka és javult-e a mechanikai hatásfok, valamint (3) olyan csoportokban is segítsenek a szelekcióban, ahol a klasszikus indikációs markerek (például non-BTSZB morfológia) mellett a CRT reszponderitás bizonytalanabb. Klinikai szempontból ez a megközelítés a reszinkronizációt a „volumenjavulás” helyett a „mechanikai hatékonyság” irányából értelmezi, ami jobban illeszkedik a disszinkrónia alapvető patofiziológiájához.

2 CÉLKITŰZÉSEK

A SZE-ben alkalmazott eszközös reszinkronizációs terápiák klinikai hatásának és hosszú távú prognosztikai jelentőségének megítélése továbbra is összetett kérdés, különösen a terápiára adott válasz jelentős heterogenitása miatt. Jelen értekezés célja egyrészt a reszinkronizációs terápia eredményességének új szemléletű megközelítése volt, a CRT-re adott terápiás válasz strukturális és klinikai paramétereken alapuló komplex értékelése révén. Ezzel párhuzamosan vizsgáltuk, hogy a vezetőrendszeri stimuláció (CSP) milyen elektrofiziológiai, mechanikai és klinikai változásokat eredményez, és ezek miként illeszthetők a reszinkronizációs terápia eredményességének komplex értelmezésébe.

A kutatás első részében azt vizsgáltuk, hogy a CRT-D implantáción átesett betegek prognózisa miként értékelhető a hagyományos reszponder–nonreszponder dichotómia helyett a progresszor–nonprogresszor–reszponder szemlélet mentén. Bár ez a klasszifikáció elsősorban a BK strukturális változásain alapul, a reverz remodelling paraméterek és a klinikai állapot dinamikája nem minden esetben esik egybe. Ennek megfelelően célunk az volt, hogy a reverz remodelling változóit klinikai eseményekkel (SZE miatti hospitalizáció és/vagy malignus kamrai ritmuszavarok) integrálva olyan értékelési rendszert alakítsunk ki, amely a strukturális és klinikai paraméterek együttes figyelembevételével pontosabban jelzi előre a hosszú távú kimenetelt.

A vizsgálat második részében JTSZB morfológiájú SZE betegekben értékeltük a vezetőrendszeri stimuláció hatásait, mivel ebben a csoportban a konvencionális CRT várható hatékonysága kedvezőtlenebb, indokoltá téve az alternatív reszinkronizációs stratégiák vizsgálatát. Ezen populációban a CSP komplex elektrofiziológiai és mechanikai hatásait elemeztük a klinikai kimenetel függvényében, különös tekintettel a BK funkció, a deformációs paraméterek és a miokardiális munka változására. Célunk nem annak igazolása volt, hogy a CSP meghaladja a biventrikularis ingerlés hatékonyságát, hanem annak feltárása, hogy a vezetőrendszeri stimuláció milyen komplex strukturális, mechanikai és klinikai változásokat eredményez ebben a speciális populációban, és ezek miként járul hozzá a beteg állapotának átfogó megítéléséhez.

3 MÓDSZEREK ÉS BETEGSZELEKCIÓ

3.1 Vizsgálati koncepció és általános tanulmányi felépítés

A PhD-kutatás két, egymást koncepciójukban kiegészítő, egycentrumos, retrospektív vizsgálatra épül, amelyek a csökkent EF-val járó SZE-ben alkalmazott elektromos reszinkronizációs stratégiák értékelésére irányultak. Az első kutatás a hagyományos, biventrikuláris ingerléssel kivitelezett CRT utáni terápiás válasz újradefiniálását és prognosztikai szempontú finomítását célozta. A megközelítés a strukturális reverz remodelling és a korai klinikai események együttes figyelembevételére épült, lehetővé téve a klasszikus reszponder – nonreszponder dichotómia meghaladását, és a betegségprogresszió módosításának komplexebb értelmezését. A második vizsgálat olyan betegpopulációban értékelte a vezetőrendszeri ingerlés alkalmazhatóságát és hatását, amelyben a hagyományos CRT nem tekinthető optimális reszinkronizációs stratégiának. Célunk a fiziológiás ingerületvezetésen alapuló megközelítés klinikai és funkcionális következményeinek elemzése volt. Mindkét kutatást a Debreceni Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (engedélyszám: BMEÜ/4388-1/2022/EKU) és a Helsinki Nyilatkozat elveivel összhangban zajlott.

3.2 A biventrikuláris ingerléssel végzett reszinkronizációs kezelésre adott terápiás válasz értékelése

Tanulmányunk első részébe azon betegek kerültek beválasztásra, akik 2010. január 1. és 2019. december 31. között estek át *de novo* CRT-D implantáción a klasszikus CRT indikációnak megfelelően. A bevonási feltételeknek azok feleltek meg, akiknél legalább 12 hónapos túlélés és dokumentált utánkövetés állt rendelkezésre. A CRT-D implantáció

indikációi összhangban álltak az aktuális európai irányelvekkel, a defibrillátor funkciójú eszköz választását a malignus kamrai aritmiák miatti primer és szekunder ritmuszavar prevenció jelentette. Minden beteg az aktuális szakmai ajánlásoknak megfelelő optimalizált gyógyszeres kezelésben (OMT) részesült az beavatkozás előtt és után. Az utánkövetés strukturált protokoll szerint zajlott: az implantációt követően 6 héttel, majd 6 és 12 hónappal, ezt követően 6–12 havonta történt kontrollvizsgálat. Minden viziten 12 elvezetési EKG, pacemaker lekérdezés, NYHA funkcionális státusz felmérés és echokardiográfiás vizsgálat készült, mely során értékeltük a pitvari és kamrai dimenziókat, kvantifikáltuk a szívbillentyű hibákat és Simpson biplán technikával a BK-i EF-t. A kiindulási betegjellemzők rögzítése kiterjedt a demográfiai adatokra (életkor, nem) a szívfunkciós paraméterekre (pre- és posztoperatív BK EF, NYHA funkcionális osztály), az elektrokardiográfiás jellemzőkre (QRS-időtartam és -morfológia), a testtömegindexre (BMI), a SZE etiológiájára, valamint a társbetegségekre (hipertónia, diabetes mellitus, pitvarfibrilláció, stroke/TIA) és a főbb laboratóriumi paraméterekre (kreatinin és hemoglobin szint). A beültetést követő első évben dokumentálásra került az akut SZE miatti kórházi kezelés igénye és a készülék által detektált, tartós kamrai ritmuszavar előfordulása. A hosszú távú kimenetelt a bármely okból bekövetkező halálozás, szívtranszplantáció vagy mechanikus keringéstámogatás (BK segédeszköz, LVAD) szükségessége alapján értékeltük, melyeket a vizsgálatunk primer végpontjának tekintettünk.

A CRT-re adott válasz értékelése a beültetést követő 12 hónapos kontroll során végzett echokardiográfián látható BK EF változásán alapult. Ennek megfelelően a betegek három főcsoportba kerültek:

- Reszpondernek tekintettük azokat, akiknél legalább 10%-os BK EF-javulás volt megfigyelhető
- Nonprogresszor csoportba kerültek, akiknél a javulás mértéke 0-10% közötti volt.
- Progresszor populációt azok alkották, ahol a BK EF csökkenést mutatott

Ezt követően mindhárom csoportot tovább osztottuk a beültetést követő első évben jelentkező klinikai események – akut SZE miatti hospitalizáció és/vagy ICD terápiát igénylő tartós kamrai ritmuszavar – figyelembevételével. A strukturális válasz és a korai klinikai események kombinációja alapján a teljes populációt prognosztikai szempontból három új kategóriába soroltuk: „javuló, stabilizálódó és romló” csoportba, mely lehetővé tette a terápiás hatás komplexebb, klinikai lefolyást tükröző értelmezését.

3.3 Vezetőrendszeri ingerlés alkalmazása HFrEF-ben JTSZB esetén

A CRT-re adott válasz heterogenitása hangsúlyozza alternatív reszinkronizációs stratégiák vizsgálatát azon betegcsoportokban, akiknél a hagyományos biventrikuláris ingerléssel végzett reszinkronizációs kezelés várható hatékonysága korlátozott. Ennek megfelelően a vizsgálatunk második részében reszinkronizációs indikációval végzett CSP klinikai és echokardiográfiás hatásait értékeltük HFrEF-ben szenvedő, JTSZB QRS morfológiájú betegek körében. A vizsgálat retrospektív obszervációs elemzés volt, amelybe a 2021 január és 2024 január között olyan konszekutív betegek kerültek beválasztásra, akik ≥ 130 ms QRS-időtartammal és JTSZB EKG morfológiával rendelkeztek, 35% alatti BK EF-val és NYHA II–IVa funkcionális státusszal >6 hónapja az aktuális szakmai irányelvnek megfelelő optimális gyógyszeres kezelés mellett (β -blokkoló, MRA, ACE-gátló/ARB vagy ARNI, valamint SGLT2-gátló). Előrehaladott AV-vezetési zavarral rendelkező, bradikardia indikáció miatt pacemaker-igényű betegek kizárásra kerültek.

A CSP-implantáció során kezdetben HBP-re törekedtünk, míg ennek sikertelensége esetén LBBAP-ra tértünk át; a vizsgálat későbbi szakaszában az LBBAP vált elsőként választott technikává. A beavatkozásokhoz Medtronic C315His sheath-et és SelectSecure 3830 aktív fixációs elektródát használtunk. HBP során a His-köteg régióját tricuspidalis billentyű-angiográfiát követően unipoláris térképezéssel azonosítottuk elektrofiziológiai regisztráló rendszer alkalmazásával. A His-potenciál detektálását követően az elektródát 4-6 óramutató járásával megegyező irányú rotációval rögzítettük. A His-ingerlés (His-capture) jelenlétét, típusát (szelektív vagy nem szelektív), valamint a JTSZB-korrekcióhoz szükséges küszöbértéket fokozatos ingerlőfeszültség-csökkentéssel (5 V/0,4 ms-ról) határoztuk meg. LBBAP során a sheath-et és az elektródát az angiográfiával azonosított trikuszpidalis billentyű felső vitorlájától 1-2 centiméterrel disztális irányba helyeztük át a JK szeptumon a szívcsúcs irányába, majd az optimális implantációs pontot unipoláris ingerléssel azonosítottuk. A megfelelő pozíciót a V1-ben megjelenő jellegzetes QRS-morfológia (W-morfológia), aVR és aVL, valamint az inferior elvezetésekben (elsősorban II és III. elvezetés) megjelenő diszkordáns QRS-konfiguráció jelezte. Az optimális kiindulási szeptális pozíció elérését követően az elektródát kontrollált, gyors rotációval vezettük előre az interventrikuláris szeptumba. A megfelelő előrehaladást a betekerés alatt észlelt, JTSZB morfológiájú fixációs ütések jelezték, amelyek a vezetőrendszeri struktúrák megközelítésére utaltak. A kívánt mélység elérését követően a rotációt megszüntettük, majd részletes elektrofiziológiai ellenőrzést végeztünk. Ennek során értékeltük a bal Tawara-szár- vagy faszczikularis potenciál jelenlétét, az unipoláris ingerléssel kiváltott QRS-morfológiát, a miokardiális sértési áram

mértékét, valamint az elektróda elektromos paramétereit. Az ingerlés módjának programozásakor elsődlegesen unipoláris konfigurációt alkalmaztunk. Amennyiben a JTSZB mintázat korrekciója nem volt kielégítő, bipoláris ingerléssel is próbálkoztunk, az „anodális” ingerlés bevonásával a további vezetőrendszeri korrekció elérése érdekében.

A CSP során a capture típusának meghatározása a korábban publikált elektrofiziológiai kritériumok alapján történt. HBP esetén szelektív (S-HBP) capture akkor volt igazolható, ha az ingerlési stimulus és a QRS-komplexum kezdete között izoelektromos szakasz volt látható, amely tisztán vezetőrendszeri aktivációra utalt. Non-szelektív HBP (NS-HBP) esetén a stimulus után megjelenő pseudo-delta hullám jelezte a miokardiális és a vezetőrendszeri aktiváció egyidejű jelenlétét. A beavatkozást sikertelennek tekintettük, ha nem volt biztosítható stabil, reprodukálható His-capture elfogadható küszöbértékkel ($<3 \text{ V}/0,4 \text{ ms}$), vagy a JTSZB részleges/teljes korrekciója nem valósult meg. LBBAP esetén a vezetőrendszeri aktiváció igazolásához az unipolárisan ingerelt QRS-morfológia V1-ben JTSZB mintázatot kellett mutasson, az alábbi kiegészítő kritériumok valamelyikével: (1) az ingerlési küszöb csökkentése (threshold-teszt) során a QRS-morfológia tranzíciója non-szelektív LBBP-ből (NS-LBBP) szelektív LBBP-be (S-LBBP) vagy NS-LBBP-ből LVSP-be, illetve (2) a bal Tawara-szár/faszculáris potenciál jelenléte, ahol a potenciál–V6 R-hullám csúcsideje (V6-RWPT) saját ritmus esetén megegyezett az ingerlési stimulus–V6-RWPT-vel. Amennyiben ezek a kritériumok nem voltak egyértelműen értékelhetők, de a V1-ben Qr/QR morfológia jelent meg, LVSP-t igazoltunk. A beavatkozást sikertelennek tekintettük magas ingerlési küszöb, szeptum penetrációjának elégtelensége esetén, illetve abban az esetben, ha a fenti LBBAP-kritériumok nem teljesültek.

3.4 BK funkció és mechanika komplex értékelése fejlett echokardiográfiás módszerekkel

CSP-t megelőzően, valamint 6 hónappal a beavatkozást követően részletes echokardiográfiás vizsgálatokat végeztünk standardizált protokoll szerint. Az analízist minden esetben ugyanaz a vizsgáló végezte, a klinikai adatok ismerete nélkül, a mérési torzítás minimalizálása érdekében. A BK EF meghatározása módosított Simpson-módszerrel történt, a BK-volumeneket testfelszínre indexáltuk. A CSP-re adott echokardiográfiás választ $\geq 5\%$ -os BK EF-emelkedésként definiáltuk a 6 hónapos követés során.

A hagyományos volumetriás paraméterek mellett a BK funkció részletesebb jellemzésére deformációalapú analízist (2D-STE) alkalmaztunk és meghatároztuk a GLS és a csúcs-strain diszperzió (PSD) értékét. A PSD méréséhez a BK 17 szegmentumában megmértük

a longitudinális strain görbék csúcsidejét (time-to-peak strain) az aortabillentyű záródásáig. A PSD ezen értékek szórásaként (standard deviációjaként) kerül kiszámításra, így a szegmentális kontrakció időbeli heterogenitását és az intraventrikuláris mechanikai disszinkroniát kvantifikálja. A miokardiális teljesítmény komplexebb értékelése céljából nyomás–strain hurok alapú miokardiális munka-analízist végeztünk. E módszer a GLS-adatokat a nem invazív módon mért szisztolés vérnyomással integrálja, így a kontraktilitás értékelése az aktuális utóterhelés figyelembevételével történik. A globális munka index (GWI) a szisztolé során végzett teljes mechanikai munkát reprezentálja, míg a globális konstruktív munka (GCW) a hatékony, ejekcióhoz hozzájáruló munkavégzést, a globális veszteséges munka (GWW) pedig az energetikailag nem produktív deformációt jellemzi. A globális munka hatékonyság (GWE) a GCW és GWI arányából számítható ki és a miokardiális energiafelhasználás integrált mutatójaként értelmezhető. A deformációs és miokardiális munka-paraméterek együttes alkalmazása lehetővé tette, hogy a CSP hatását ne csupán a strukturális reverz remodelling, hanem a mechanikai szinkronizáció és az energetikai hatékonyság szintjén is értékeljük figyelembe véve a JTSZB morfológiájú HFrEF-populáció sajátos elektromechanikai sajátosságait.

3.5 Statisztikai elemzés

Az adatelemzés IBM SPSS Statistics és GraphPad Prism szoftverekkel történt. A folytonos változókat átlag $\pm$ szórás vagy átlag $\pm$ standard hiba formájában, a kategorikus változókat esetszám és százalékos megoszlás szerint adtuk meg. Az eloszlás normalitásának vizsgálatát követően két független csoport összehasonlítása normál eloszlás esetén kétmintás t-próbával, nem normál eloszlás esetén Mann–Whitney-próbával történt. Három vagy több független csoport összehasonlítására varianciaanalízist, illetve nem normál eloszlás esetén Kruskal–Wallis-próbát alkalmaztunk. A kategorikus változók összevetése khi-négyzet-próbával történt. Ugyanazon betegek kiindulási és kontroll vizsgálati paramétereinek összehasonlítására normál eloszlás esetén párosított t-próbát, nem normál eloszlás esetén Wilcoxon-féle próbát alkalmaztunk. Többszörös összehasonlítás esetén a tévesen pozitív eredmények kockázatának (1. típusú statisztikai hiba) mérséklésére Bonferroni-Holm (BH) korrekció történt. A hosszú távú klinikai kimenetek értékelése Kaplan–Meier-féle túlélésanalízist használtunk, a csoportok közötti különbségeket log-rank próbával vizsgáltuk. A kimenetelt befolyásoló független tényezők azonosítására egyváltozós, majd többváltozós Cox-féle regressziós modellt alkalmaztunk, amely lehetővé tette a relatív kockázat és annak

konfidenciaintervallumának meghatározását. A statisztikai szignifikancia határát $p < 0,05$ értékben határoztuk meg.

4 EREDMÉNYEK

Jelen értekezés eredményfejezete két, tematikáját tekintve összefüggő, ugyanakkor analitikailag elkülönítve bemutatott vizsgálat eredményeit foglalja össze a HFrEF eszközös kezelésének prognosztikai és mechanikai echokardiográfiai vonatkozásairól.

Az első részben a CRT-D kezelésben részesülő betegek hosszú távú kimenetelét elemezzük, különös tekintettel a „nonreszponderitás” fogalmának újra értelmezésére és a korai klinikai események integrálásával kialakított prognosztikai megközelítésre.

Ezt követően egy olyan, klasszikus CRT-indikációval rendelkező, azonban a biventrikuláris ingerlésből várhatóan limitált mértékben profitáló, JTSZB-vel társuló HFrEF-populációban vizsgáljuk a CSP klinikai és mechanikai hatásait, különös tekintettel az elektromos reszinkronizáció, a BK funkció és a mechanikai szinkronitás változásaira.

4.1 A CRT-D kezelés hosszú távú prognózisa és a nonreszponder állapot újraértelmezése HFrEF-ben

4.1.1 Betegek klinikai és demográfiai jellemzői

A jelen alfejezetben a CRT-D implantáción átesett HFrEF-betegek kiindulási jellemzőit ismertetjük. A vizsgálatba 267, *de novo* CRT-D beültetésen átesett beteg került bevonásra, akik az implantációt követően legalább 12 hónapos túléléssel rendelkeztek. Az implantáció döntően primer prevenció indikációval történt (92,9%), míg szekunder prevenció csak az esetek 7,1%-ában állt fenn.

Egy évvel a beültetést követően végzett echokardiográfias kontrollon a BK EF-változás alapján 119 beteg reszpondernek, 79 nonprogresszornak, míg 69 progresszornak minősült. A három csoport között nem volt szignifikáns különbség az életkor, nemi megoszlás, a kiindulási NYHA-stádium, illetve a preoperatív QRS-időtartam tekintetében. A progresszor populációban gyakoribb volt a non-BTSZB QRS morfológia, valamint a kiindulási BK EF szignifikánsan magasabbnak bizonyult a reszponderekhez képest ($p = 0,02$). Az implantációt követő egyéves kontrollvizsgálat során a BK funkció változása markáns különbséget mutatott a három populáció között. A reszponderek esetében a BK EF értéke közelítette, illetve elérte a 40%-ot, ami számottevő reverz remodellinget tükrözött, míg a progresszor betegekben a BK EF tovább csökkent és átlagosan 22% körüli értéket mutatott, a BK-i szisztolés diszfunkció előrehaladására utalva. Az implantációt követő QRS-időtartam változást, valamint funkcionális

státuszt vizsgálva a legkedvezőbb eredmények reszponderek, míg a legkedvezőtlenebbek a progresszor betegek körében voltak megfigyelhetők.

A társbetegségek tekintetében a három alcsoport között nem mutatkozott szignifikáns különbség a SZE etiológiája, a hipertónia, valamint a szérum kreatinin- és hemoglobinszint, illetve a BMI vonatkozásában. Ugyanakkor a diabetes mellitus prevalenciája alacsonyabb volt az reszponderek között a nonprogresszor és progresszor populációkhoz viszonyítva. A pitvarfibrilláció (PF) gyakorisága és a korábbi stroke és/vagy átmeneti agyi keringészavar (TIA) előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt a progresszor csoportban.

A SZE gyógyszeres kezelése a három kohorszt tekintve érdemben nem különbözött, a betegek a vizsgálati időszakban elérhető irányelvek szerinti, optimalizált terápiában részesültek. A reszponderek alacsonyabb diuretikum-dózis mellett voltak klinikailag egyensúlyban, míg a progresszor betegek stabilizálásához nagyobb dózisú vízhajtó kezelésre volt szükség. Megjegyzendő, hogy a vizsgálat idején Magyarországon SGLT-2-gátló terápia HFrEF indikációban még nem állt rendelkezésre.

4.1.2 A hosszútávú túlélés az echokardiográfiás válasz függvényében CRT-D beültetést követően

Az echokardiográfiás válasz szerinti csoportosítás egyértelmű prognosztikai különbségeket tárt fel. Az átlagos utánkövetési idő a reszponderek esetében $69,7 \pm 3$ hónap, a nonprogresszoroknál $46,0 \pm 3,2$ hónap, míg a progresszor populációban $41,9 \pm 3,7$ hónap volt, míg a primer végpont mentes túlélési arány ugyanitt 68,1%, 46,8% és 40,3%-nak adódott. A Kaplan–Meier-analízis alapján számított medián túlélés jól tükrözte a csoportok közötti eltérést: a reszponderek medián túlélése 100,2 hónap, a nonprogresszoroké 70,4 hónap, míg a progresszoroké 39,7 hónap volt. Log-rank analízissel a reszponder betegek túlélése szignifikánsan kedvezőbbnek bizonyult mind a nonprogresszor ($p = 0,002$), mind a progresszor ($p < 0,0001$) csoporthoz viszonyítva, ugyanakkor a nonprogresszor és progresszor kohorsz között is jelentős különbség igazolódott ($p = 0,03$). Ezen klasszifikáció kizárólag a reverz remodelling végpontokon alapul, a hosszútávú kimenetel további finomítása érdekében a továbbiakban a beültetést követő egy éven belüli klinikai események (SZE miatt hospitalizáció és/vagy ICD esemény) szerepét is elemeztük, amelyet a következő alfejezetben mutatunk be.

4.1.3 A korai SZE miatt kórházi kezelés, illetve ICD aktivitás prognosztikai jelentősége

Az implantációt követő első év során legalább egy SZE miatt kórházi kezelés, illetve ICD aktivitás a reszponderek 12,6%-ában, a nonprogresszorok 30,4%-ában, míg a

progresszorok 50,7%-ában fordult elő. A reszponder csoportban ezen események döntően izolált kamrai aritmiák voltak, míg a progresszor betegek körében túlsúlyban volt az akut SZE miatti hospitalizáció, önmagában vagy kamrai aritmiával társulva. Az implantációt követő első évben a jogosulatlan ICD-aktivitás a reszponderek 4,2%-ában, a nonprogresszorok 5,1%-ában, míg a progresszorok 4,3%-ában fordult elő, a csoportok között szignifikáns különbség nem igazolódott.

Az első évben jelentkező bármilyen SZE vagy kamrai aritmia epizód szignifikánsan rosszabb hosszú távú prognózist jelent, függetlenül az esemény típusától. A kamrai aritmiák részletes elemzése rámutatott arra, hogy több - ATP-t és/vagy ICD-sokkot igénylő - egymástól függetlenül jelentkező aritmia epizód különösen kedvezőtlen kimenetellel társult. Az izoláltan ATP-vel terminált ritmuszavarok prognózisa ugyanakkor hasonló volt az aritmiamentes betegekhez.

4.1.4 A reverz remodelling és a korai klinikai események integrált prognosztikai értékelése

A reverz remodelling végpont alapján reszponder, nonprogresszor és progresszor populációban ezt követően megvizsgáltuk a CRT-D beültetést követő korai klinikai események prognosztikai hatásait. Mindegyik populációt további 2-2 alcsoportra osztottuk aszerint, hogy történt-e egy éven belül SZE miatti kórházi kezelés, illetve ICD aktivitás, majd ezen hat alkategória túlélését Kaplan–Meier-analízissel hasonlítottuk össze. Az egy éven belüli klinikai epizód szignifikánsan rosszabb kimenetellel társult függetlenül attól, hogy az echokardiográfiás válasz alapján reszponder, nonprogresszor vagy progresszor kategóriába tartoztak a betegek. Ugyanakkor a részletes elemzés azt mutatta, hogy bizonyos alcsoportok túlélése hasonló volt. Az echokardiográfiás besorolás alapján reszponder és nonprogresszor populáció, amennyiben az első évben nem szenvedtek el klinikai epizódot, hasonló túlélést mutatott; őket a „javuló” kohorszba soroltuk. Ezzel szemben a reszponder, de korai klinikai eseményen átesett betegek prognózisa nem különbözött a progresszor, ugyanakkor eseménymentes populációtól; ezen alcsoportok együtt alkották a „stabilizálódó” populációt. Végül a nonprogresszor és progresszor betegek, akiknél egy éven belül klinikai esemény történt, egymással összevetve hasonló, kifejezetten kedvezőtlen túlélést mutattak; ők képezték a „romló” csoportot. Az újonnan kialakított három prognosztikai kohorsz túlélésének összehasonlítása markáns és statisztikailag szignifikáns eltérést igazolt. A medián túlélés a „javuló” csoportban 102,3 hónapnak, a „stabilizálódó” populációban 62,0 hónapnak, míg a „romló” betegek esetében mindössze 24,4 hónapnak adódott.

A perioperatív betegadatok összehasonlítása tovább árnyalta a képet. A posztoperatív NYHA-státusz mindhárom új kohorsz között szignifikáns eltérést mutatott. Az implantációt követő egyéves BK EF, a QRS-időtartam, valamint a QRS-rövidülés mértéke (Δ QRS) a legkedvezőbb értékeket a „javuló” csoportban érte el, míg a „stabilizálódó és romló” kohorsz között ezen paraméterek tekintetében nem volt kimutatható jelentős különbség. A „romló” populációban volt a legmagasabb a non-BTSZB QRS morfológia aránya, amely az elektromos szubsztrát prognosztikai jelentőségét támasztja alá. A komorbiditások prevalenciája alapvetően hasonló volt a három csoportban, azonban a diabetes mellitus és a PF szignifikánsan gyakoribb volt a „romló” betegek körében a „javulókhöz” viszonyítva.

4.1.5 Kedvező és kedvezőtlen klinikai kimenetel előre jelző tényezőinek vizsgálata

Cox-regressziós analízist végeztünk a hosszú távú kimenetelt befolyásoló tényezők azonosítása céljából. Az univariáns elemzés több, a prognózissal szignifikáns összefüggést mutató változót azonosított. Kedvezőtlen kimenetellel társult az implantációt megelőző, illetve az azt követő első évben bekövetkező klinikai esemény, az echokardiográfiai szempontból progresszor státusz, a 75 év feletti életkor, a krónikus veseelégtelenség, a 10 ms-nál kisebb mértékű QRS-rövidülés, valamint a non-BTSZB QRS-morfológia. Emellett a műtét előtti NYHA III–IV funkcionális osztály is rosszabb túléléssel járt együtt. Ezzel szemben az egyéves echokardiográfiás vizsgálat alapján meghatározott reszponder státusz, illetve a 20 ms-t meghaladó QRS-időtartam csökkenés kedvező prognosztikai jelzőnek bizonyult.

A multivariáns modellbe bevont változók közül kizárólag a reszponder státusz bizonyult a kedvező hosszú távú klinikai kimenetel független prediktorának. Ezzel szemben a kedvezőtlen prognózist önállóan előrejelző tényezők között szerepelt az implantációt megelőző és az azt követő első évben jelentkező klinikai esemény, a 75 év feletti életkor, a beszűkült vesefunkció, az elégtelen mértékű QRS-időtartam csökkenés, valamint a non-BTSZB QRS-morfológia is.

4.2 A vezetőrendszeri ingerlés elektromechanikai és klinikai hatásai HFrEF-ben, JTSZB esetén

4.2.1 Kiindulási demográfiai és klinikai jellemzők

A vezetőrendszeri ingerlést 20 egymást követő, HFrEF-ben és JTSZB-ben szenvedő beteg esetében kísértük meg Klinikánkon. A beavatkozás 16 betegnél bizonyult technikailag sikeresnek HBP-t, vagy LBBAP-t elérve. Négy beteg esetében anatómiai és/vagy technikai okok miatt a szeptumba történő megfelelő mélységű elektróda-penetráció nem volt kivitelezhető. A vizsgált betegpopulációban a férfi nem dominanciája volt megfigyelhető. A

SZE oka az esetek döntő többségében non-iszkémiás kardiomiopátia volt. A leggyakoribb társbetegségek közé tartozott a hipertónia, a diabetes mellitus, a krónikus veseelégtelenség és a PF.

Betegeink körében az átlagos QRS-időtartam meghaladta a 150 ms-ot, csupán öt páciens esetében volt a QRS-szélesség a 130-150 ms közötti. Az alanyok 75%-ának EKG-ján típusos JTSZB QRS morfológia volt megfigyelhető, melyhez az esetek jelentős részében bi-és trifaszczikuláris blokk (50%-ban bifaszczikuláris és 25%-ban trifaszczikuláris blokk) is társult, azonban egyik betegnél sem állt fenn pacemaker beültetés indikációját jelentő magasfokú AV-blokk, a CSP kivétel nélkül reszinkronizációs céllal történt.

Mindenki az aktuális irányelveknek megfelelő, maximálisan tolerált dózisu SZE-terápia mellett került bevonásra. Mindegyik páciens részesült ACE-gátló/ARB 19%-ban és ARNI terápia 81%-ban) és béta-blokkoló kezelésben, MRA 93%-ban, míg SGLT-2 gátló 63%-ban került alkalmazásra. A hat hónapos utánkövetés során sem a gyógyszeres, sem az eszközös kezelésben nem történt érdemi módosítás; ezen időszak alatt további kardiológiai beavatkozásra, így strukturális vagy koronária intervencióra sem került sor.

4.2.2 Periprocedurális adatok és elektromos reszinkronizáció CSP-t követően

HBP összesen 7 beteg esetében volt sikeres, a többieknel LBBAP (6 beteg esetében LBBP, 3 betegnél LVSP) valósult meg. A végső utánkövetés 6 HBP-vel és 10 LBBAP-val kezelt beteg adatait tartalmazta, mivel egy betegnél a His-capture elvesztése miatt röviddel a primer implantációt követően elektróda-repozícióra volt szükség, mely során LVSP-t érünk el. A beavatkozással kapcsolatos szövödmények értékelése során nem vettük figyelembe az elektróda transz-szeptális pozicionálása során kialakuló szeptum-perforációt, ilyenkor az elektródát visszahúzza az ajánlásoknak megfelelően repozicionáltuk. Az implantációk kapcsán két pneumothorax és egy, sebészi feltárást igénylő zsebhematóma fordult elő; egyéb, jelentős szövödményt nem észleltünk.

A CSP szignifikáns QRS-rövidülést eredményezett a kiindulási értékhez képest, ami az elektromos reszinkronizáció objektív jelének tekinthető.

NS-HBP esetében - magasabb ingerlési energiák alkalmazásakor - valamennyi betegben komplett JTSZB-morfológiai korrekció volt elérhető, míg alacsonyabb ingerlési amplitúdó mellett egyes esetekben a blokk csak részlegesen korrigálódott, ezzel szemben a S-HBP nem járt érdemi QRS-normalizációval, a kiindulásival teljesen identikus morfológiájú JTSZB volt látható. LBBAP során a betegek többségében számottevő QRS-rövidülés volt megfigyelhető, amely a JTSZB-mintázat részleges korrekciójával társult, két esetben ugyanakkor a QRS-

időtartam növekedett. Az ingerlés során elsődlegesen NS-LBBP-re törekedtünk S-LBBP helyett, direkt vezetőrendszeri capture hiányában LVSP-t alkalmaztunk. LBBAP során elsődlegesen unipoláris ingerlési konfigurációt állítottunk be. Amennyiben a QRS-morfológia korrekciója nem bizonyult kielégítőnek, a betegek mintegy 30%-ában bipoláris ingerlés mellett anodális stimulációt is igénybe vettünk a JTSZB mintázat további mérséklése érdekében.

4.2.3 BK-i reverz remodelling és echokardiográfiás válasz

A hat hónapos kontrollvizsgálat során a BK EF szignifikáns javulást mutatott a kiindulási értékhez képest ($27 \pm 7\%$ -ról $33 \pm 9\%$ -ra emelkedve; BH-korrekciót követően $p = 0,01$), miközben a JK funkcionális paraméterei és méretei érdemi változást nem jeleztek. Az echokardiográfiás kritérium alapján a betegek 62,5%-a reszpondernek bizonyult, közel 10%-os abszolút BK EF-emelkedést elérve.

A BK funkció javulása a strukturális paraméterek kedvező alakulásával járt együtt, a reverz remodelling jeleként értékelve. Szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető a végdiasztolés átmérő (EDD; BH-korrekciót követően $p = 0,01$), a végszisztolés átmérő (ESD; $p = 0,001$), valamint a végszisztolés volumen (ESV; $p = 0,02$) és az ESV-index (ESVi; $p = 0,02$) tekintetében. Ugyanakkor a végdiasztolés volumen (EDV), az EDV-index (EDVi), továbbá a verőtérfogat (SV) és az SV-index (SVi) nem mutattak szignifikáns változást a BH-korrekciót követően.

4.2.4 BK-i mechanikai változások

A BK mechanikai teljesítményének részletes elemzése deformációs és miokardiális munka-paraméterek alapján történt. A beavatkozást követően 6 hónappal mért GLS értéke szignifikáns javulást mutatott, a kiindulási $-7 \pm 3\%$ -ról $-10 \pm 4\%$ -ra (BH-korrekciót követően $p = 0,004$), ami a longitudinális kontraktilitás kedvező irányú változását jelzi. A mechanikai disszinkronia mértékét jellemző PSD szintén jelentősen csökkent (126 ± 28 ms-ról 96 ± 23 ms-ra; korrigált $p = 0,004$), ami az időben összehangoltabb kamrai kontrakcióra utal.

A miokardiális munka-paraméterek a mechanikai teljesítmény további javulását tükrözték. A GWI szignifikánsan emelkedett (582 ± 277 mmHg%-ról 840 ± 306 mmHg%-ra; korrigált $p = 0,003$), és ezzel párhuzamosan a „hasznos” munka – GCW – is jelentős növekedést mutatott (900 ± 374 mmHg%-ról 1203 ± 393 mmHg%-ra; korrigált $p = 0,006$). A veszteséges munka értéke – GWW – csökkenő tendenciát mutatott, azonban ez a változás nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét. A munka hatékonyság – GWE – $71 \pm 7\%$ -ról $77 \pm 8\%$ -ra javult (korrigált $p = 0,004$), ami a mechanikai munkavégzés energetikai optimalizálódását jelzi.

4.2.5 Klinikai paraméterek változása

A 6 hónapos utánkövetés során egyetlen betegnél sem volt szükség SZE miatti kórházi kezelése. Egy esetben újonnan kialakult PF miatt elektromos kardioverzió történt. A funkcionális státusz kedvező irányú elmozdulást mutatott: a betegek túlnyomó többségénél legalább egy NYHA-fokozatnyi javulás volt megfigyelhető, míg három betegnél a funkcionális osztály változatlan maradt. A kiinduláskor a betegek 87,5%-a NYHA III, 12,5%-a NYHA II stádiumba tartozott; a 6 hónapos kontroll során a megoszlás NYHA I: 25%, NYHA II: 50%, NYHA III: 25% volt (korrigált $p = 0,002$). A laboratóriumi paraméterek közül az NT-proBNP-szint szignifikáns csökkenést mutatott a műtét előtti értékhez képest (4093 ± 7215 ng/L-ről 2087 ± 2082 ng/L-re; korrigált $p = 0,003$). A jelentős kiindulási variabilitást egy extrém magas ($\sim 35\ 000$ ng/L) érték befolyásolta. A terhelhetőség objektív javulását jelezte a 6 perces járásteszt során mért távolság statisztikailag igazolható növekedése, amely átlagosan közel 60 méterrel emelkedett (354 ± 88 m-ről 411 ± 95 m-re; korrigált $p = 0,003$).

4.2.6 Különböző CSP stratégiák összehasonlító elemzése

Alcsoport-elemzést végeztünk a HBP-vel és az LBBAP-val kezelt betegek periprocedurális, EKG, echokardiográfiás és klinikai paramétereinek összehasonlítása céljából. Az LBBAP kedvezőbb periprocedurális mutatókat eredményezett: rövidebb beavatkozási és fluoroszkópiás idő, alacsonyabb átlagos ingerlési küszöb, valamint nagyobb R-hullám amplitúdó volt megfigyelhető a HBP-hez viszonyítva. A többszörös összehasonlítás miatt alkalmazott BH-korrekciót követően azonban kizárólag az ingerlési küszöb különbsége maradt statisztikailag szignifikáns (korrigált $p = 0,019$). A klinikai kimenetel és az echokardiográfiás paraméterek tekintetében nem volt kimutatható jelentős mértékű eltérés a két ingerlési stratégia között. Az alcsoportok alacsony esetszáma miatt azonban az elemzés statisztikai ereje korlátozott volt, így az eredmények értelmezése óvatosságot igényel. A CSP-re adott válasz alapján reszponder és nonreszponder csoportok kiindulási és periprocedurális jellemzői között sem azonosítható olyan tényező, amely megbízhatóan előre jelezte volna a terápiás választ; ennek hátterében szintén az alacsony esetszám áll.

5 MEGBESZÉLÉS

Jelen értekezés két, egymással koncepcióban összefüggő vizsgálat eredményeit integrálja, amelyek célja a hagyományos biventrikuláris ingerléssel végzett reszinkronizációs terápia prognosztikai megítélésének új szempontú megközelítése, illetve a CSP mechanikai és klinikai hatásainak részletes elemzése volt HFrEF-ben.

Az első kutatásban olyan betegek hosszú távú prognózisát és az ezzel összefüggő klinikai paramétereit vizsgáltuk, akiknél defibrillátor funkcióval rendelkező reszinkronizációs eszköz beültetés történt, és a terápiás válasz értékelését nem kizárólag az echokardiográfiás reverz remodelling mértéke, hanem az implantációt követő első évben jelentkező klinikai események figyelembevételével végeztük el. Célunk az volt, hogy meghatározzuk, miként befolyásolja a BK funkció javulása és a korai akut SZE-el vagy kamrai aritmiával járó klinikai események előfordulása a hosszú távú kimenetelt, és hogy e két tényező kombinált értékelése alkalmas-e pontosabb prognosztikai differenciálásra. Eredményeink igazolták, hogy az echokardiográfiás válasz ugyan szoros összefüggést mutat a hosszútávú túléléssel, ugyanakkor a korai klinikai események megjelenése jelentősen módosítja a prognózist a BK EF változásától függetlenül. Az CRT-re adott strukturális válasz, valamint a korai klinikai események együttes értékelése három, prognosztikai szempontból egyértelműen elkülönülő betegcsoport azonosítását tette lehetővé. Ez a megközelítés egyrészt rámutat arra, hogy a reszinkronizáció hatása nem értékelhető kizárólag bináris „reszponder–nonreszponder” szemléletben, hanem a betegség progressziójának lassítása vagy stabilizálása is terápiás eredményként értékelhető, másrészt lehetőséget teremt azon betegek korai azonosítására, akik különösen kedvezőtlen prognózissal jellemezhetők, és akik esetében a SZE gyógyszeres és eszközös terápiájának időben történő, célzott intenzifikálása indokolt.

A vizsgálatunk második alrészében a CSP hatását értékeltük JTSZB-hez társuló, előrehaladott SZE-ben, ahol a hagyományos biventrikuláris reszinkronizáció hatékonysága korlátozott lehet. Célunk nem pusztán az elektromos reszinkronizáció és reverz remodelling igazolása volt, hanem annak feltárása, hogy a CSP milyen komplex, mechanikai és energetikai változásokat idéz elő a BK-ban, amelyek a funkcionális javulás és a klinikai állapot kedvező alakulásának alapjául szolgálhatnak. Bár kutatásunk megfigyeléses természetéből fakadóan ok-okozati összefüggések egyértelmű igazolása nem lehetséges, eredményeink azt mutatták, hogy a CSP elektromos reszinkronizációval társult, amelyet mechanikai szinkronizáció és a miokardiális munka paramétereinek kedvező alakulása kísért, reverz kardiális remodellinggel, funkcionális javulással és biomarker szint csökkenéssel párhuzamosan.

5.1 A CRT-re adott válasz pontosításának szükségessége - a bináris megközelítés korlátai

A CRT-re adott válasz hagyományos, bináris – „responder” és „nonresponder” – megközelítése egyre inkább elavultnak tekinthető. A klinikai gyakorlatban hosszú ideig alkalmazott kategorizálás nem veszi figyelembe a SZE progresszív természetét, valamint azt a tényt, hogy a terápia kedvező hatása nem kizárólag mérhető, korai echokardiográfiás javulás formájában jelentkezhet. A betegség előrehaladásának lassítása vagy átmeneti stabilizálása önmagában is klinikai értékkel bírhat, még akkor is, ha a beültetést követő első kontrollvizsgálatok során nem igazolható szignifikáns reverz remodelling. A betegek 30–40%-ának nonresponderként történő besorolása hozzájárult ahhoz a leegyszerűsítő szemlélethez, amely a CRT hatékonyságát alulértékeli, és nem tükrözi pontosan a hosszú távú prognosztikai különbségeket. A hagyományos bináris CRT-válaszkoncepció korlátait felismerve több szerző javasolt finomabb prognosztikai rétegzést. Kiemelendő a Frank Ruschitzka és Jan Steffel nevéhez köthető szemlélet, amely a reverz BK-i remodelling mértékét állítja a válaszdefiníció középpontjába. A klasszikus felosztás öt prognosztikailag elkülöníthető kategóriát különített el: hiperresponder, responder, nonprogresszor, nonresponder és negatív responder betegcsoportokat. Ebben a rendszerben a hiperresponderok kifejezett strukturális javulást mutatnak, jelentős BK volumenredukcióval és EF-emelkedéssel; a responderok mérsékelt, de egyértelmű reverz remodellinget mutatnak. A nonprogresszorok esetében a betegség természetes lefolyását sikerül feltartóztatni, a páciensek klinikai állapota stabilizálódik. A nonresponder és progresszor betegeknél BK strukturális javulás nem igazolható, sőt a BK funkció további romlása észlelhető kedvezőtlen klinikai lefolyással párhuzamosan. A koncepciót 2025-ben tovább pontosították, amikor a hosszútávú kimenetel elemzése alapján a non-responder és negatív responder kategóriákat egységesen a progresszor csoportba vonták össze, és a nonprogressziót önálló, köztes válaszkategóriaként definiálták. Ez a módosított rendszer négy echokardiográfiás válaszcsoportot különít el (szuperresponder, responder, nonprogresszor és progresszor), amely prognosztikailag tisztábban elkülöníthető betegpopulációkat eredményez. A klasszifikáció alapját képező echokardiográfiás paraméterek – elsősorban az BK EF és az ESVi változása – objektív, reprodukálható mérőszámok, amelyek szoros összefüggést mutatnak a hosszútávú túléléssel és a klinikai események előfordulásával. Összességében a reverz remodelling-alapú klasszifikáció jelentős lépést jelent a CRT-válasz árnyaltabb, prognosztikailag releváns értelmezése felé, és megalapozza a későbbi, klinikai eseményeket is integráló, komplexebb válaszkoncepciók alkalmazását.

5.2 A CRT-válasz komplexebb értelmezése: strukturális és klinikai végpontok kombinációja

A reverz remodelling-alapú klasszifikáció prognosztikai jelentősége mellett felmerült az igény a strukturális változások klinikai státusszal történő integrálására is. Ennek egyik legjelentősebb megközelítése a Packer-féle hierarchikus klinikai értékelőrendszer alkalmazása, amely a mortalitást, a SZE miatti hospitalizációt és a funkcionális státusz (NYHA osztály) változását értékeli. E koncepció mentén a REVERSE vizsgálat előre tervezett, 5 éves utánkövetéses elemzésében Gold és munkatársai a reverz remodelling mértékét a klinikai kompozit végponttal integrált módon elemezték, és kimutatták, hogy a strukturális javulás prognosztikai jelentősége szoros összefüggést mutat a klinikai státusz alakulásával. A betegek prognosztikai rétegzése a két végpont együttes alakulása alapján történt: azoknál, akik egyik paraméter szerint sem mutattak romlást, a legkedvezőbb hosszútávú prognózis mutatták, míg a strukturális és klinikai romlás együttes fennállása lényegesen rosszabb kimenetellel társult. Azon betegek, akik állapota csak az egyik végpont alapján romlott, köztes kockázatú csoportot alkottak. Ez a kombinált értékelési stratégia egyértelműen igazolta, hogy a strukturális és klinikai válasz együttes figyelembevétele pontosabb kockázatbecslést tesz lehetővé, mint bármelyik komponens önálló alkalmazása.

Ugyanakkor e modellnek is vannak korlátai. A klinikai kompozit végpont részben szubjektív elemeket – például a NYHA-funkcionális státusz változását – is tartalmaz, amelyek inter-obszerver variabilitásnak és a beteg szubjektív értékelésének egyaránt ki vannak téve. További limitációt jelent, hogy a strukturális változások és a klinikai események időbeli dinamikája eltérő lehet. A reverz remodelling folyamata gyakran fokozatos és hónapok alatt alakul ki, míg a klinikai romlás vagy hospitalizáció akár akut esemény formájában jelentkezhet. E különböző időskálák integrálása bizonytalanságot vihet a kategorizálásba, különösen akkor, ha az értékelési időpontok nem teljesen szinkronizáltak. Emellett a klinikai kompozit végpont súlyozása hierarchikus logikát követ, amely bár klinikailag indokolt, statisztikailag érzékeny lehet arra, hogy egyetlen domináns komponens (például mortalitás) felülírja a strukturális javulás prognosztikai jelentőségét.

5.3 Objektív klinikai események bevonása a CRT-válasz értékelésébe

Az előző megfontolások alapján vizsgálatunkban a strukturális változásokat nem a funkcionális státusz változásával, hanem objektív, korai klinikai eseményekkel kombináltuk. A beültetést követő első évben bekövetkező SZE miatti hospitalizációt, valamint dokumentált kamrai aritmia epizódot a reverz remodelling mértékével együtt értékelve alakítottuk ki

válaszkategóriáinkat. Bármelyik reverz remodelling-végpont alapján definiált csoportban – reszponder, nonprogresszor és progresszor – jelentkező korai klinikai esemény kedvezőtlen klinikai kimenetellel társult, mely a hosszútávú prognózis egyik legerőteljesebb prediktorának bizonyult. A reverz remodelling-végpont és a korai klinikai események együttes elemzése során azt tapasztaltuk, hogy az eredeti echokardiográfiás kategóriák bizonyos alcsoportjai között a hosszú távú túlélés tekintetében prognosztikai átfedés volt.

A klinikai eseményt nem mutató reszponder és nonprogresszor betegek túlélése egymással összevethetőnek bizonyult; ezen populációkat egységesen a javuló (improved) csoportba soroltuk. Emellett a korai klinikai eseményt elszenvedő reszponderek, valamint az eseménymentes progresszorok is hasonló hosszú távú kimenetelt mutattak, ők alkották a stabilizálódó (stabilized) kategóriát. Végül azok a nonprogresszor és progresszor betegek, akiknél az első év során klinikai esemény jelentkezett, egymáshoz hasonlóan kedvezőtlen prognózissal bírtak; ők a romló (worsened) csoportba kerültek. E megközelítés több szempontból is előnyös. Egyrészt a klinikai események – a hospitalizáció és a tartós kamrai aritmia – egyértelmű, objektíven dokumentálható végpontok, amelyek kevésbé függenek a vizsgáló megítélésétől vagy a beteg szubjektív állapotértékelésétől. Másrészt ezek az események közvetlen prognosztikai jelentőséggel bírnak, és a betegség klinikai instabilitását tükrözik.

Az így kialakított három alcsoport hosszútávú túlélése nemcsak szignifikánsan különbözött egymástól, hanem a túlélési görbék közötti elkülönülés markánsabbnak bizonyult, mint a kizárólag echokardiográfiás reverz remodelling-végpont alapján történő besorolás esetén. Különösen a legkedvezőtlenebb prognózisú betegek esetében vált egyértelművé a kombinált megközelítés előnye: a romló csoport elkülönítése élesebben rajzolódott ki, mint az echokardiográfiás progresszió önmagában történő meghatározása esetén. Ez arra utal, hogy a reverz remodelling vizsgálata nem minden esetben képes megragadni a klinikai instabilitással járó magas kockázatot, míg a korai objektív klinikai események bevonása lehetővé teszi a valóban nagy rizikójú betegek pontosabb azonosítását.

Eredményeink nemzetközi kontextusban részben megerősítik, részben tovább finomítják az újradefiniált CRT-válaszkategóriákat vizsgáló tanulmányok megállapításait. A REVERSE vizsgálat előre tervezett, 5 éves utánkövetéses elemzésében a „romló” betegek prognózisa egyértelműen kedvezőtlenebb volt, mint a „javuló és stabilizálódó” populációké. Ugyanakkor utóbbi két csoport közötti túlélési különbség nem volt következetesen kimutatható, különösen az echokardiográfiás paraméterek alapján történő besorolás esetén. Egy hasonló megközelítést alkalmazó, több prospektív vizsgálatot összegző meta-analízis szintén azt

igazolta, hogy akár echokardiográfiai, akár klinikai végpontok kapcsán a romlás egyértelmű prognosztikai jelentőséggel bír; ezzel szemben a javuló és stabilizálódó csoportok elkülönítése nem minden esetben bizonyult következetesnek, különösen, ha a besorolás kizárólag strukturális paramétereken alapult. Ezzel szemben a strukturális változások és a korai, objektív klinikai események kombinációján alapuló modellünk mindhárom kategóriában jól elkülöníthető prognosztikai különbséget eredményezett. Eredményeink – különösen a kedvezőtlen kimenetelű alcsoport tekintetében – átfedést mutatnak az ADVANCE CRT Regiszter megfigyeléseivel. Adatai rámutattak, hogy a klinikailag instabil, a beültetést követően érdemi javulást nem mutató betegek prognózisa számottevően rosszabb, miközben e populáció terápiás intenzifikációja gyakran elmarad. Ezen vizsgálatban nonreszpondernek minősített betegek jelentős része (44%) nem részesült további terápiás beavatkozásban, annak ellenére, hogy hospitalizációs arányuk és mortalitásuk magasabb volt a reszponderekhez képest. Ez hangsúlyozza annak jelentőségét, hogy a valóban nagy kockázatú egyének azonosítása a kezelés strukturált újraértékelését és szükség szerinti intenzifikációját is maga után vonja.

5.4 A CRT új iránya JTSZB-ben: CSP mint fiziológias reszinkronizáció

A CRT klinikai hatékonysága szoros összefüggést mutat a kiindulási QRS morfológiával. Valódi BTSZB esetén a biventrikuláris ingerlés mortalitásra, hospitalizációra és BK funkcióra gyakorolt kedvező hatása randomizált vizsgálatokban egyértelműen igazolt. A JTSZB a non-BTSZB morfológia csoportba tartozik, és HFrEF-fel társulva az aktuális irányelvekben a QRS szélességétől függően IIa, vagy IIb osztályú CRT indikációval szerepel. Fontos ugyanakkor hangsúlyozni, hogy a legtöbb nagy randomizált CRT-vizsgálat a JTSZB-vel rendelkező betegek alacsony aránya miatt nem biztosít direkt összehasonlítást a biventrikuláris ingerlés hatékonyságáról ezen EKG morfológia esetén. A rendelkezésre álló adatok elsősorban alcsoport-analízisekből és meta-analízisekből származnak, amelyek alapján JTSZB-ben a biventrikuláris ingerlés klinikai és prognosztikai előnye kevésbé egyértelmű, a terápiás válasz lényegesen heterogénebb, mint BTSZB-ben, és több elemzésben a klinikai előny nem volt egyértelműen kimutatható, sőt egyes adatok a potenciálisan kedvezőtlen kimenetel lehetőségét is felvetették. E bizonytalanság alapozta meg a CSP iránti fokozott érdeklődést a biventrikuláris ingerlés alternatívájaként. Multicentrikus, kis esetszámú, megfigyeléses tanulmányok eredményei alapján SZE, JTSZB QRS-morfológiával rendelkező betegekben a HBP a QRS-idő csökkentésével és a JTSZB mintázat korrigálásával elektromos reszinkronizációt eredményezett, melyek hatására reverz remodelling alakult ki a klinikai állapot javulásával párhuzamosan. A HBP-vel kapcsolatos technikai limitációk az LBBAP

előtérbe kerüléséhez vezettek, Vijayaraman és munkatársai egy multicentrikus, megfigyeléses vizsgálatban 121 SZE, JTSZB QRS-morfológiájú betegen végeztek LBBAP-t 88%-os sikeraránnal, miközben azt tapasztalták, hogy a módszer a HBP-vel összehasonlítható módon javította betegek BK funkcióját és klinikai állapotát. LBBAP során a HBP-vel elértnél kisebb mértékű QRS-idő csökkenés és JTSZB mintázat korrekció következett be, és elemzésükben a QRS-időtartam csökkenésének mértéke bizonyult az echokardiográfiás válasz független prediktorának.

A CSP-vel kapcsolatos kedvező nemzetközi tapasztalatok miatt CRT indikációval SZE, JTSZB EKG morfológiájú betegeken végeztünk HBP-t, vagy LBBAP-t. Vizsgálatunk alacsony esetszámú (16 beteg), retrospektív, obszervációs elemzés volt, melynek célja nem a konvencionális biventrikuláris ingerléssel történő direkt összehasonlítás volt, hanem a CSP által kiváltott elektrofiziológiai, strukturális, és funkcionális változások integrált értékelése ebben a speciális betegpopulációban. Eredményeink alapján a CSP elektromos reszinkronizációt eredményezett, amelyet a QRS-időtartam szignifikáns csökkenése és a JTSZB mintázat teljes, vagy részleges korrekciója jelzett. Az elektromos aktiváció kedvezőbbé válását mechanikai reszinkronizáció követte, mely a BK-i disszinkronia mérséklődésében volt kimutatható. A mechanikai változásokkal párhuzamosan reverz remodelling alakult ki, mely következtében javult a betegek klinikai állapota a funkcionális státusz (NYHA), funkcionális kapacitás (6-perces sétateszt) és NT-proBNP-szint tekintetében. Az alacsony elemszám miatt a HBP és az LBBAP közvetlen, érdemi összehasonlítása korlátozottan volt kivitelezhető. Hatékonyságát tekintve a két módszer hasonlóan bizonyult, ugyanakkor a NS-HBP a JTSZB morfológia teljes korrekcióját eredményezte, míg LBBAP csupán részleges attenuációt ért el. Ugyanakkor a periprocedurális és elektromos paraméterek alapján – beleértve az alacsonyabb ingerlési küszöböt, magasabb érzékelt R-hullám amplitúdót és a rövidebb beavatkozási időket – az LBBAP technikai szempontból előnyösebbnek tűnt.

Eredményeink összevethetők a korábbi kutatásokkal, az általunk vizsgált populáció demográfiai és társbetegség-profilja nem tért el lényegesen a nemzetközi kohorszokban leírtaktól. A kiindulási EKG alapján betegeinkre jellemző volt a komplex intraventriculáris vezetési zavar, gyakran bi- vagy trifascicularis blokk formájában, amely megfelelt a korábbi közlésekben szereplő beteganyagok EKG-jellegzetességeivel. Az elektromos reszinkronizáció mértéke – a QRS-időtartam csökkenésével jellemezve – valamint az echokardiográfiás javulás nagyságrendje is összemérhető volt a korábbi vizsgálatok eredményeivel. Fontos különbség ugyanakkor, hogy beteganyagunkban a kiindulási BK EF alacsonyabb volt, vagyis súlyosabb

szisztolés diszfunkcióval rendelkező populációt vizsgáltunk. Ennek ellenére a BK-funkció és a klinikai állapot javulásának mértéke hasonló nagyságrendűnek bizonyult.

5.5 A JTSZB korrekció mechanizmusa CSP során

A JTSZB mintázat teljes, vagy részleges korrekciója elektromos reszinkronizáció jelének tekinthető, mely a kedvező klinikai válasz független prediktora, ugyanakkor ennek pontos elektrofiziológiai mechanizmusa nem teljesen tisztázott.

Vizsgálatunkban NS-HBP esetén feszültségfüggő, teljes QRS-korrekció volt elérhető, míg S-HBP mellett a JTSZB mintázat nem rendeződött. Hasonló tapasztalatokról számoltak be nemzetközi obszervációs vizsgálatok is, egy hasonló betegpopulációban alkalmazott HBP a JTSZB magas arányú attenuációjával járt, döntően NS-HBP mellett, míg S-HBP esetén a blokk rendeződése ritkább volt. Megtartott BK funkciójú populációban végzett vizsgálatban az NS-HBP feszültségfüggő módon mérsékelte a JTSZB mintázatot, míg S-HBP mellett a JTSZB korrekció sikertelennek bizonyult. A komplex vezetési zavart is figyelembe véve ezen megfigyelések arra utalnak, hogy a blokk szintje a His-kötegtől disztálisan helyezkedhet el. Magasabb ingerlő feszültséggel létrejövő nem-szelektív stimuláció akár közvetlenül is korrigálhatja a részben funkcionális jellegűnek tekinthető JTSZB-t, de emellett alternatív ingerületvezetési utak is bekapcsolódhatnak, ami a blokk alatti terület korábbi aktivációját eredményezheti. A jobb Tawara-szár vezetésének direkt helyreállítása nélkül is kialakulhat olyan „fúziós” kamrai aktiváció, mely a His-kötegen keresztüli vezetés (JTSZB mintázattal) és a JK szeptum miokardiális ingerlésének kombinációjával valósul meg.

LBBAP esetén a JTSZB mintázat korrekciója jellemzően NS-LBBP vagy LVSP ingerlés mellett figyelhető meg. A bal Tawara-szár vezetőrendszerének és a JK-i szeptum miokardiális aktivációjának kombinációja csökkentheti a JK késését, ezáltal javítva az interventrikuláris aktiváció időbeli összhangját, a BK szinkron összehúzódnásának megtartásával. Ezzel szemben a S-LBBAP során a JK szeptum miokardiális aktivációja elmarad, így a teljes JTSZB mintázat és így az interventrikuláris disszinkronia is konzerválódik. Amennyiben az LBBAP nem eredményezett JTSZB-attenuációt, a QRS-időtartam további csökkentése egyes esetekben bipoláris ingerlés során a „ring” elektródán kiváltott anodális stimuláció révén volt elérhető, amely a JK-i szeptum egyidejű aktivációját eredményezte. Ez a jelenség beteganyagunk közel egyharmadában volt megfigyelhető, és nemzetközi adatok szerint is hasonló arányban további QRS-korrekció ezzel elérhető. Betegeink jelentős részében a JTSZB mellett I. fokú AV-blokk is jelen volt, ekkor az AV-idő célzott optimalizálása lehetővé

teszi az AV-szinkronia helyreállítását, ami hozzájárulhat a klinikai állapot kedvező alakulásához.

Összességében a JTSZB korrekciója CSP során nem kizárólag a vezetőrendszer direkt stimulációjának következménye, hanem a vezetőapparátus és a szeptális miokardiális aktiváció komplex kölcsönhatásának eredménye, amely az interventrikuláris késés csökkentésén keresztül vezet elektromos, majd mechanikai javuláshoz az AV-szinkronia helyreállítása mellett.

5.6 Az elektromos reszinkronizáció mechanikai következményei

Az elektromos reszinkronizációt jelző QRS-idő csökkenést és JTSZB-mintázat korrekcióját mechanikai szinten is kedvező változások követték. A PSD mérséklődése a BK kontrakció időbeli homogenizálódását jelezte, vagyis az elektromos aktiváció rendeződése mechanikai reszinkronizációval társult. Irodalmi adatok alapján a PSD csökkenése a BK funkció javulásával, a reverz remodelling kialakulásával és a klinikai állapot kedvező alakulásával hozható egyértelmű összefüggésbe. A mechanikai szinkronia helyreállítása együtt járt a miokardiális munka paramétereinek javulásával, melyek prognosztikai jelentőségét számos korábbi tanulmány kiemelte. Emellett összefüggést írtak le a miokardiális munka paramétereinek javulása és a szívizom energetikai hatékonyságának kedvező irányú változása között. Vizsgálatunkban kimutattuk CSP-t követően a miokardiális munka index, a konstruktív munka és a munkahatékonyság szignifikáns emelkedését, mely arra utalhat, hogy a mechanikai szinkronizáció javulása a BK-i munkavégzés hatékonyabbá válásával társult, és potenciális kapcsolatot teremthet a reverz remodelling, valamint a klinikai állapot javulása között. Ugyanakkor hangsúlyozandó, hogy kontrollcsoport hiányában – legyen az kizárólag optimális gyógyszeres kezelésben részesülő vagy konvencionális biventrikuláris ingerléssel kezelt populáció – az észlelt mechanikai változásokból ok-okozati következtetések nem vonhatóak le, ezek igazolása prospektív, randomizált vizsgálatokat igényel.

5.7 A vizsgálat limitációi

Mindkét vizsgálat CRT kezeléssel kapcsolatos retrospektív adatgyűjtésen alapult, amely a szelekciós torzítás és a nem kontrollálható zavaró tényezők lehetőségét hordozza. A vizsgálatok egycentrumos jellege az eredmények értékelésének komoly limitáló tényezője, hiszen az adott intézmény betegösszetétele, implantációs gyakorlata és utánkövetési protokollja eltérhet más centrumokétól. A kutatások obszervációs jellege - kontrollcsoport alkalmazása nélkül - az oksági összefüggések megállapítását érdemben korlátozza. A mintanagyság tekintetében

különösen a CSP-vizsgálatban (n=16) beszélhetünk jelentős korlátról. A kis esetszám csökkenti a statisztikai erőt, növeli a II. típusú hiba valószínűségét, és nem teszi lehetővé megbízható alcsoporthoz tartozás elvégzését. A heterogén beavatkozási stratégia (HBP és LBBAP alkalmazása) további variabilitást vihetett az eredményekbe, amely nagyobb populációban méréselkelhető lehetne. A konvencionális CRT kezelés prognosztikájával kapcsolatos elemzésbe csak olyan betegek kerültek bevonásra, akik túlélése a beültetést követően legalább 12 hónapot elérte. Ez túlélési torzítást eredményezhetett, mivel a legrosszabb prognózisú, korai halálozást elszenvedő betegek nem szerepeltek az analízisben. A CSP-vizsgálat utánkövetési ideje 6 hónap volt, amely elsősorban strukturális és funkcionális paraméterek rövid távú változásainak értékelésére alkalmas. A hosszú távú klinikai végpontok – mortalitás, SZE miatti hospitalizáció, aritmiás események – elemzése ebben a kohorszban nem történt meg, így a mechanikai javulás prognosztikai jelentősége közvetlenül nem igazolható.

6 ÖSSZEFOGLALÁS, EREDMÉNYEINK KLINIKAI JELENTŐSÉGE

Eredményeink hozzájárulnak a SZE-ben alkalmazott reszinkronizációs terápiák korszerűbb, integrált értelmezéséhez. Igazoltuk, hogy a CRT-re adott válasz nem értékelhető pusztán volumetrikus reverz remodelling alapján, hanem a strukturális és korai klinikai események együttes figyelembevétele szükséges a valós prognosztikai kockázat meghatározásához. A korai major klinikai epizód az echokardiográfiás javulástól független, erős negatív prognosztikai markernek bizonyult, ami a betegkövetés és rizikóstratifikáció újragondolását indokolja.

Vizsgálatunk megerősíti, hogy a CRT hatása betegségmódosító folyamatként értelmezendő, amely a reverz remodelling, a progresszió lassítása vagy a klinikai romlás megakadályozása révén különböző fenotípusokat eredményez. Az általunk javasolt strukturális–klinikai kompozit megközelítés pontosabb prognosztikai besorolást tesz lehetővé, és segítheti a személyre szabott utánkövetést, valamint azonosíthatjuk a kiemelten kedvezőtlen prognózisú, fokozott monitorozást és terápiás optimalizálást igénylő betegcsoportokat.

A vezetőrendszeri stimulációval kapcsolatos eredményeink különösen JTSZB morfológiájú betegekben bírnak jelentőséggel, ahol a konvencionális biventrikuláris CRT hatékonysága limitált. Igazoltuk, hogy a CSP nem csupán elektromos korrekciót eredményez, hanem kedvezően befolyásolja a mechanikai disszinkroniát, a deformációs paramétereket és a miokardiális munka hatékonyságát is. Ez patofiziológiai alapot szolgáltat a fiziológiásabb aktivációs stratégia alkalmazásához olyan betegcsoportban, ahol a terápiás válasz hagyományosan heterogén.

Összességében munkánk a reszinkronizációs terápia értékelését a volumenalapú szemlélettől a komplex elektromechanikai és klinikai integráció irányába mozdítja el, elősegítve a pontosabb prognosztikai megítélést és a személyre szabott terápiás döntéshozatalt.

7 ÚJ TUDOMÁNYOS MEGÁLLAPÍTÁSOK

Jelen értekezésben a HFrEF-ben alkalmazott reszinkronizációs stratégiák klinikai és strukturális hatásait vizsgáltuk. A konvencionális CRT kezelésre adott válasz új, strukturális és klinikai paramétereket integráló értékelési rendszerét dolgoztuk ki, valamint JTSZB morfológiájú betegekben elemeztük a CSP (HBP, LBBAP) elektromechanikai hatásait. Eredményeink hozzájárulnak a CRT-válasz korszerűbb prognosztikai értelmezéséhez és a CSP mechanikai hatásainak mélyebb megértéséhez olyan populációban, ahol a konvencionális biventrikuláris ingerlés hatékonysága korlátozott.

- Igazoltuk, hogy echokardiográfiás reverz remodelling végpontok (BK EF) alapján a CRT-D implantáción átesett populáció reszponder, nonprogresszor és progresszor fenotípusra osztható. A három csoport túlélése markánsan és szignifikánsan különbözött, a progresszor csoport prognózisa volt a legkedvezőtlenebb, míg a reverz remodellinget mutató reszponderek rendelkeztek a legjobb hosszú távú kimenetellel. Eredményeink megerősítik, hogy a hagyományos reszponder–nonreszponder dichotómia prognosztikai szempontból elégtelen.
- Kimutattuk, hogy az implantációt követő egy éven belül bekövetkező major klinikai epizód (SZE miatti hospitalizáció és/vagy malignus kamrai ritmuszavar) az echokardiográfiás reverz remodelling mértékétől függetlenül szignifikánsan rosszabb túléléssel társul.
- Az egy éven belüli major klinikai esemény és a reverz remodelling végpontok kombinálásával a klasszikus háromtagú (reszponder–nonprogresszor–progresszor) felosztás helyett új, prognosztikailag differenciált csoportosítást vezettünk be: javuló (improved), stabilizálódó (stabilized), romló (worsened) csoportokat különítettünk el a kompozit végpont alapján. Eredményeink alátámasztják, hogy a CRT hatása betegségmódosító terápiaként értelmezendő, és a válasz nem redukálható kizárólag volumetrikus paraméterekre.
- Igazoltuk, hogy a CSP - beleértve a HBP és LBBAP technikákat is - szignifikáns QRS-rövidüléssel járó elektromos reszinkronizációt és strukturális remodellinget (BK EF javulás, volumenredukció) eredményez SZE, JTSZB QRS-morfológiájú populációban klinikai állapot-javulással.

- Típusos JTSZB morfológiájú betegekben elsőként elemeztük a CSP mechanikai következményeit deformációs echokardiográfiával (GLS) és miokardiális munka paraméterekkel. Igazoltuk, hogy CSP hatására csökken a BK-i mechanikai disszinkrónia, javul a GLS, melyet a miokardiális munka és munka-hatékonyság pozitív irányú változása követett.



**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/106/2026.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Tóth Anna Zsófia
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Tóth, A. Z.**, Nagy, L., Jenei, C., Ráduly, A. P., Sándorfi, G., Szabó, K. M., Kiss, A., Nagy, L. T., Szilágyi, G. I., Csanádi, Z.: Conduction System Pacing Improved Cardiac Functions, Myocardial Work and Functional Capacity in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Right Bundle Branch Block.
J Clin Med. 15 (1), 1-14, 2026.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm15010232>
IF: 2.9 (2024)
2. **Tóth, A. Z.**, Nagy, L., Szabó, K. M., Rácz, V., Kiss, A., Sándorfi, G., Borbély, A., Nagy, T. L., Csanádi, Z.: Early occurrence of heart failure hospitalization or ventricular arrhythmia re-define the long-term prognosis after CRT.
ESC Heart Failure. 12 (4), 2780-2790, 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ehf2.15274>
IF: 3.7 (2024)

További közlemények

3. Szabó, K. M., **Tóth, A. Z.**, Nagy, L., Nagy, L. T., Sándorfi, G., Clemens, M., Nagy, A. C., Ráduly, A. P., Borbély, A., Barta, J., Csanádi, Z.: Comparable Benefits in Heart Failure Hospitalization and Survival with Sacubitril/Valsartan Therapy in CRT Nonresponders and HFrEF Patients Without CRT Indication.
J Clin Med. 14, 1-12, 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm14176098>
IF: 2.9 (2024)





4. Szabó, K. M., **Tóth, A. Z.**, Nagy, L., Rácz, V., Pólik, Z., Hódosi, K., Nagy, A. C., Barta, J., Borbély, A., Csanádi, Z.: Add-on Sacubitril/Valsartan Therapy Induces Left Ventricular Remodeling in Non-responders to Cardiac Resynchronization Therapy to a Similar Extent as in Heart Failure Patients Without Resynchronization.
Cardiol Ther. 13 (1), 149-161, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40119-023-00346-1>
IF: 2.7
5. Szabó, K. M., **Tóth, A. Z.**, Borbély, A., Csanádi, Z., Nagy, L.: A kardiális reszinkronizációs kezelésre adott válasz újraértelmezése és a terápiás hatékonyság javításának lehetősége.
Cardiol. Hung. 54 (3), 227-233, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2024.54.3.227>
6. Nagy, L., **Tóth, A. Z.**, Kiss, A., Szabó, K. M., Nagy, L. T., Csanádi, Z., Sándorfi, G.: Pacemakerkezelés fiziológias ingerületvezetőrendszer-ingerléssel: múlt, jelen és jövő.
Cardiol. Hung. 53 (3), 225-233, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2023.53.3.225>
7. **Tóth, A. Z.**, Csanádi, Z., Sándorfi, G., Nagy, L.: A kardiális kontraktilitás modulációjával elért bal kamrai reverz remodelling egy dilatatív cardiomyopathiás betegben.
Cardiol. Hung. 52 (3), 251-253, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2022.52.3.251>

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 12,2

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
6,6**

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

Debrecen, 2026.03.09.



9 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni őszinte hálámat témavezetőmnek, **Csanádi Zoltán Professzor Úrnak**, aki a kutatómunka teljes időtartama alatt figyelemmel kísérte munkámat, és iránymutatásával, szakmai tapasztalatával, valamint inspiráló támogatásával jelentős mértékben hozzájárult a dolgozat elkészítéséhez. Nagyra értékelem a belém vetett bizalmát, türelmét és mindazt a szakmai támogatást, amely lehetővé tette számomra a tudományos fejlődést. Köszönetemet fejezem ki az **Elektrofiziológia és Szívelégtelenség Munkacsoport** valamennyi tagjának, akik szakmai együttműködésükkel, segítségükkel és mindennapi támogatásukkal hozzájárultak kutatásaim megvalósításához. Hálával tartozom a **Kardiológiai Klinika** munkatársainak is a támogató és inspiráló szakmai környezetért. Végezetül szeretném megköszönni családomnak az állandó szeretetet, biztatást és azt a biztos háttérrel, amely végig kísérte munkámat. Külön köszönettel tartozom **páromnak és munkatársamnak, Dr. Nagy Lászlónak**, aki nemcsak türelmével, megértésével és folyamatos bátorításával segített, hanem a kutatómunka során és a disszertáció elkészítésében nyújtott szakmai támogatásával is jelentős mértékben hozzájárult a dolgozat megszületéséhez.

10 FÜGGELÉK

A kutatás és a publikáció előkészítése a TKP2021-EGA-18 azonosítószámú számú projekt a Kulturális és Innovációs Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a TKP2021-EGA-pályázati program finanszírozásában valósult meg. A vizsgálat a Helsinkai Nyilatkozat előírásainak megfelelően zajlott, és az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (ETT TUKEB) jóváhagyásával történt (engedélyszám: BMEÜ/4388-1/2022/EKU).