

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Szuromi Lilla

Biomarkerek szérum koncentráció változásának hosszú távú vizsgálata pitvarfibrillációban szenvedő betegeken a tüdő vénák transzkatóéteres izolációja után

DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2026

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Biomarkerek szérum koncentráció változásának hosszú távú vizsgálata pitvarfibrillációban szenvedő betegeken a tüdő vénák transzkatóéteres izolációja után

Dr. Szuromi Lilla

Témavezető: Prof. Dr. Csanádi Zoltán



DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2026

TARTALOMJEGYZÉK

1	BEVEZETÉS	1
1.1.	A pitvarfibrilláció epidemiológiája	1
1.2	A pitvarfibrilláció klinikai osztályozása az időbeli megjelenés és fennmaradásának időtartama alapján.	1
1.3	A pitvarfibrilláció patofiziológiája	1
1.4	A társbetegségek és rizikófaktorok szerepe	2
1.5.	A pitvari miopátia definíciója	3
1.6.	A pitvarfibrilláció kezelésének alapjai	4
1.6.1.	<i>Tromboembólia kockázatbecslés: a CHA₂DS₂-VASc pontrendszer</i>	4
1.6.2	<i>Orális antikoaguláns terápia</i>	4
1.6.3.	<i>Ritmuskontroll a gyakorlatban</i>	5
1.6.4.	<i>Katéterablációs technikák</i>	5
1.6.5.	<i>A pulmonális véna izoláció és a bal pitvari szubsztrát összefüggései</i>	6
1.6.6	<i>Bal pitvari szubsztrát diagnosztikája, utánkövetése</i>	6
1.7.	Biomarkerek szerepe a pitvarfibrillációban	7
1.7.1.	<i>Az általunk vizsgált biomarkerek általános jellemzői</i>	7
2	CÉLKITŰZÉSEK	9
3	BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	10
3.1	Betegek	10
3.2	Kiindulási kardiológiai vizsgálatok	10
3.3	Katéterabláció	11
3.3.1	<i>Rádiófrekvenciás pontról pontra végzett abláció</i>	12
3.3.2	<i>Pulmonális véna ablációs katéterrel végzett abláció</i>	12
3.3.3	<i>Krioabláció</i>	12
3.4	Biomarkerek laboratóriumi mérései	12

3.5	Posztablációs utánkövetés	13
3.6	Statisztikai elemzés	13
4	EREDMÉNYEK	15
4.1	A biomarker szintek és az aritmia rekurrencia kapcsolata	15
4.2	Biomarker szintek változása az utánkövetés alatt	16
4.3	Echokardiográfiás paraméterek az aritmia mentes és a PF-recidíva csoportban	18
4.4	Biomarker szintek aritmia-mentes betegekben a kiinduláskor jelenlévő társbetegségek függvényében	23
4.5	Echokardiográfiás paraméterek a társbetegséggel és a társbetegség nélküli csoportokban	27
5	MEGBESZÉLÉS	28
5.1	Legfontosabb eredményeink	28
5.2	A biomarkerek klinikai jelentősége pitvarfibrillációban	28
5.3	Eredményeink az irodalmi adatok tükrében	29
6	ÖSSZEFOGLALÁS, EREDMÉNYEINK KLINIKAI JELENTŐSÉGE	35
7	SUMMARY AND CLINICAL IMPLICATIONS OF OUR FINDINGS	35
8	ÚJ TUDOMÁNYOS MEGÁLLAPÍTÁSOK	36
9	IRODALOMJEGYZÉK	37
10	TÁRGYSZAVAK	42
11	SAJÁT KÖZLEMÉNYEK GYŰJTEMÉNYE	43
12	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	44
13	FÜGGELÉK	45

Rövidítések jegyzéke

- **3D** – háromdimenziós
- **ACT** – aktivált alvadási idő (activated clotting time)
- **BKEF** – bal kamrai ejekciós frakció
- **BP** – bal pitvar
- **CA-125** – tumorspecifikus antigén 125 (cancer antigen 125)
- **CAD** – koszorúér betegség (coronary artery disease)
- **CCT** – szív komputertomográfia (cardiac computed tomography)
- **CRYO** – krioabláció
- **CS** – sinus coronarius (coronary sinus)
- **DOAC** – direkt orális antikoaguláns (direct oral anticoagulant)
- **ECM** - extracelluláris mátrix
- **EDTA** – etilén-diamin-tetraecetsav (ethylenediaminetetraacetic acid)
- **EKG** – elektrokardiogram
- **ELISA** – enzimhez kötött immunszorbens assay (enzyme-linked immunosorbent assay)
- **ICE** – intrakardiális echokardiográfia (intracardiac echocardiography)
- **LOCF** – a legutolsó megfigyelés továbbvitele (last observation carried forward)
- **MDCT** – multidetektoros komputertomográfia (multidetector computed tomography)
- **MRI** – mágneses rezonancia képalkotás (magnetic resonance imaging)
- **NT-pro-BNP** – N-terminális pro-B-típusú nátriuretikus peptid
- **OAC** – orális antikoaguláns (oral anticoagulant)
- **PF** – pitvarfibrilláció
- **PVAC** – pulmonális véna ablációs katéter (pulmonary vein ablation catheter)
- **PVI** – pulmonális véna izoláció
- **PV** – pulmonális vénák

- **RAAS** – renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system)
- **RF** – radiofrekvenciás
- **RM-ANOVA** – összetartozó mintás varianciaanalízis (repeated measures analysis of variance)
- **SR** – sinusritmus
- **SZE** – szívelégtelenség
- **TEE** – transzözofageális echokardiográfia (transesophageal echocardiogram)
- **TIA** – átmeneti agyi keringészavar (transient ischemic attack)
- **TNF- α** – tumornekrózisfaktor alfa
- **TTE** – transztorakális echokardiográfia
- **VKA** – K-vitamin antagonist (Vitamin K antagonist)

1 BEVEZETÉS

1.1. A pitvarfibrilláció epidemiológiája

A pitvarfibrilláció (PF) napjaink leggyakoribb tartós szívritmuszavara, amelynek jelentősége nemcsak a mindennapi kardiológiai betegellátásban van, hanem globális egészségügyi és gazdasági problémát jelent. A felnőtt népesség 2-3%-át érinti, azonban az életkor előrehaladtával nő a prevalenciája a 75 év feletti emberek közel 10%-ában jelentkezik. Az öregedő társadalom, a társbetegségek növekvő gyakorisága és a folyamatosan fejlődő diagnosztikai eszközök (pl. hordható okoseszközök) miatt a betegség előfordulása a következő évtizedekben megduplázódhat. A PF nem csak az idős embereket érinti, hanem fiatalabb életkorban is előfordulhat, akik esetében még inkább előtérbe kerül a korai felismerés és hatékony kezelési lehetőségek megtalálása, ezek elmaradása esetén jelentős életminőség romlásra, hospitalizációk és mortalitás emelkedett számára lehet számítani. [1-3]

1.2 A pitvarfibrilláció klinikai osztályozása az időbeli megjelenés és fennmaradásának időtartama alapján.

A terápiás stratégia megválasztásához szükséges tudni és osztályozni a PF-t az időbelisége alapján. 5 formát különítünk el: (1) az újonnan felismert PF, (2) a paroxizmális PF, mely a kialakulástól számított egy héten belül spontán megszűnik, (3) a perzisztens PF, mely egy éven belül spontán, vagy külső beavatkozásra (gyógyszeres vagy elektromos kardioverzióra) megszűnik, (4) a hosszú ideje fennálló (*long standing*) perzisztens forma, mely egy éven túl perzisztáló marad, (5) a permanens PF, melynél a szinuszritmus (SR) visszaállítását már nem forszírozzuk, csak frekvenciakontrollra törekszünk. [1]

1.3 A pitvarfibrilláció patofiziológiája

A PF kialakulásának és fenntartásának 2 alappillére van, mely magában foglalja a triggeret és a szubsztrátot.

A ritmuszavar beindításában a pulmonális vénákba (PV) kesztyűűj-szerűen betüremkedő pitvari szívizomsejteknek van kulcsszerepe, az itt keletkező gyors elektromos kisülések szolgálnak fokális triggerként és indítják el, az esetek kisebb részében tartják fenn a ritmuszavart. Michel Haissaguerre bordeaux-i munkacsoportjának ez a közel 30 évvel ezelőtti felismerése tette lehetővé a PF hatékony transzkatóleres kezelésének kidolgozását. [4]

A PF tartós fennállásának feltétele a bal pitvari (BP) szubsztrát kialakulása, amely következtében a ritmuszavar önfenntartó folyamattá válik. A szubsztrát magában foglal olyan strukturális változásokat, amelyek képalkotó vizsgálatokkal (echokardiográfia, mágneses rezonancia képalkotás (MRI)) kimutathatóak, valamint elektromos remodellingnek nevezett eltéréseket, amelyek jelenleg kevésbé ismertek. Előbbiek alatt értjük a pitvarok tágulását és fibrotikus átalakulását, melyek révén kis kötőszövetes „szigetek”, keletkeznek, ezek a kóros ingerületi körforgás, a mikro-reentry alapját képezik, mely körül a PV-kból kiinduló kóros ingerület keringhet és ezáltal a ritmuszavar tartóssá válik. Ez a fibrotikus átalakulás az életkor előrehaladtával és a társbetegségek (lásd később) következményeként is kialakulhat, azonban a tartósan fennálló gyors pitvari frekvencia maga is elektromos és strukturális változásokat okozhat. A krónikus falfeszülés, gyulladásos folyamatok, oxidatív stressz is miofibroblaszt proliferációhoz és intersticiális fibrózishoz, így a ritmuszavar tartóssá válásához vezethet. [5-6]

A pitvari trigger (többnyire PV-ból kiindulva) és a pitvari szubsztrát kontribúciója a ritmuszavar fenntartásához egyénenként változó. Fiatal, társbetegség nélküli, képalkotó eljárásokkal épnek tűnő pitvar esetén a triggererek domináló szerepét tételezzük fel, idősebb, társbetegséggel élő betegeken a szubsztrát jelentősége növekedhet. [1]

1.4 A társbetegségek és rizikófaktorok szerepe

A PF kialakulása és progressziója szorosan összefügg számos kardiális és extrakardiális kórállapottal, melyek aktív szerepet játszanak a pitvari miopátia kialakulásában és a remodellációban. A társbetegségek közül a hipertóniának, diabétesz mellitusznak, szívkoszorúér betegségnek, szívelégtelenségnek, obezitásnak és az obstruktív alvási apnoénak kiemelt szerepet tulajdonítanak. [1-2]

A hipertónia a leggyakoribb rizikófaktor, mely a nem megfelelően kezelt esetben a megnövekedett szisztémás vérnyomás miatt bal kamra hipertrófiához és diasztolés diszfunkcióhoz vezethet. Ezek a folyamatok a bal kamra végdiasztolés nyomását növelik, mely a BP-ra visszahatva a pitvari nyomást és falfeszülést fokozza. A falfeszülés aktiválja a lokális renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert (RAAS), ami gyulladásos citokinek felszabadulásához, valamint a fibrózishoz is vezethet. [7-8]

A cukorbetegség önmagában is független rizikófaktor a PF-nak. A hiperglikémia fokozza a glikációs végtermékek felhalmozódását a szívizomban, ami keresztkötéseket hoz létre a

kollegénrostok között, ezáltal a pitvari tágulékonyosság csökken. A cukorbetegség kapcsán érdemes megemlíteni az elhízás szerepét, melynek előfordulási gyakorisága az elmúlt években drasztikusan nőtt. Maga az elhízás és az inzulinrezisztencia is összefüggésbe hozható a fokozott epikardialis zsírszövet felhalmozódással. Ez az epikardialis zsírszövet egy metabolikusan aktív szövet, így gyulladásos citokineket (pl. interleukin-6, tumornekrózisfaktor alfa (TNF- α)) szekretál, ezáltal elősegítve az apoptózist és a fibrózist. [9-11]

A PF és a SZE gyakran társul, kölcsönösen ronthatják a beteg tüneteit, a prognózist és növelhetik a mortalitást. A SZE-ben fellépő hemodinamikai túlterhelés pitvari felfeszüléshez, tágulathoz és ezáltal fibrózishoz vezethet, mely ideális közeg a mikro-reentry körök kialakulásához. PF során a pitvari kontrakció, ezáltal az aktív kamrai telődés kiesése, valamint a szabálytalan, tahikardiás szív működés is szív pumpafunkció romláshoz, SZE-hez vezethet, valamint a meglévő SZE tüneteit tovább súlyosbíthatja. [12]

Az utóbbi évtized kutatásai rávilágítottak arra, hogy az obstruktív alvási apnoé és a PF között szoros kapcsolat áll. Az éjszakai apnoés epizódok során kialakuló fokozott negatív intratorakális nyomás, hipoxia és a hirtelen szimpatikus tónusfokozódás akut elektromos instabilitást okoz a pitvarban. Ez utóbbi kórkép a mai napig is aluldiagnosztizált. [13-14]

A nem megfelelően kezelt társbetegségek a PF katéterablációjának sikerarányát is jelentősen rontja, így ezek kezelésének fontossága kiemелendő.

A PF rizikótényezői közé sorolandó az életkor is, mely nem módosítható tényező ugyan, de a PF patofiziológiájában jelentős szerepet játszik. Az életkor előrehaladtával a szívben fiziológiásan is kötőszövetes átalakulás megy végbe. Az intersticiális fibrózis fokozódása mellett az ingerületvezetés is lassul. Emellett a sejtszintű öregedés oxidatív stresszel és mitokondriális diszfunkcióval is jár, ami fokozza a pitvar érzékenységet a triggerekkel szemben. [15]

1.5. A pitvari miopátia definíciója

A pitvari miopátia definíciója a pitvari miokardiumon belüli bármely strukturális vagy elektromos elváltozás. Ezt a kifejezést először Zipes vezette be 1997-ben, szoros összefüggést feltételezve a PF és a pitvari remodeláció között. [16] Napjainkban a PF és a pitvari miopátia kapcsolatát kétirányúnak tekintjük: a pitvari miopátia kialakulhat a PF következtében, vagy attól függetlenül, egyéb mechanizmus révén, és a miopátia maga is fontos tényező az aritmia kialakulásában. Bár a pitvari miopátiát ma már kulcsfontosságúnak tartjuk a PF

patofiziológiájában, súlyossági fokának megítélésére a klinikai gyakorlatban továbbra is kihívást jelent. A ritmuszavar fenntartásán túl a fibrosis, az endotél diszfunkció és a szisztémás gyulladás (biomarkerekkel mérhetően) protrombotikus állapotot hoz létre, amely akár SR esetén is növelheti a cardiogén stroke vagy szisztémás embolizáció rizikóját. [4-6]

1.6. A pitvarfibrilláció kezelésének alapjai

A PF kezelésének 3 alappillére a tromboembólia megelőzése, a SR helyreállítása és fenntartása, illetve a kamrafrekvencia kontrollja.

1.6.1. Tromboembólia kockázatbecslés: a CHA₂DS₂-VASc pontrendszer

Az embóliás rizikót befolyásoló tényezőket kockázatbecslő pontrendszer, a CHA₂DS₂-VASc score tartalmazza, mely figyelembe veszi a pangásos szívelégtelenséget (1 pont), a hipertóniát (1 pont), az életkort (65 év felett 1 pont, 75 év felett 2 pont), a diabétesz mellitust (1 pont), az anamnézisben szereplő stroke-ot/átmeneti iszkémiás rohamot/tromboembóliát (2 pont), vaszkuláris betegséget (1 pont) és a női nemet (1 pont). Ez alapján, akinek 2 vagy több pontja van, tartós antikoaguláns kezelésben kell részesíteni. [1] Ez a pontrendszer évtizedekig nyújtott iránymutatást a betegek antikoagulálásában és számos kutatás alapjául is szolgált, jelen vizsgálatunkban is ez alapján osztályoztuk a betegeket. Azonban az új 2024-es ESC ajánlásban a legfrissebb klinikai vizsgálatok alapján szemléletváltás történt: eszerint a női nem önmagában, egyéb rizikófaktorok hiányában nem növeli szignifikánsan a stroke kockázatát. Emiatt a klinikai gyakorlat elmozdult a CHA₂DS₂-VA score irányába, amely már nem tartalmazza a nemi különbséget, mint független pontértéket. [17] Ez alapján:

- 0 pont: Nincs szükség antikoagulációra.
- 1 pont: Megfontolandó (IIa ajánlás) az orális antikoaguláns (OAC) kezelés.
- ≥ 2 pont: Az OAC kezelés kötelezően javasolt (I. osztályú ajánlás).

1.6.2 Orális antikoaguláns terápia

A K-vitamin antagonisták (VKA) mellett ma már a direkt orális antikoagulánsok (DOAC) képezik a terápia elsővonalbeli választását (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban). Ezek kedvezőbbnek bizonyultak a VKA-kal szemben mind az iszkémiás stroke megelőzésében, mind az intrakraniális és egyéb vérzéses szövödmények tekintetében. Ezen felül a betegek adherenciát is javították, mivel nem igényelnek gyakori laboratóriumi monitorozást. [1-2; 17]

1.6.3. Ritmuskontroll a gyakorlatban

A SR helyreállításában gyógyszeres és eszközös kezelés is szóba jön. Az antiaritmiás gyógyszerek, beleértve az amiodaront is, hatékonysága elmarad a katéterabláció mögött, az előbbi körülbelül az esetek 50%-ában tudja a SR-t fenntartani egy éven túl is, míg a katéterabláció sikeraránya 70-80% közötti is lehet, amióta a PV-kból jövő triggerrek kiiktatásának hatékony technikái rendelkezésre állnak [18].

1.6.4. Katéterablációs technikák

A technológiai fejlődés során különböző energiaforrások és katéter-kialakítások jelentek meg, amelyek célja a procedurális biztonság növelése, a beavatkozási idő csökkentése és a léziók transzmurális folytonosságának biztosítása. A beavatkozások sarokköve valamennyi tüdővéna tartós elektromos izolálása.

- **Radiofrekvenciás (RF) pontról pontra történő (Point-by-Point) abláció** során magas frekvenciájú váltóáram segítségével termikus (koagulációs) nekrozist hozunk létre a szövetben. Az abláció során egy irrigált végű katéterrel, pontról pontra haladva hozzuk létre az izolációs vonalat a PV-k antruma körül. A modern háromdimenziós (3D) elektroanatómiai térképező rendszerek és a kontakt erőt mérő katéterek megjelenése jelentősen javította a léziók minőségét. A technika előnye a nagyfokú flexibilitás, hátránya viszont a jelentős kezelői tapasztalatigény és a hosszabb procedurális idő a "single-shot" eszközökhöz képest. [19]
- **Pulmonális véna ablációs katéter (PVAC)** technológia lényege, hogy egy dekapoláris, kör alakú katétert helyezünk a PV antrumba, majd az elektródákon keresztül RF energia leadással akár egyetlen lépésben (single-shot izoláció) körkörös léziót hozunk létre. A PVAC kifejlesztése a gyorsabb PV szelekciót, ezáltal kifejezetten a procedura idő lerövidítése és a technikai egyszerűsítést célozta [20].
- **Krioballon abláció (CRYO)** során az előző technikákkal ellentétben nem magas hőmérsékletet, hanem fagyasztós technikát alkalmazunk a lézió kialakításához. Egy felfújható ballon segítségével a PV szájadékát okkludáljuk, így egyetlen fagyasztási ciklussal (szintén *single shot* technika) körkörös izoláció érhető el. A technika előnye itt is a rövidebb prodedúraidő [21]. Klinikai vizsgálatok (pl. FIRE AND ICE) igazolták, hogy hatékonysága és biztonságossága nem marad el az RF ablációétól. [22]

1.6.5. A pulmonális véna izoláció és a bal pitvari szubsztrát összefüggései

A PVI főleg fiatal, strukturálisan ép szívű betegekben jár magas sikerarányral, azonban a hosszútávú után követés során nem ritka a ritmuszavar visszatérése, aminek hátterében többnyire egy vagy több PV elektromos rekonnekciója áll. Ugyanakkor fiatal, strukturálisan ép szívű és paroxizmális PF-ben szenvedő betegeknél is, de különösen idősebb betegekben, akiknél jelentős kardiális és extrakardiális komorbiditások és a ritmuszavar perzisztens vagy hosszan fennálló formái vannak jelen, tartósan izolált PV-k mellett is visszatérhet a ritmuszavar. Ilyenkor a pitvari miokardium fibrózisával kapcsolatos egyéb mechanizmusok szerepe tételezhető fel, amikor önmagában a PV-k elektromos izolációjától kevesebb előny várható. [4-6]. Mindezek alapján didaktikailag megkülönböztethető „trigger fibrilláció” és „szubsztrát fibrilláció”, illetve vegyes mechanizmuson alapuló esetek. Ezért a pitvari miopátia azonosítása, stádiumának pontosabb felmérése elősegíthetné a megfelelő betegkiválasztást a kizárólag PVI-t alkalmazó PF-ablációra.

1.6.6 Bal pitvari szubsztrát diagnosztikája, utánkövetése

A BP-i szubsztrát azonosítására szolgáló diagnosztikai módszerek közé tartozik az echokardiográfiás BP-i volumen mérése, valamint a fibrózis mértékének értékelése szív-mágneses rezonancia képalkotással (MRI), gadolínium késői halmozási technika alkalmazásával. [6] Ezen túlmenően, preklinikai és humán vizsgálatokban összehasonlították a miokardiális fibrózis és gyulladás biomarkereinek plazma- vagy szérum szintjeit a PF különböző formáiban szenvedő és a SR-t tartó betegben. [23-26] Ezek a vizsgálatok a Tumorspecifikus antigén 125 (CA-125), Kaszpáz-3 és Katepszin L szintjét mérték különböző betegcsoportokban, amelyekben főként a PF perzisztens és hosszan fennálló perzisztens formái fordultak elő, gyakran jelentős komorbiditásokkal, például krónikus SZE-gel társulva. Kevés tanulmány született a Galektin-3 abláció előtti szintje és a PF kiújulása közötti kapcsolatáról az ablációt követő 1 éves utánkövetési időszakban. [27-31] Noha a PF-abláció indikációja a közelmúltban kiterjedt a jelentős társbetegségben – főként a pangásos SZE-ben szenvedő betegek- és a perzisztens aritmia formákra is, azonban ez az eljárás továbbra is elsősorban olyan betegeknek javasolt, akiknél rövidebb a PF fennállási ideje, strukturálisan ép szívűek (beleértve a közel normális BP-i méretet) és kevés társbetegségük van. [1] A fenti betegcsoportokban nem áll rendelkezésre elegendő adat sem a felsorolt biomarkerek PVI utáni hosszú távú sikerével való összefüggéséről, sem a biomarkerek szintjében bekövetkező változásokról.

1.7. Biomarkerek szerepe a pitvarfibrillációban

A PF kezelésében a legnagyobb kihívást a betegek heterogenitása jelenti. A klinikai paraméterek (pl. kor, társbetegségek, echokardiográfiás paraméterek) gyakran nem tükrözik pontosan a pitvari miopátia mértékét, a keringő biomarkerek meghatározása kiemelten hasznos lehet a BP-i remodeláció, a gyulladás, a fibrózis és az apoptózis mértékének monitorozására. [32]

1.7.1. Az általunk vizsgált biomarkerek általános jellemzői

Irodalmi adatok alapján a PF komplex kórfolyamatának monitorozására szóba jövő biomarkerek a pitvari remodeláció különböző aspektusait – a gyulladást, a fibrosist, az apoptózist és az extracelluláris mátrix átépülését – reprezentálják.

- **CA-125:** Nagy transzmembrán glikoprotein, a legnagyobb a membrán-asszociált mucinok közül. A savós hárták (pleura, peritoneum és perikardium) mezoteliális sejtjeiben fokozódik a termelése mechanikai irritáció vagy gyulladás hatására. Nem szokványos kardiovaszkuláris marker: tumoros betegségekben, pl. ovárium-, tüdő-, mell-daganatokban, nefrózis szindrómában, májcirrózisban és szívelégtelenségben is magasabb a szintje. Másodlagos citokinként megemelkedik a szintje az elsődleges citokinekre (pl. TNF- α -ra vagy IL-1-re) adott válaszként, így proinflammatorikus hatása is van. A plazma CA-125 szintje nem függ a kortól, nemtől, testsúlytól, vesefunkciótól. Több vizsgálatban is összefüggésbe hozták az emelkedett CA-125 szintet a PF magasabb rizikójával. A BP és a perikardium közötti szoros anatómiai és parakrin kapcsolat magyarázhatja, hogy a pitvari dilatáció és gyulladás miatt manifesztálódik a CA-125 emelkedésében. [23-24; 33]
- **Galektin-3:** egy béta-galaktozid-kötő lektin. Aktivációja során elősegíti a makrofágok kemotaxisát és a nyugalmi fibroblastok aktív miofibroblastokká történő differenciálódását, ami fokozott kollagén-depozícióhoz vezet, ezáltal szerepet játszhat a fibrózisban, a szöveti regenerációban és a kardiális remodelációban is. Plazma szintje megemelkedik PF-ban, SZE-ben, veseelégtelenségben, májcirrózisban, krónikus obstruktív tüdőbetegségben, emlő- és gyomor daganatos betegségeiben, elhízásban. [34] A magasabb Galektin-3 szint előrejelezheti a ritmuszavar visszatérését, ami a pitvari szubsztrát súlyosabb károsodására utalhat, azonban ezekben a vizsgálatokban gyakran több társbetegséggel élő betegcsoportot vizsgáltak. Idiopátiás PF-ben viszont nem volt korreláció a magasabb biomarkerszint és PF

előfordulása között, így a Galektin-3 szintje és a PF előfordulása közötti összefüggés még tisztázandó. [23; 27; 29-31]

- **Kaspáz-3:** az apoptózis kulcsenzime, a Kaspáz-8 képes aktiválni. Trappe és munkatársai. *knock-out* sertésekben a Kaspáz-3 gént adenovírus vektorral a BP-ban inaktiválták, ami következtében a PF előfordulásának gyakorisága és időtartama a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan csökkent. A Kaspáz-3 szintet korábban nem vizsgálták PVI után a PF recidíva összefüggésében hosszútávú utánkövetés során. Egyes vizsgálatokban a Kaspáz-3 szöveti szintű emelkedése már a stresszhatást (pl. akut pitvari feszülést vagy iszkémiát) követő 12 órán belül detektálható, így a Kaspáz-3 alkalmas lehet a pitvari miopátia dinamikus követésére. [26; 35-38]
- **Katepszin L:** egy lizoszómális cisztein proteáz, ami az extracelluláris mátrix (ECM) fehérjéinek degradációjáért felelős, ezáltal szerepet játszik a normál szöveti turnoverben és regenerációban, azonban emelkedett szintje a pitvari miopátia előre jelzője lehet. Idiopátiás PF-ban összefüggésbe hozták a plazmából mért magasabb Katepszin L szintet a ritmuszavar kialakulásának magasabb rizikójával, mely az ECM korai átrendeződését jelezheti a strukturális fibrózis teljes átalakulása előtt. A Katepszin L szintjét sem vizsgálták PF ablációval és ritmuszavar recidívával összefüggésben. [23; 25; 39-40]

A felsorolt biomarkerekkel kapcsolatban rendelkezésre álló eddigi eredmények mindegyike egyszeri mérésen alapul, longitudinális vizsgálatok eredményét nem publikálták. Ugyanakkor feltételezhető, hogy a perifériás vérből vett biomarkerek szintjének hosszú távú változásai összefügghetnek a pitvari miopátia progressziójával vagy javulásával. A hosszútávú pitvari aritmiamentesség vagy az aritmia előfordulásának jelentős csökkenése elősegítheti a pitvari miokardium regenerációját, melynek utánkövetésére a fent említett biomarkerek alkalmasak lehetnek. Mindezt egyéb tényezők is befolyásolhatják, például többek között a társbetegségek esetleges jelenléte is.

2 CÉLKITŰZÉSEK

Prospektív obszervációs vizsgálatunkban elsőként arra kerestünk választ, hogy strukturálisan ép szívű betegekben, akiknél paroxizmális/perzisztens PF miatt PVI-t végeztünk, a beavatkozás előtt nyert szérumban a CA-125, Galektin-3, Kaszpáz-3 és Katepszin L koncentráció prediktív-e a hosszútávú, 3 éves aritmia visszatérésre. Ezen túlmenően vizsgálni kívántuk a fenti biomarkerek szérumban koncentrációinak változását a kiinduláskor és a 3 éves utánkövetés elteltével levett mintákban, továbbá ezek összefüggését az aritmia rekurrenciával, a bal pitvar méretváltozásával és a kiinduláskor meglévő társbetegségekkel.

3 BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1 Betegek

A Debreceni Egyetem Kardiológiai és Szívsebészeti Klinikáján 2018.03.01. és 2022.12.01. között kezelt 18-75 év közötti betegek közül azok kerültek beválasztásra, akiknek paroxizmális vagy perzisztens PF miatt PVI történt. További feltétel volt a beleegyezés a klinikai vizsgálatba, beleértve a biomarker méréseket az abláció előtt és 3 év elteltével, továbbá a részvételt az ambuláns ellenőrzéseken az után követés során.

A **kizárási kritériumok** az alábbiak voltak:

1. Hosszan fennálló perzisztens vagy permanens PF.
2. Ha reverzibilis oka volt a PF-nek (pl. hipertireózis).
3. BP-i trombus jelenléte.
4. Szívműtét az anamnézisben.
5. Szívbillentyű betegség.
6. Csökkent bal kamra ejekciós frakció (BKEF <50%) a SZE tüneteivel.
7. Az elmúlt 3 hónapban instabil angina vagy miokardiális infarktusa zajlott.
8. Akut gyulladásos megbetegedés.
9. Terhesség.
10. Zajló vagy az anamnézisben szereplő malignus betegség.
11. Korábban PF ablációja volt.

A vizsgálat második felében ezeken belül olyan betegeket válogattunk be, akik a kontrollok során SR-ban voltak, melyet elektrokardiogrammal (EKG) dokumentáltunk és az utánkövetési időszak alatt nem fordult elő PF kiújulásra utaló panasz.

3.2 Kiindulási kardiológiai vizsgálatok

A vizsgálat elején minden beteg részt vett rutin kardiológiai vizsgálaton, mely magába foglalta a kórelőzmény felvételét, a fizikális vizsgálatot, 12 elvezetéses EKG-t, transztorakális echokardiográfiás (TTE) vizsgálatot, mely során lemértük a BKEF-t, és a BP-i paramétereket a

beavatkozás előtt. Szívüregi trombus kizárása érdekében transzözofágális echokardiográfiát végeztünk (TEE) 24 órával a beavatkozás előtt. A kórtörténet felvétele során különös figyelmet fordítottunk a társbetegségekre, mint a hipertónia (vérnyomás >140/90 Hgmm), SZE, diabétesz (HbA1c $\geq 6,5\%$), koszorúér-betegség, korábbi stroke vagy átmeneti iszkémiás roham (TIA). Ezen állapotokat az orvosi dokumentáció és a tünetek alapján validáltuk, a kezeléseket pedig a hatályos irányelveknek megfelelően optimalizáltuk. A biomarkerek méréséhez szükséges vérmintákat a beavatkozás előtt 24 órán belül perifériás vénából vettük le.

3.3 Katéterabláció

Az eljárásokat helyi érzéstelenítésben végeztük, intravénás midazolam szükség szerinti alkalmazása mellett. A femorális vénát Seldinger-technikával kanüláltuk. Multipoláris elektróda katétereket helyeztünk a sinus coronariusba (CS) és a jobb kamrába. Transzszeptális punkciót végeztünk Brockenbrough-tű segítségével, intrakardiális echokardiográfiás (ICE) vezérléssel. A transzszeptális punkciót követően 150 NE/ttkg intravénás heparin bólust adtunk, majd folyamatos infúziót alkalmaztunk annak érdekében, hogy az aktivált alvadási idő (ACT) 300–400 ms között maradjon. Valamennyi PVI-t az operátor döntése alapján a következő három ablációs technika valamelyikével végeztük:

(1) Point-by-point irrigált rádiófrekvenciás abláció kontakterő-monitorozással, Thermocool Smarttouch katéter (D133602, Biosense Webster Inc., Johnson & Johnson Medtech, Irvine, CA, USA) használatával.

(2) Fázisos RF abláció a második generációs Pulmonary Vein Ablation Catheter (PVAC) Gold katéterrel (Medtronic Inc., 990078, Minneapolis, MN, USA).

(3) Krioballon abláció az Arctic Front Advance katéterrel (Medtronic Inc., 2AF283, Minneapolis, MN, USA).

A beavatkozás végpontja mindhárom technika esetén valamennyi PV teljes izolációja volt, amelyet standard módon a lokális PV elektrogramok alapján ellenőriztünk szükség esetén differenciál ingerléssel a CS-ból vagy a véna szájadék közeléből (*entry block*), illetve a véna szájadékon belülről (*exit block*). Szükség esetén elektromos kardioverzióval állítottuk vissza a SR-t. Az intézményünkben alkalmazott mindhárom ablációs protokollt korábban részletesen leírtunk. [41-43]

3.3.1 Rádiófrekvenciás pontról pontra végzett abláció

A Mullins-transzszeptális hüvelyen keresztül körkörös dekapoláris Lasso-katétet vezetünk fel, amelyet egymás után pozicionáltunk az egyes PV szájadékokban. Egy második transzszeptális punkció után 9F irányítható Agilis-hüvelyt, ezen keresztül kontakterő-érzékelős ablációs katétet juttattunk a bal pitvarba. A pontról pontra történő energia-közléseket hőmérséklet- és teljesítmény-szabályozott módon, 3D elektro-anatómiai térképezőrendszer irányításával végeztük. Az egyes RF applikációk átlagos időtartama 30 másodperc volt.

3.3.2 Pulmonális véna ablációs katéterrel végzett abláció

A Mullins hüvelyt 12 Fr átmérőjű FlexCath hüvelyre cseréltük, ezen keresztül vezettük fel a második generációs, körkörös PVAC-Gold katétet (Medtronic Inc., 990078, Minneapolis, MN, USA), amely 9 aranyötvözetből készült elektródát tartalmaz. A PV antrumban helyeztük el a katéter körkörös részét, úgy, hogy minél több elektróda legyen szöveti kontaktusban. Fázisos RF leadást végeztünk hőmérséklet-szabályozott és teljesítmény-korlátozott módon (60 °C, legfeljebb 10 W). Az egyes ablációs ciklusok átlagos időtartama 60 másodperc volt.

3.3.3 Krioabláció

A Mullins hüvelyt 12 Fr átmérőjű FlexCath-hüvelyre cseréltük, ezen keresztül pozicionáltuk a második generációs Arctic Front Advance ballonkatétet. A PV-ban lévő potenciált folyamatosan monitoroztuk a ballon katéteren keresztül a vénába juttatott kör alakú elektróda katéterrel (Achieve Mapping Catheter, 990063-020, Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA). A ballon pozícióját, az okklúzió mértékét kontrasztanyag beadásával ellenőriztük az ablációk előtt. A célhőmérséklet $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ között volt, az egyes fagyasztási ciklusok időtartamát az elért hőmérséklet és a PV-k izolálásához szükséges idő (*time to isolation*) alapján többnyire 180-240 sec között határoztuk meg.

3.4 Biomarkerek laboratóriumi mérései

A beavatkozást megelőző 24 órában a cubitalis vénából levettük a kiindulási vérmintákat. A kontroll mintákat a 3 éves követési időszak végén, szintén a cubitalis vénából gyűjtöttük. A vérmintákat Vacutainer-csővekbe vettük. Etilén-diamin-tetraecetsav (EDTA) antikoagulánst tartalmazó csöveket (3 mL Vacuette cső K3EDTA-val, 454086, Greiner Bio-One GmbH, Bad Haller Str., Kremsmünster, Ausztria), valamint véralvadásserkentőt tartalmazó csöveket (5 mL BD Vacutainer SST II Advance Plus vérvételi csövek, 367955, Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA) használtunk. Két órán belül a mintákat 1500 g erővel, 20

percig, szobahőmérsékleten centrifugáltuk. Az EDTA-s csövekből a plazma fázist, a szérumelválasztó csövekből a szérum fázist pipettáztuk le, majd alikvotokba osztva $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk az analízisig.

A szérum CA-125 szintjét elektrokemilumineszcens mikropartikulum immuneszttel (Cobas® e602, Roche Diagnostics, Mannheim, Németország) határoztuk meg. A többi biomarker szintjét enzimhez kötött immunszorbens assay (ELISA) módszerrel mértük meg. A plazma Kaszpáz-3 koncentrációt Human Caspase-3 ELISA kittel (Thermo Fisher Scientific Inc., Carlsbad, CA, USA, Kat. sz.: BMS2012INST), míg a plazma Galektin-3 szintet Human Galectin-3 DuoSet ELISA kittel (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA, Kat. sz.: DY1154), a plazma Katepszin L szintet pedig Human Cathepsin L DuoSet ELISA kittel (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA, Kat. sz.: DY952) mértük, a gyártó utasításainak megfelelően.

3.5 Posztablációs utánpótlás

Az eljárás után a korábban felírt antiaritmiás gyógyszereket folytattuk, majd 3 hónappal később leállítottuk. Minden beteg legalább 3 hónapig alvadásgátló kezelésben részesült, ezt követően a hosszú távú antikoaguláció szükségességét a CHA₂DS₂-VASc pontszám alapján határoztuk meg. Az ablációt követően 6 havonta kontrollvizsgálatokat végeztünk, amelyek magukban foglalták a 12-elvezetési EKG-t és 24 órás Holter-monitorozást. A betegek számára legfeljebb 6 hétig transztelefonos EKG készüléket is kiadtunk, mellyel PF-re utaló panasz esetén tudtak EKG felvételt küldeni. Recidívának számított minden EKG-val dokumentált PF-epizód, amely 30 másodpercnél hosszabb ideig tartott. A 3 éves kontroll során a BKEF-öt és a BP-i átmérőt TTE-vel mértük meg.

3.6 Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzést a GraphPad Prism 8.0.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) programmal végeztük el. Kolmogorov-Smirnov tesztet alkalmaztunk, hogy az adatok normál eloszlásúak voltak-e. A normál eloszlású folytonos változókat átlag $\pm$ szórás formájában adtuk meg, míg a nem normál eloszlású változókat mediánként és interkvartilis tartománnyal adtuk meg. A kategorikus változókat esetszámmal és százalékos megoszlásban prezentáltuk. Az utánpótlás végén hiányzó értékekkel rendelkező betegeknél a Legutolsó Megfigyelés Továbbvitele (LOCF) módszert alkalmaztunk az adatok pótlására. A két csoport közötti összehasonlításokat normál eloszlású adatok esetén Student-féle t-próbával, nem normál eloszlású adatoknál Mann–Whitney-próbával végeztük. A kiindulási és az utánpótlási értékek

összehasonlítására páros t-próbát vagy Wilcoxon-próbát alkalmaztunk. A kategorikus változók közötti különbségeket Pearson-féle khí-négyzet- (χ^2 -) vagy Fisher-féle egzakt próbával értékeltük. A korrelációkat Spearman-féle korrelációs együtthatóval vizsgáltuk. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Univariábilis regressziós analízist alkalmaztunk a fibrózis biomarkerek (függő változók) és a társbetegségek (független változók) közötti független összefüggések vizsgálatára. Meghatároztuk a két paraméter közötti lineáris korrelációt mutató standardizált lineáris béta-együtthatókat (β). A B-regressziós együttható (95%-os konfidenciaintervallummal) a függő és független változók közötti független összefüggést jelezte a változások során. Ismételt méréses varianciaanalízist (RM-ANOVA) végeztünk a társbetegségeknek a biomarkerek 3 éves változására gyakorolt további hatásának meghatározására. A korrigált elemzéseket log-transzformált biomarker szinteken végzett lineáris vegyes modellekkel (*linear mixed model*) végeztük, ahol a társbetegség-csoportot, az időt és ezek interakcióját fix hatásként, a beteget pedig véletlen metszetként adtuk meg. A modelleket korrigáltuk az életkorra, a nemre, a PF típusára és az alkalmazott ablációs technikára.

4 EREDMÉNYEK

4.1 A biomarker szintek és az aritmia rekurrencia kapcsolata

Konszekutívan összesen 89 első PVI-beavatkozáson áteső beteget közül 77 páciens adott írásos beleegyező nyilatkozatot, akiktől az abláció előtt vérmintát vettünk. Az utánkövetésben, beleértve a 3 év elteltével megismételt vérvételt 63 betegnél vett részt (23 nő; átlagéletkor: $61,4 \pm 8,8$ év). A 63 beteg közül 26-nál igazolódott aritmia-recidíva és 37 beteg maradt aritmia-mentes. Harminchat beteg (57,1%) kapott antiaritmias gyógyszert a beavatkozás előtt. A PVI-t 24 esetben pontról pontra végzett, irrigált RFA-val, 11 esetben PVAC-ablációval, 28 esetben krioablációval végeztük el. Az akut PV-izolációt minden betegnél sikerült elérni, és a beavatkozás során szövődmény nem fordult elő. A betegek kiindulási paramétereit az 1. táblázat tartalmazza. Azokban az esetekben, ahol az adott biomarker szintje a mérési tartomány alatt vagy felett volt, az adatot nem használtuk fel a statisztikai elemzéshez és az ábrázolásnál.

	Recidíva mentes (n=37)	PF recidíva (n=26)	p-érték
Kor (évek)	56,5 ± 9,2	59,9 ± 8,5	0,158
Nem (férfi/nő)	28/9	12/14	0,017
Paroxizmális PF	34 (91,9%)	20 (76,9%)	0,095
Perzisztens PF	3 (8,1%)	6 (23,1%)	
CHA ₂ DS ₂ -VASc score	1,4 ± 1,2	1,8 ± 1,1	0,155
Ablációs technika			
RFA	16 (43,2%)	8 (30,8%)	0,446
PVAC	7 (18,9%)	4 (15,3%)	
CRYO	14 (37,8%)	14 (53,8%)	
Echokardiográfiás paraméterek			
BP (mm)	41,8 ± 4,1	41,3 ± 5,2	0,674
BKEF (%)	58,5 ± 5,3	57,0 ± 7,7	0,390

1. Táblázat: Kiindulási jellemzők a ritmuszavar mentes és a PF-recidíva csoportban

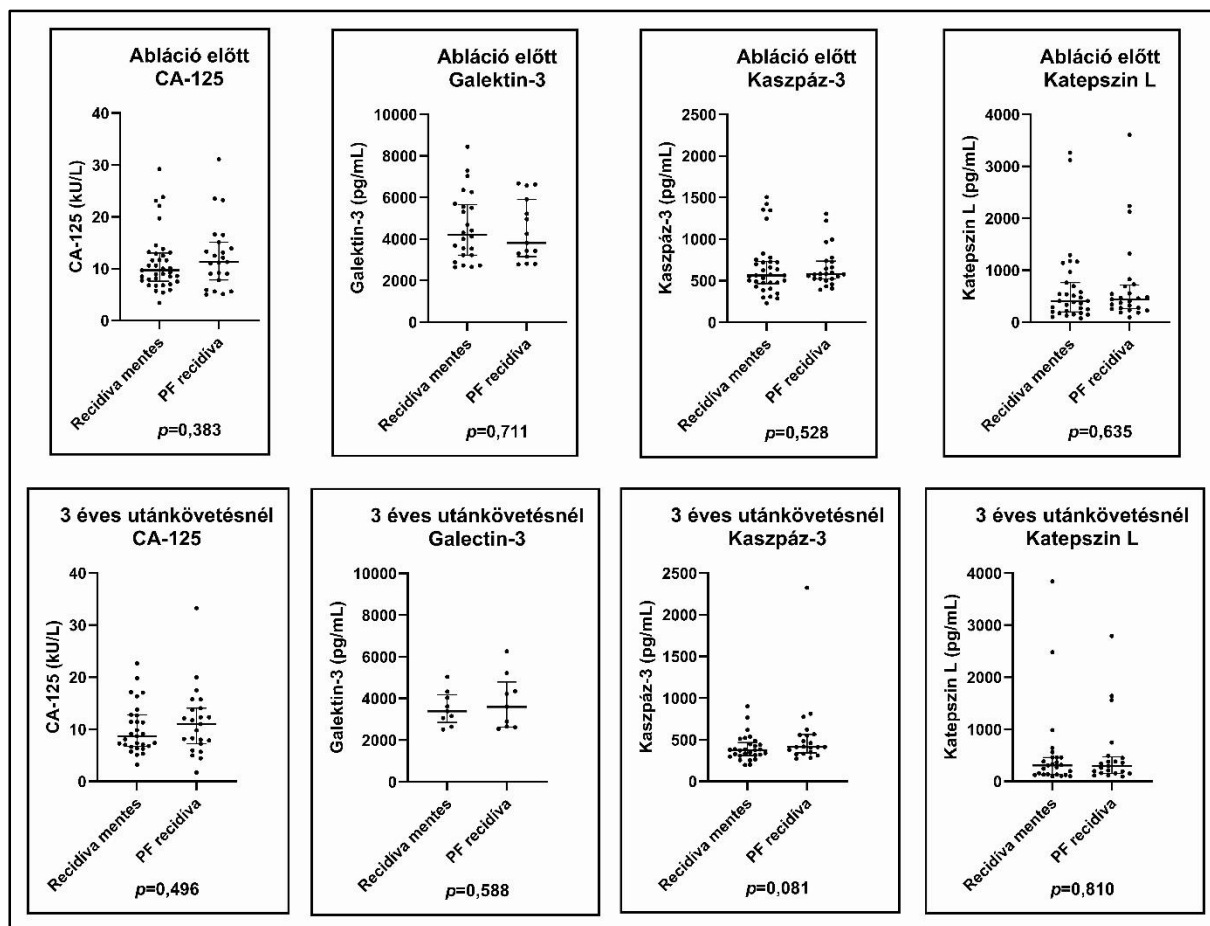
Megjegyzések: A PF recidíva csoportban a női nem aránya szignifikánsan magasabb volt a recidíva mentes csoporthoz képest. A normál eloszlású folytonos változókat átlagban és szórással adtuk meg, az összehasonlításokat t-próbával vizsgáltuk. A kategorikus változókat esetszámmal és zárójelbe tett százalékos értékekkel tüntettük fel, az összehasonlításhoz pedig khi-négyzet próbát vagy Fisher-féle egzakt próbát alkalmaztunk. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Rövidítések: PF - pitvarfibrilláció; CHA₂DS₂-VASc score - a pangásos szívelégtelenség, hipertónia, életkor ≥ 75 év, diabétesz, stroke, vaszkuláris betegség, életkor ≥ 65 év, nem alapján; RFA - pontról pontra történő (point-by-point) rádiófrekvenciás abláció, PVAC - tüdővéna ablációs katéter (pulmonary vein ablation catheter), CRYO – krioballon abláció, BP – bal pitvar, BKEF – bal kamra ejekciós frakció

4.2 Biomarker szintek változása az utánkövetés alatt

Az átlagosan $36,3 \pm 6,3$ hónapig tartó követés során PF-recidíva 26 betegnél (41,3%) fordult elő. Az aritmia recidívában szenvedő csoportban a betegek 23%-ának perzisztáló PF-ja volt, míg az aritmia mentes csoportban ez az arány csak 8%-nak adódott. A két csoport közötti egyetlen statisztikailag szignifikáns különbség az volt, hogy a nők aránya magasabb volt a PF-recidíva csoportban (53,8% vs. 24,3%; $p=0,017$). (1.táblázat) A recidívában szenvedő betegek mindegyikénél paroxizmális PF formában tért vissza a ritmuszavar.

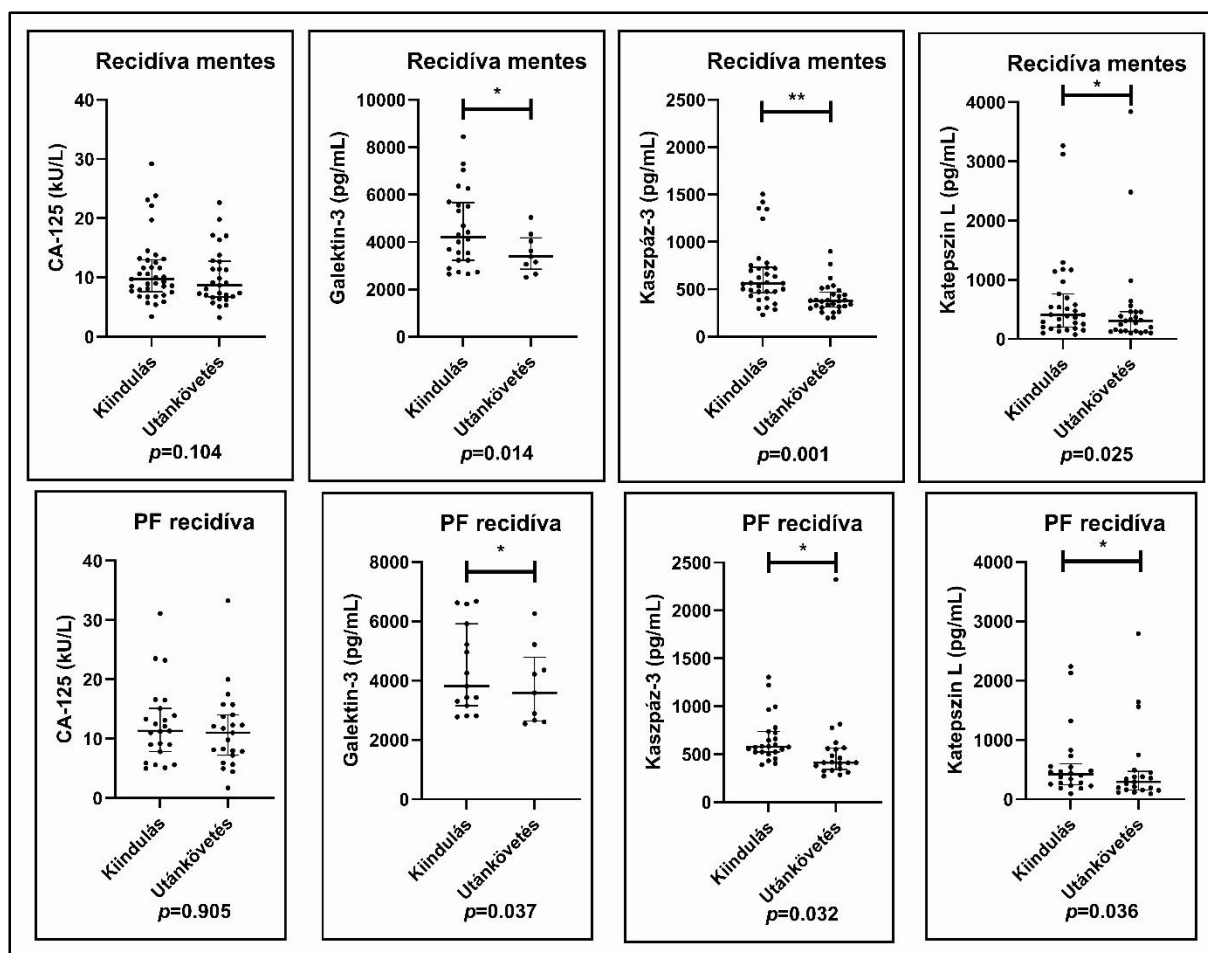
Az abláció előtti biomarker szintekben (CA-125, Galektin-3, Kaszpáz-3, Katepszin L) nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. Hasonlóképpen, a $36,3 \pm 6,3$ hónappal az ablációt követően mért biomarker szintek sem mutattak különbséget a két csoport között. (1. ábra)



1. ábra: Abláció előtti és a 3 éves utánkövetésnél mért biomarker szintek. Nem volt szignifikáns különbség a vizsgált 4 biomarkerben a recidíva mentes és a PF-recidíva csoport összehasonlításban. Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk.

A kiindulási és az utánkövetés végén mért biomarker szintek a következő eredményeket mutatták:

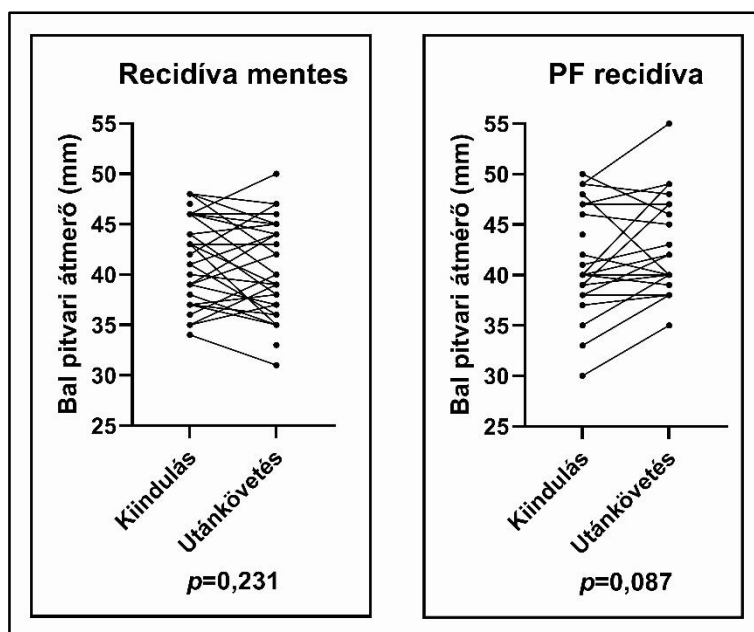
- A CA-125 szint nem változott szignifikánsan sem az aritmia mentes (9,7 (7,6-13,0) kU/L vs 8,7 (6,7-12,8) kU/L; $p=0,104$) sem a PF-recidíva (11,3 (7,8-15,1) kU/L vs 11,0 (7,2-14,0) kU/L; $p=0,681$) csoportban.
 - A Galektin-3 szint szignifikánsan csökkent mindkét csoportban (aritmiamentes csoport: 4209,9 (3226,2-5662,4) pg/mL vs 3391,4 (2856,2-4182,5) pg/mL; $p=0,014$; PF-recidíva csoport: $p=0,037$).
 - A Kaszpáz-3 szint szignifikánsan csökkent az utánkövetési időszak alatt mindkét csoportban (aritmiamentes csoport: 564,1 (463,0-731,6) pg/mL vs 376,9 (310,9-467,6) pg/mL; $p=0,001$; PF-recidíva csoport: 579,0 (523,9-735,6) pg/mL vs 413,5 (341,8-563,5) pg/mL; $p=0,032$).
 - A Katepszin L szint szintén szignifikánsan csökkent mindkét csoportban (aritmiamentes csoport: 406,9 (200,4-763,3) pg/mL vs 309,2 (131,7-460,4) pg/mL $p=0,025$ és PF-recidíva csoport: 422,4 (248,3 – 600,4) pg/mL vs 294,4 (158,2-470,7) pg/mL; $p=0,036$).
- (2. ábra)



2. ábra: **Biomarker változások az abláció előtt és az utánkövetés során.** A szérum CA-125 szintek nem változtak szignifikánsan az utánkövetés során. A plazma Galektin-3, Kaszpáz-3, Katepszin L szintek szignifikánsan csökkentek a recidíva mentes és a PF-recidíva csoportban. Párosított *t*-tesztet és Wilcoxon tesztet alkalmaztunk. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

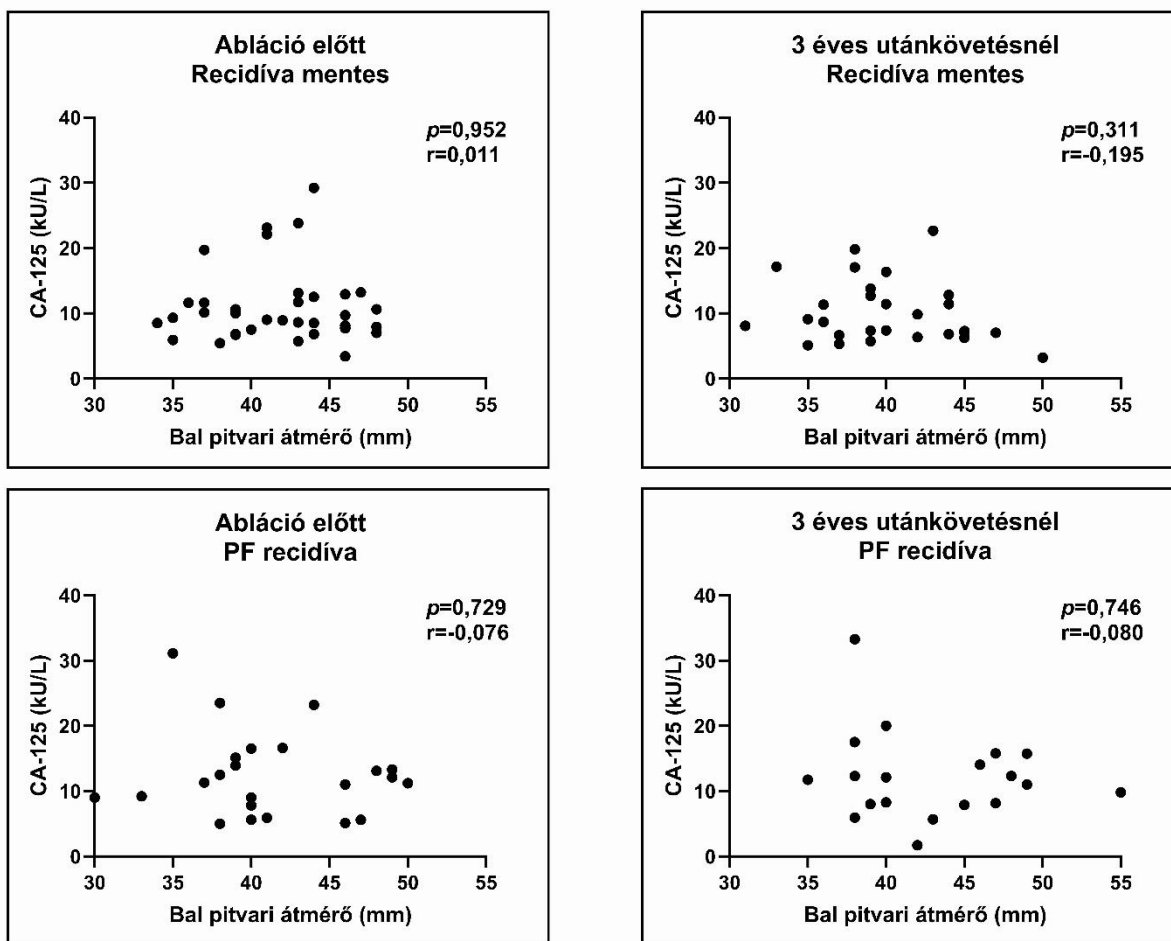
4.3 Echokardiográfiás paraméterek az aritmia mentes és a PF-recidíva csoportban

A bal pitvari átmérő kis mértékben csökkent az aritmiamentes csoportban ($41,8 \pm 4,1$ mm vs $40,5 \pm 4,6$ mm; $p = 0,231$) és kis fokú növekedést láttunk a PF-recidíva csoportban ($41,3 \pm 5,2$ mm vs $42,7 \pm 4,9$ mm; $p = 0,087$), de egyik sem érte el a statisztikai szignifikancia határát. (3.ábra) A BKEF sem változott szignifikánsan egyik csoportban sem (aritmia mentes csoport: $58,5 \pm 5,3\%$ vs $57,2 \pm 4,3\%$; $p = 0,248$) és PF-recidíva csoport: $57,0 \pm 7,7\%$ vs $56,5 \pm 5,5\%$; $p = 0,786$).

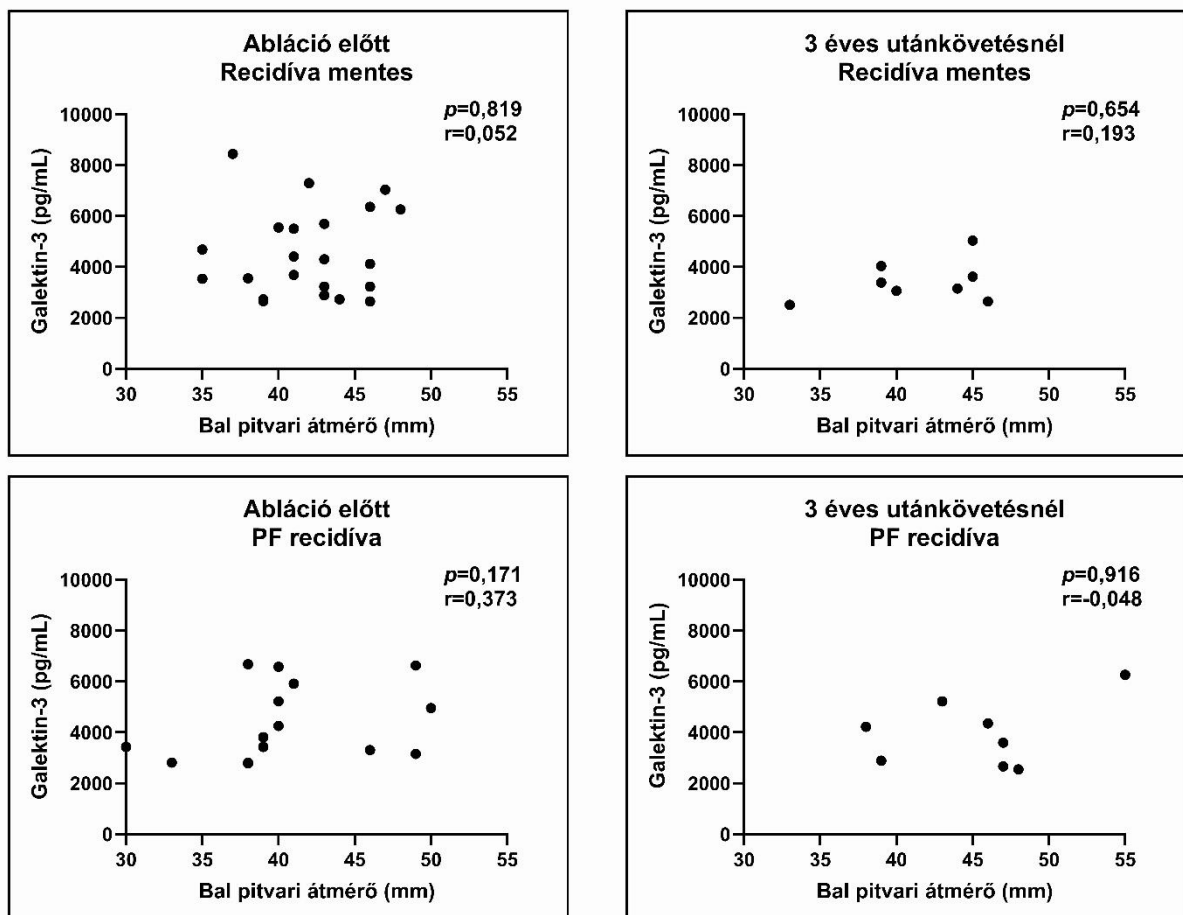


3. ábra: **Bal pitvari átmérő változása a 3 éves utánkövetés során az aritmia mentes és PF-recidíva csoportban.** A BP egyik csoportban sem változott szignifikánsan. Párosított *t*-tesztet alkalmaztunk.

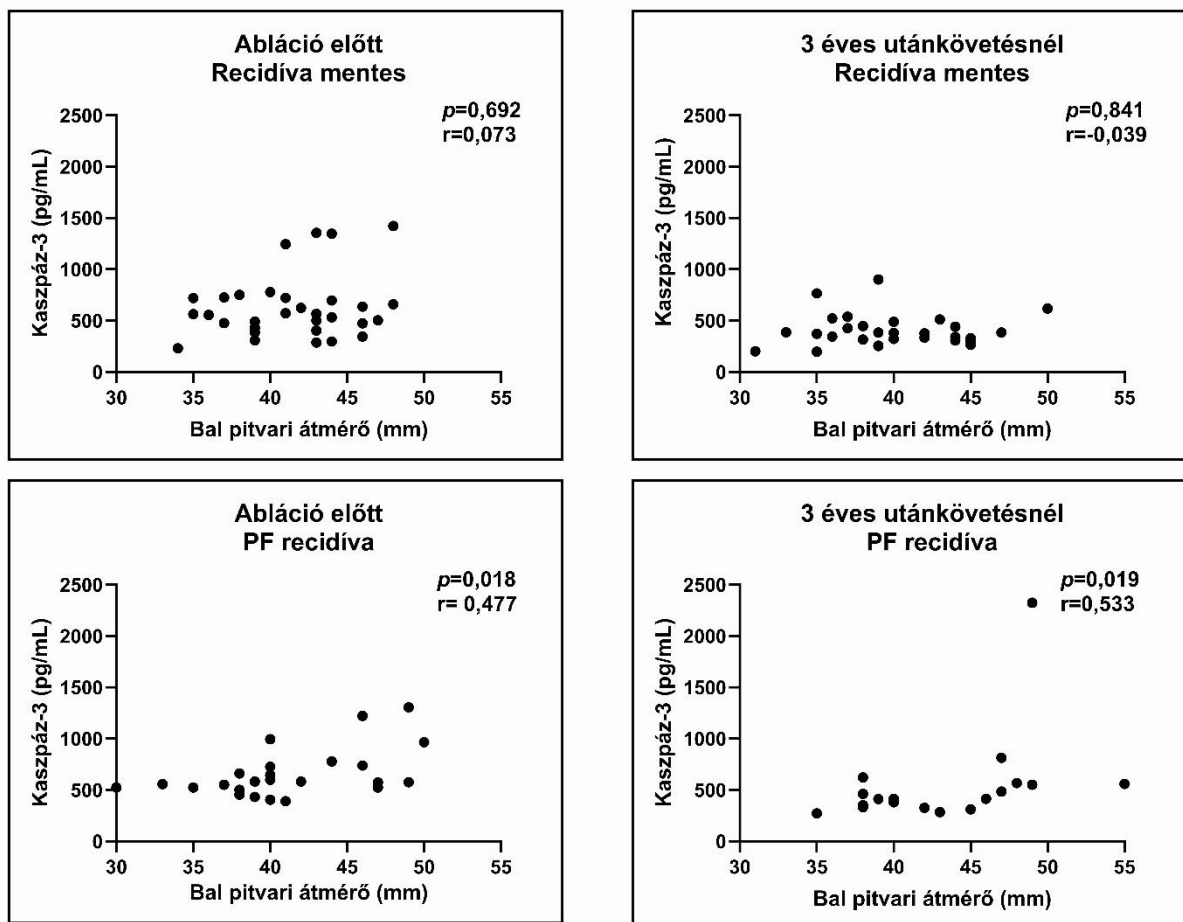
Pozitív korrelációt találtunk a kaszpáz-3 szintek és a bal pitvari átmérők között a PF-recidíva csoportban mind az abláció előtt ($r=0,477$; $p=0,018$), mind az abláció után ($r=0,533$; $p=0,019$). A többi biomarker (CA-125, Galektin-3, Katepszin L) esetében nem találtunk szignifikáns korrelációt a BP-i méretekkel. (4-7. ábrák)



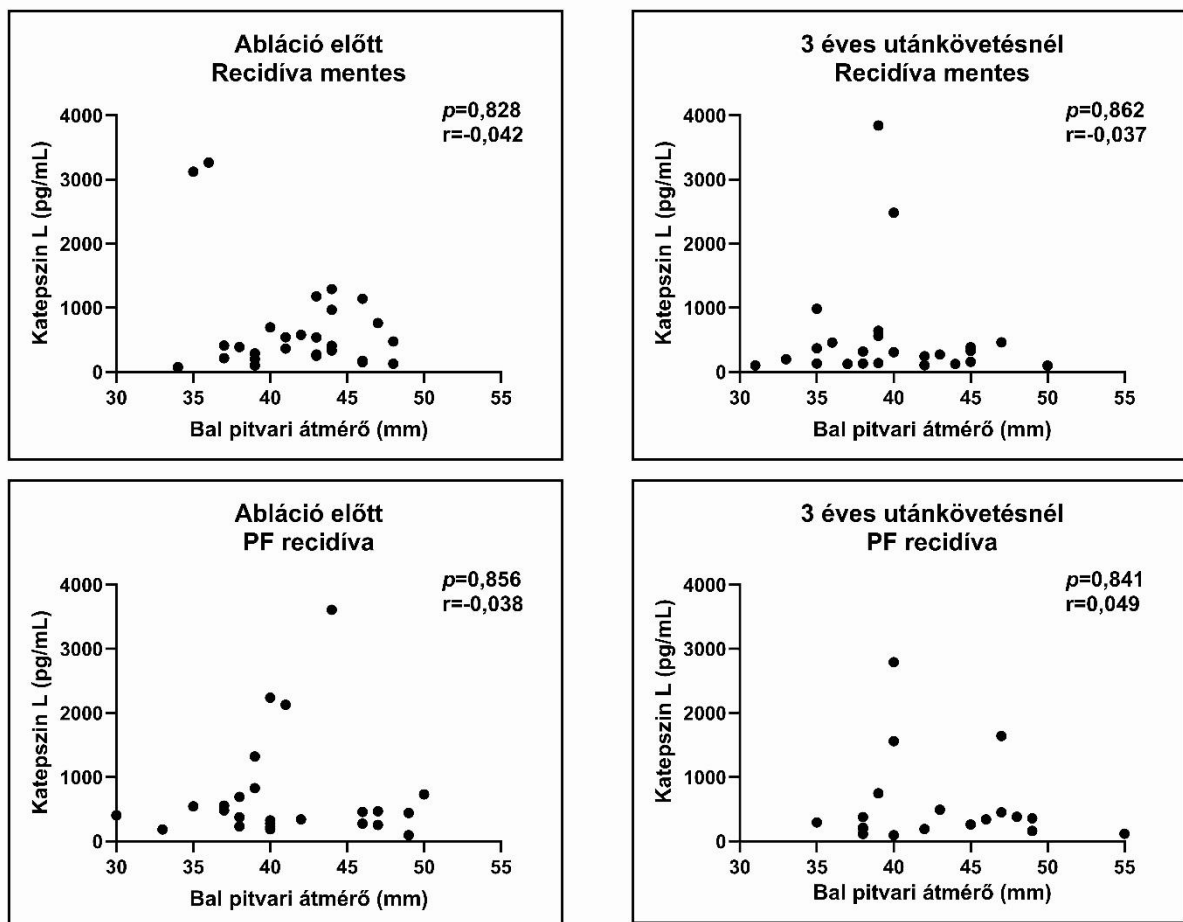
4. ábra: CA-125 szint és bal pitvari átmérő korrelációja az abláció előtt és az utánkövetés során. Az aritmia mentes és a PF-recidíva csoportot hasonlítottuk össze. Nem látható korreláció a BP-i átmérő és a biomarker szintje között. Spearman tesztet alkalmaztunk.



5. ábra: Galektin-3 szint és bal pitvari átmérő korrelációja az abláció előtt és az utánkövetés során. Az aritmia mentes és a PF-recidíva csoportot hasonlítottuk össze. Nem látható korreláció a BP-i átmérő és a biomarker szintje között. Spearman tesztet alkalmaztunk.



6. ábra: **Kaspáz-3 szint és bal pitvari átmérő korrelációja az abláció előtt és az utánkövetés során.** Az aritmia mentes és a PF-recidíva csoportot hasonlítottuk össze. A PF-recidíva csoportban a Kaspáz-3 szintje korrelál a BP-i átmérővel. Az aritmia mentes csoportban nem találtunk korrelációt. Spearman tesztet alkalmaztunk.



7. ábra: Katepszin L szint és bal pitvari átmérő korrelációja az abláció előtt és az utánkövetés során. Az aritmia mentes és a PF-recidíva csoportot hasonlítottuk össze. Nem látható korreláció a BP-i átmérő és a biomarker szintje között. Spearman tesztet alkalmaztunk.

4.4 Biomarker szintek aritmia-mentes betegekben a kiinduláskor jelenlévő társbetegségek függvényében

Az utánkövetés során 37 betegnél nem igazoltunk aritmia rekurenciát. Közülük 12 betegnek társbetegsége sem volt a PVI elvégzésének idején, 25 betegnél legalább egy jelen volt (2. táblázat). A társbetegségekkel rendelkező betegek szignifikánsan idősebbek voltak (48 (42,3-60) év vs 59 (54,5-65) év; $p=0,032$), a többi paraméterben nem volt szignifikáns különbség.

	Társbetegség nélkül (n=12)	Társbetegséggel (n=25)	p-érték
Kor (év)	48 (42,3-60)	59 (54,5-65)	0,032
Nem (férfi/nő)	10/2	18/7	0,687
Paroxizmális PF	11 (91,7%)	23 (92%)	1,000
Perzisztens PF	1 (8,3%)	2 (8%)	
Társbetegség			
Hipertónia	0 (0%)	24 (96%)	-
Diabétesz	0 (0%)	3 (12%)	-
CAD	0 (0%)	3 (12%)	-
Stroke	0 (0%)	0 (0%)	-
TIA	0 (0%)	2 (8%)	-
Ablációs technika			
RFA	6 (50%)	10 (40%)	0,848
PVAC	2 (16,7%)	5 (20%)	
CRYO	4 (33,3%)	10 (40%)	
Echokardiográfiás paraméterek			
BP (mm)	39 (35-46)	43 (39,5-45,5)	0,067
BKEF (%)	60 (56-64)	57 (55-59,8)	0,142

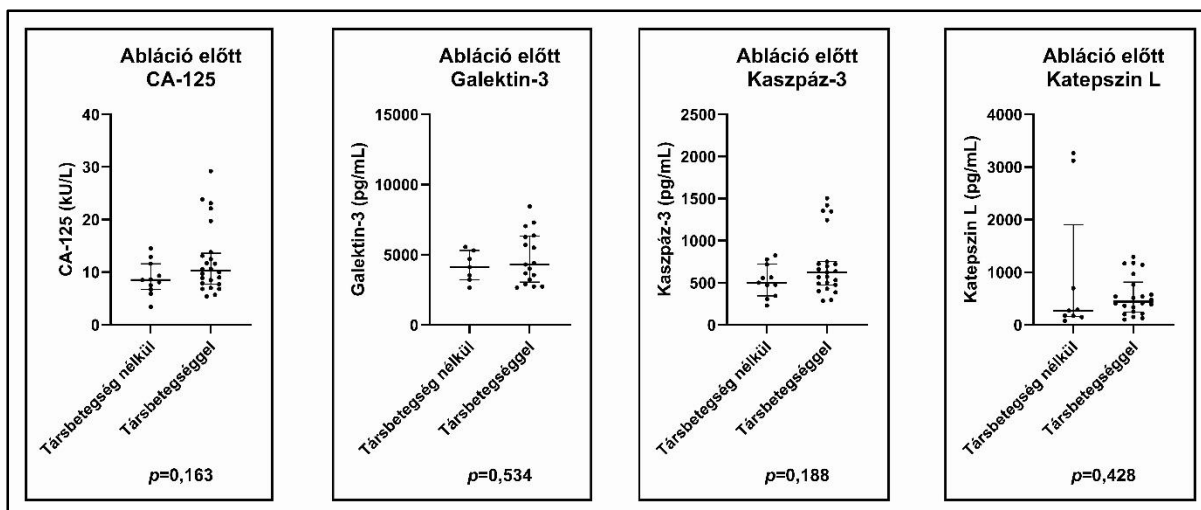
2. táblázat: Kiindulási jellemzők a társbetegség nélküli és a társbetegséggel rendelkező csoportban

Megjegyzések: A társbetegséggel élők életkora magasabb volt. A nem normál eloszlást mutató adatokat mediánban és interkvartilis tartományban adtuk meg és az összehasonlításnál Mann-Whitney próbát alkalmaztunk. A kategorikus változókat esetszámmal és zárójelbe tett százalékos értékekkel tüntettük fel, az összehasonlításhoz pedig khi-négyzet próbát vagy Fisher-féle egzakt próbát alkalmaztunk. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

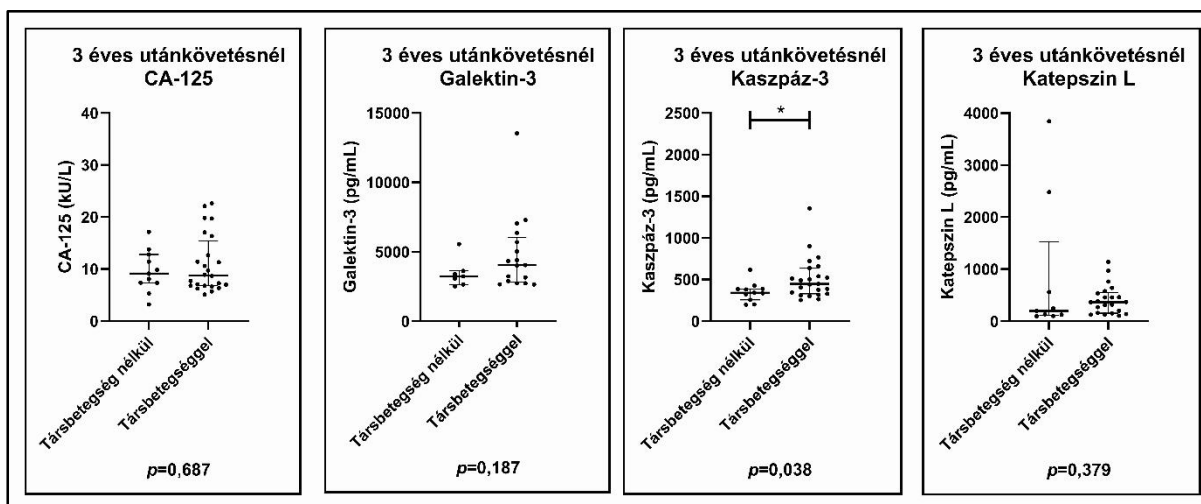
Rövidítések: PF – pitvarfibrilláció, CAD – koszorúér betegség, TIA – átmeneti agyi keringészavar, RFA - pontról pontra történő (*point-by-point*) rádiófrekvenciás abláció, PVAC - tüdővéna ablációs katéter (*pulmonary vein ablation catheter*), CRYO – krioballon abláció, BP – bal pitvar, BKEF – bal kamra ejekciós frakció

A társbetegségekkel rendelkező és az azoktól mentes csoportokban összehasonlítottuk az abláció előtt, valamint $33,7 \pm 7,9$ hónappal a beavatkozás után mért biomarkerszinteket. Azokban az esetekben, ahol az adott biomarker szintje a mérési tartomány alatt vagy felett volt, az adatot nem használtuk fel a statisztikai elemzéshez és az ábrázolásnál.

Az abláció előtt a CA-125, a Galektin-3, a Kaszpáz-3 és a Katepszin L szintjeiben nem mutatkozott szignifikáns különbség a két csoport között (8. ábra). A 3 éves utánkövetéskor azonban a Kaszpáz-3 szintje szignifikánsan magasabb volt a társbetegségekkel rendelkező csoportban ($447,7 [327,6-636,9]$ pg/mL), mint a társbetegség nélküli csoportban ($340,5 [255,9-387,3]$ pg/mL; $p=0,038$) (9. ábra). Univariábilis regressziós analízist végeztünk az utánkövetés során mért Kaszpáz-3 szintek (függő változó) és a társbetegségek (független változók) között. A 3 éves követésnél az egyetlen szignifikáns korreláció a hipertónia és a Kaszpáz-3 szintje között volt látható ($\beta=0,387$; $p=0,024$; $B= 181,54$; 95% CI= 25,6 - 337,5).



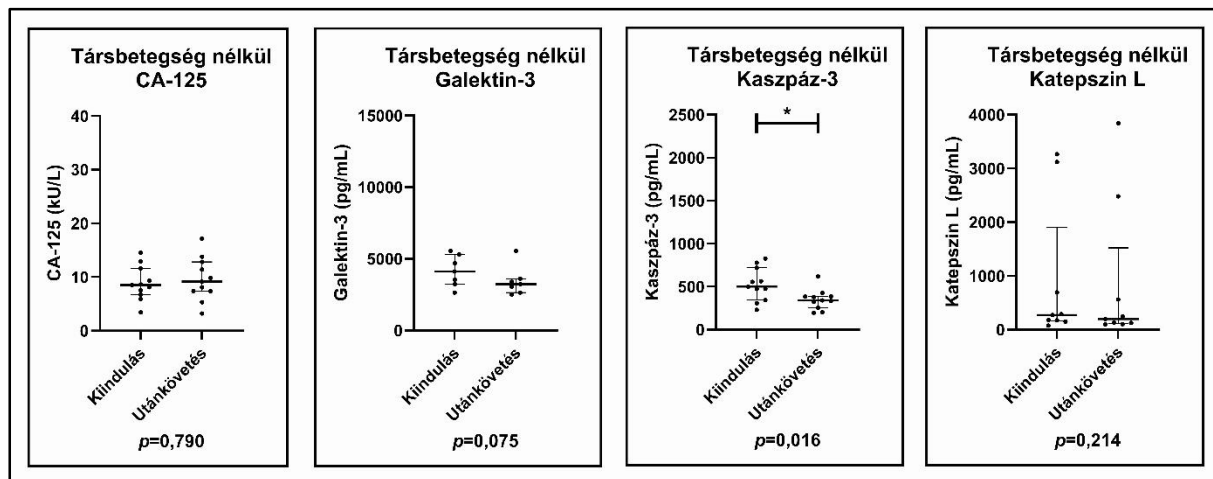
8. ábra: Az abláció előtti biomarker szintek összehasonítása a társbetegség nélküli és a társbetegséggel rendelkező csoportban. Nem volt szignifikáns különbség a két csoport között egyik vizsgált biomarker esetén sem. (Mann-Whitney teszt).



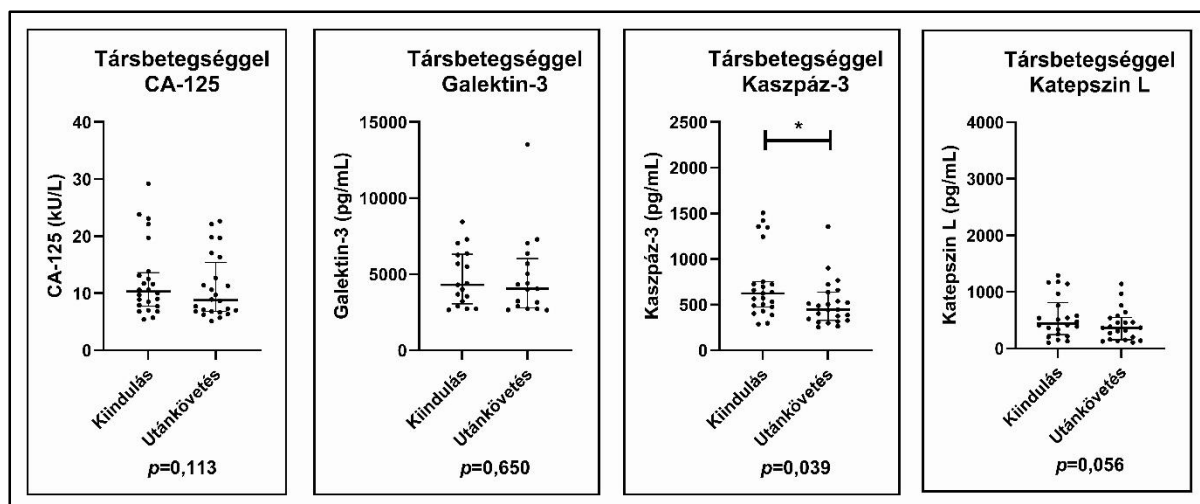
9. ábra: A 3 éves utánkövetés végén mért biomarker szintek összehasonítása a társbetegség nélküli és a társbetegséggel rendelkező csoportban. A Kaspáz-3 szint magasabb volt a komorbiditásokkal rendelkező csoportban. (Mann-Whitney teszt) * $p < 0,05$

Mindkét csoporton belül összehasonlítottuk a négy biomarker kiindulási és az utánkövetés végén mért szintjét is (10-11. ábra). A Kaspáz-3 szintje szignifikánsan csökkent az abláció előtti értékhez képest az utánkövetés végére mind a társbetegséggel rendelkező (623,8 [476,9–751,4] pg/mL vs. 447,7 [327,6–636,9] pg/mL, $p=0,039$), mind a társbetegség nélküli betegeknél (500,9 [345,7–719,5] pg/mL vs. 340,5 [255,9–387,3] pg/mL, $p=0,016$). Nem mutatható ki

szignifikáns változás a CA-125, a Galektin-3 és a Katepszin L szintjeiben egyik csoportban sem. Az RM-ANOVA tesztek alapján a társbetegségek jelenlétének nem volt hatása a biomarkerek 3 éves változására.



10. ábra: A társbetegség nélküli csoportban mért biomarker szintek összehasonlítása az abláció előtt és az utánkövetés végén. A Kaszpáz-3 szint szignifikánsan csökkent az utánkövetésünk során. (Wilcoxon teszt) $*p < 0,05$



11. ábra: A társbetegségben szenvedő betegcsoportban mért biomarker szintek összehasonlítása az abláció előtt és az utánkövetés végén. A Kaszpáz-3 szint szignifikánsan csökkent az utánkövetésünk során. (Wilcoxon teszt) $*p < 0,05$

A korrigált, kevertmodelles analízis során nem volt szignifikáns interakció a komorbitási-
idő összefüggésében a CA-125 ($p=0,262$), a Galektin-3 ($p=0,273$), a Kaszpáz-3 ($p=0,570$) vagy

a Katepszin L ($p=0,462$) esetében. Ez azt jelzi, hogy a biomarkerek longitudinális változásai nem különböztek szignifikánsan a társbetegségek megléte vagy hiánya szerint. A Kaszpáz-3 esetében szignifikáns általános időhatást figyeltünk meg ($\beta=-0,437$, $p=0,010$), ami összhangban van a 3 éves követéskor mért alacsonyabb koncentrációkkal, az életkorra, nemre, PF típusra és ablációs technikára történő korrekció után is (3. táblázat). A Kaszpáz-3 szintek csoportok közötti korrigált különbsége a 3 éves követésnél nem volt szignifikáns ($p=0,114$).

Biomarker	Megfigyelések száma	Betegek száma	Társbetegségek főhatása β (SE)	p	Időbeli hatás β (SE)	p	Társbetegség $\times$ idő interakció β (SE)	p
CA-125	68	34	0.338 (0.177)	0.056	0.028 (0.103)	0.788	-0.137 (0.122)	0.262
Galektin-3	48	24	0.117 (0.184)	0.524	-0.192 (0.125)	0.124	0.163 (0.148)	0.273
Kaspáz-3	66	33	0.259 (0.160)	0.105	-0.437 (0.171)	0.010	0.116 (0.204)	0.570
Katepszin L	59	30	0.344 (0.388)	0.375	-0.170 (0.194)	0.383	-0.168 (0.228)	0.462

3.táblázat: A biomarkerek változásának korrigált, kevert hatású elemzése a társbetegségek megléte vagy hiánya szerint

Megjegyzések: A log-transzformált biomarkerszintekre lineáris kevert modelleket illesztettünk, korrigálva az életkorra, nemre, a PF típusára és az ablációs technikára; a betegeket véletlen metszéspontként vontuk be. Kizárólag a Kaszpáz-3 mutatott szignifikáns általános időbeli hatást, a többi biomarker esetében nem volt megfigyelhető szignifikáns társbetegség $\times$ idő interakció. Rövidítés: SE – standard hiba

4.5 Echokardiográfiás paraméterek a társbetegséggel és a társbetegség nélküli csoportokban

A BP-i átmérő nem mutatott szignifikáns változást az abláció utáni 3. év végére a kiindulási állapothoz képest sem a társbetegség nélküli (39 [35–46] mm vs. 39 [35–41,5] mm; $p=0,973$), sem a társbetegséggel rendelkező (43 [39,5–45,5] mm vs. 42,5 [38–45] mm; $p=0,177$) csoportban. Hasonlóképpen, nem észleltünk szignifikáns változást a BKEF-ben sem a társbetegség nélküli (60 [56–64]% vs. 58,5 [55–62]%; $p=0,219$), sem a társbetegséggel rendelkező (57 [55–59,8]% vs. 56 [54,3–59,5]%; $p=0,930$) betegek körében.

5 MEGBESZÉLÉS

5.1 Legfontosabb eredményeink

Értekezésemben 63 paroxizmális/perzisztens pitvarfibrilláció miatt PVI-val gyógyított beteg 3-éves után követése alapján nyert klinikai adatokat és négy, a pitvari miopátiával potenciálisan összefüggő fehérje szérumszintjeinek változását elemeztük. A 63 bevont beteg közül 37 esetben (58,7%) a 3 éves megfigyelés alatt nem tért vissza a PF, ezzel szemben 26 esetben (41,3%) pedig PF recidívát igazoltunk. A két csoport (az aritmia visszatérést mutató vs. aritmiamentes) között az egyetlen szignifikáns különbség a női nem magasabb aránya volt a recidiváló csoportban. A kiinduláskor mért CA-125, Kaszpáz-3, Katepszin L és Galektin-3 szintek nem mutattak összefüggést a PVI utáni PF kiújulással strukturálisan ép szívű, döntően paroxizmális PF-ban szenvedő betegeknél. A CA-125 kivételével az összes vizsgált biomarker szintje szignifikánsan csökkent az ablációt követő hároméves periódusban. Emellett a Kaszpáz-3 szintek pozitív korrelációt mutattak a BP-i dimenziókkal a PF kiújulást mutató betegek körében. A PVI után aritmia recidívamentes betegeknél kizárólag a kaszpáz-3 szérumszintje mutatott szignifikáns csökkenést 3 év elteltével a kiinduláskor jelenlévő társbetegségek esetén és azok hiányában egyaránt, jóllehet a Kaszpáz-3 szintek magasabbak voltak a társbetegségekkel rendelkező pácienseknél. A Kaszpáz-3 szérum koncentrációja az általunk vizsgált társbetegségek közül csak a hipertóniával mutatott szignifikáns összefüggést.

5.2 A biomarkerek klinikai jelentősége pitvarfibrillációban

A pitvar falának jellemzésére és a klinikai döntéshozatal segítésére – az ablációra alkalmas betegek kiválasztásához, valamint a PF következtében esetlegesen kialakuló stroke és a SZE kockázatának felméréséhez különböző képalkotó eljárásokat (késői gadolínium-halmozással végzett kardiális MRI, multidetektoros komputertomográfia (MDCT), BP-i *strain* echokardiográfia) javasoltak. [44] Ezeknek a vizsgálatoknak az eredményei arra utalnak, hogy a pitvarok fibrotikus átalakulásának a dinamikája a pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél jelentősen eltérő lehet, az aktuális állapot felmérésében sem a ritmuszavar fennállásának ideje és időbeliség szerinti osztálya (paroxizmális vagy perzisztáló) sem a 2D echocardiográfiával meghatározott pitvari méretek nem nyújtanak megbízható segítséget. A képalkotó eljárások drágák, sok helyen korlátozott elérhetőségük miatt azonban rutin vizsgálatként nem jelentenek optimális lehetőséget olyan méretű populációban, mint amit a pitvarfibrillációban szenvedő betegek alkotnak. A pitvari miopátia előrehaladottsági stádiumát jelző egyéb markerek azonosítása új utakat nyithatna a stroke-kockázat CHA₂DS₂-VA pontszámon túli

meghatározásában, elősegíthetné a specifikusabb betegkiválasztást a különböző antiaritmiás kezelési módszerekhez, különös tekintettel a katéteres intervencióra, továbbá alkalmas lehetne ezen terápiák hosszú távú hatásának monitorozására is. A fenti igényeket kielégíthetnék egy vénás vérvétellel meghatározható biomarkerek, mint egyszerű, gyors és kevésbé költséges módszer a rutin klinikai gyakorlatban, akár lakossági szűrések során is. Például a STROKESTOP II vizsgálatban az alacsony N-terminális pro-B-típusú nátriuretikus peptid (NT-pro-BNP) szint olyan betegeket azonosított, akiknél a stroke kockázata elhanyagolható volt, így a hosszú távú EKG-monitorozás eredményeitől függetlenül nem indokolt az antikoaguláns terápia. [45] Az NT-pro-BNP meghatározás elsősorban a SZE diagnosztikában és állapotfelmérésben alkalmazott eljárás. A pitvarfibrillációval élő betegek állapotfelmérésében olyan fibrózis markerek jöhetnek szóba, amelyek specifikusan a PF kapcsán kialakuló miopátiával mutatnak összefüggést.

5.3 Eredményeink az irodalmi adatok tükrében

A preklinikai vizsgálatok alapján a kutatásunkban szereplő mind a négy biomarkert összefüggésbe hozták a pitvari miokardium fibrózisával és gyulladásával. Eiras és munkatársai pozitív korrelációt találtak az epikardiális sejtek CA-125 expressziója, valamint a gyulladásos és fibroblaszt markerek között. [46] Sun és munkatársai arról számoltak be, hogy a Katepszin L szabályozza a szív helyreállítását és szerkezeti átépülését miokardiális infarktus utáni egérmodellekben. [39] Gyors pitvari ingerlésen alapuló *knock-out* sertésmodellben a Kaszpáz-3 gén kiütése megakadályozta vagy késleltette a PF kialakulását a kontrollcsoportéhoz képest. [35] Egyes preklinikai tanulmányok leírták a Kaszpáz-3 szerepét az apoptózisban, a myofibroblaszt-differenciációban és a kardiális remodelációban. [35-38; 47] A Galektin-3 fokozta a pitvari fibroblasztok proliferációját, a pitvari dilatációt és a pitvari fibrózist. [31]

Humán vizsgálatokban ezen biomarkerek emelkedett szérumszintjét mérték a PF különböző formáiban, leginkább olyan társbetegségekkel összefüggésben, mint a SZE vagy a billentyűbetegség (4. táblázat).

Referenciák	Vizsgált betegpopuláció	Főbb megállapítások
Yilmaz <i>et al</i> (2011) [49]	Konszekutívan kezelt 430 beteg malignus betegség nélkül	CA-125↑ szint mellett a PF és/vagy SZE prevalenciája nőtt
Cheung <i>et al</i> (2018) [24]	metaanalízis, SR-ban és PF-ban lévő betegek összehasonlítása	CA-125↑ PF előfordulása esetén
Dudink <i>et al</i> (2018) [23]	180 beteg idiopátiás PF-ben SR-sal összehasonlítva	CA-125 ↑ és Katepszin L ↑ PF-ben lévő betegeknél
Mehra <i>et al</i> (2017) [25]	29 beteg idiopátiás DCM-ben (BKEF<40%)	pozitív korreláció a Katepszin L↑ expressziójával és a SZE súlyosságával
Chen <i>et al</i> (2006) [26]	43 reumás szívbetegségben szenvedő beteg, akinél paroxizmális/permanens PF-et dokumentáltak	Kaszpáz 3 pozitívan korrelált a PF időtartamával és BP-i átmérővel
Gurses <i>et al</i> (2015) [27]	76 paroxizmális/permanens PF-ben szenvedő beteg megtartott BKEF-val	Galektin-3↑ szintje permanens PF-ben
Wu <i>et al</i> (2015) [28]	96 beteg PVI után a perzisztáló PF/SR összehasonlításban strukturális szívbetegség nélkül	Galektin-3↑ a pitvarfibrilláló betegeknél és előrejelezte a PF recidívát PVI után
Clementy <i>et al</i> (2016) [29]	160 beteg paroxizmális/perzisztens PF-ben súlyos társbetegségekkel, PVI után	Galektin-3↑ azokban a betegeknél, akiknél a PF recidívált a PVI után
Clementy <i>et al</i> (2018) [30]	75 beteg perzisztens PF-ben csökkent BKEF (40%), PVI után	Galektin-3↑ prediktora volt a PF recidívának PVI után

4. táblázat: Humán vizsgálatok, melyekben az általunk vizsgált biomarkerek szintjei összefüggnek a pitvarfibrillációval

Rövidítések: PF – pitvarfibrilláció, SR – sinusritmus, CA-125 – tumorspecifikus antigén 125, SZE – szívelégtelenség, PVI – pulmonális véna izoláció, BP – bal pitvar, BKEF – bal kamra ejekciós frakció, DCM – dilatatív kardiomiopátia, ↑ - emelkedett

A CA-125 úgy ismert, mint a petefészek, illetve más szervek tumormarkere, de PF előfordulásával is összefüggésben lehet. [48] Yilmaz és munkatársai kapcsolatot írtak le a magasabb CA-125 szint és a PF epizódok megnövekedett előfordulása között. [49] Dudink és munkatársai több, mint 90 vérben keringő kardiovaszkuláris biomarkert vizsgáltak 60 idiopátiás

(ismert kardiális vagy extrakardiális ok nélküli) PF-ben szenvedő betegnél, az eredményeket 120 kontroll beteggel (ismert PF nélkül) hasonlították össze. A CA-125 emelkedett szintje a PF független prediktorának bizonyult. [23] Cheung metaanalízisében kilencből hét tanulmányban írták le, hogy a CA-125 szintje magasabb a PF-val élő betegekben a SR-ban lévő kontrollcsoporthoz képest, itt a CA-125 szint határértéke 35 U/L volt. Az emelkedett CA-125 szintek mellett 1,39-szer nagyobb volt a PF kockázata. Ezekben a vizsgálatokban igen heterogén volt a betegcsoport, így számos társbetegségben, például SZE-ben vagy gyulladásos kórképben szenvedtek. [24] Azonban sem Dudink, sem Cheung tanulmányában nem szerepeltek adatok arról, hogy van-e összefüggés a CA-125 szintje és a PF-abláció eredményessége között vagy hogy a CA-125 szintje hosszútávon hogyan változik. Az általunk végzett vizsgálatban - amelyben nem volt sem tünetes, sem echokardiográfiával igazolt SZE beteg - a CA-125 szintje alacsonyabb volt (az abláció előtt: 10 U/L, az utánkövetés végén: 9 U/L) a metaanalízisben ajánlott 35 U/L-es határértékhez képest és így nem mutatkozott különbség a recidiváló és a recidíva mentes betegcsoport között. Megjegyzendő, hogy a négy biomarker közül csak a CA-125 szintben nem láttunk változást a hároméves követésünk során. Az említett publikált adatokkal összehasonlítva az eredményeink arra utalhatnak, hogy a CA-125 koncentráció inkább a SZE-gel vagy más gyulladásos folyamattal hozható összefüggésbe, mintsem magával a PF-val *per se*, és nem jelzi előre a az abláció sikerességét idiopátiás PF-ben szenvedő betegeknél.

Igen kevés adat áll rendelkezésre a Katepszin L-ről, mint kardiovaszkuláris biomarker. Mehra és munkatársai leírták, hogy a Katepszin L emelkedett expressziója összefüggést mutat a perifériás vérben keringő mononukleáris sejtek és a bal kamrai diszfunkció súlyosságával dilatatív kardiomiopátiában szenvedő betegeknél. [25] Dudink és munkatársai által végzett vizsgálatban a Katepszin L koncentrációja magasabb volt a PF-ban lévő betegekben a SR-ban lévő kontrollcsoporthoz képest, azonban a Katepszin L nem volt független prediktora a ritmuszavar visszatérésének. [23] Vizsgálatunk előtt ez volt az egyetlen közlemény, ami a Katepszin L szintet a PF-val való összefüggésben vizsgálta. Jelen vizsgálatunkban a Katepszin L abláció előtti szintje nem mutatott összefüggést a PF recidívával, azonban az utánkövetés végére a szintje szignifikánsan csökkent. A Kaszpáz-3 expresszióját Chen és munkatársai vizsgálták reumás szívbetegség miatt billentyű beültetésen átesett betegeknél. [26] A Kaszpáz-3 fokozott expressziója volt megfigyelhető permanens PF-ban a SR-hoz képest. Továbbá a Kaszpáz-3 szintek összefüggést mutattak mind a BP-i dimenziókkal, mind a PF fennállásának időtartamával. Vizsgálatunkban a Kaszpáz-3 szintje a PVI előtt nem mutatott összefüggést a

ritmuszavar kiújulásával, azonban a hároméves utánkövetésünk végére szignifikánsan csökkent a szintje. Emellett a Kaszpáz-3 volt az egyetlen olyan biomarker, aminek a plazma koncentrációja összefüggést mutatott a BP-i átmérővel PF recidíva esetén. Megjegyzendő, hogy a PF recidívát mutató csoportban a kiinduláskor 23% volt a perzisztáló PF aránya, míg a recidíva mentes csoportban ez az arány 8% volt. Habár a Kaszpáz-3 szintje mutatott összefüggést a PF recidívával, azonban ennek a biomarkernek csökkent a leginkább a szintje az utánkövetésünk során. Megfigyeléseink alapján feltételezhető, hogy a Kaszpáz-3 szint a fibrózis szenzitív markere lehet, főleg perzisztens PF-ben vagy magas PF *burden* esetében.

A Galektin-3 szintje konzisztensen magasabb volt PF esetén a kontrollcsoportéhoz képest. [27-28] Ezekben a tanulmányokban a betegek túlnyomó többségének perzisztens vagy hosszú ideje fennálló (*long standing*) perzisztens PF-ja volt. Emellett azt is vizsgálták, hogy a Galektin-3, PVI-t követően PF recidívát előre jelző markernek alkalmas lehet-e. Clementy és munkatársai 160 beteget vizsgáltak PVI előtt és 12 hónappal később, a betegek 55%-ának paroxizmális PF-ja volt, az átlagos BP-i átmérő 42 mm volt. Az egyéves aritmia-mentes túlélés 91% volt azon betegek körében, akiknél a Galektin-3 szint $<15\ 000$ pg/mL, a BP-i átmérő pedig <40 mm volt. [29] Vizsgálatunkban azonban a Galektin-3 nem volt prediktora a PF visszatérésének, melyet a betegek hosszabb utánkövetési idejével a kiindulási paraméterekkel magyarázhatunk. A Clementy által vizsgált kohorszban a PF recidívát mutató betegek idősebbek voltak (64 ± 10 év vs. $59,9 \pm 8,5$ év), és több társbetegségük volt (például 33% volt a SZE aránya, míg a mi vizsgálatunkban SZE beteg nem fordult elő). Ezen kívül magasabb volt a perzisztens PF aránya is (64% vs. 23%), mint a mi betegeinknél. Ugyancsak ezek a különbségek arra utalhatnak, hogy a Galektin-3 koncentrációja inkább a SZE-gel és egyéb társbetegségekkel, valamint a PF perzisztens/permanens formájával hozható összefüggésbe. Ezen feltételezésünket tovább erősíti ugyanazon kutatócsoport másik vizsgálata, amibe perzisztens PF-ben és szisztolés SZE-ben (BKEF $<40\%$) szenvedő, PVI-ra kerülő betegeket vontak be. [30] Ebben a tanulmányban az átlagos BP-i térfogat 48 ± 16 mL/m² volt, és 21 000 pg/mL feletti szérum Galektin-3 szinteket mértek. Ebben a kohorszban a Galektin-3 emelkedett szintje a PF recidíva prediktora volt az ablációt követően. Takemoto és munkatársai által végzett vizsgálatban, amelyben *long standing* perzisztens PF-val, tágult BP-ral (átlagos BP-i átmérő: $47,8 \pm 1,4$ mm volt) és strukturális szívbetegséggel rendelkező betegek kerültek bevonásra, magasabb Galektin-3 szinteket mértek perzisztens PF esetén, mint paroxizmálisnál, a BP üregéből és a CS-ból vett vérmintákból. [31] A CS-ból mért 13050 pg/mL feletti érték, valamint a BP-ból mért 11900 pg/mL feletti érték prediktívnek bizonyult a PF recidívára az

ablációt követően. Itt fontos megjegyezni, hogy vizsgálatunkban jelentősen alacsonyabb Galektin-3 szinteket mértünk perifériás vérből (recidíva mentes csoportban átlagosan 4209 pg/mL, PF recidíva esetén: 3810 pg/mL).

Eredményeinket a publikált adatokkal összevetve megállapítható, hogy a pitvari fibrózis markerei a súlyosabban károsodott BP-i miokardium esetén jelezhetik előre a PVI után a ritmuszavar kiújulását és leginkább azon betegek esetében, akik jelentős társbetegségekkel és hosszabb ideje fennálló PF-val rendelkeznek, viszont nem alkalmasak erre a strukturálisan ép szív, megtartott üregi átmérők és paroxizmális PF esetén. Ezzel a magyarázattal összhangban vannak a kohorszunkban mért alacsonyabb kezdeti biomarker koncentrációk, különösen a Galektin-3 esetén. Az eredményeink és más kutatók által közölt eredmények közötti eltérést magyarázhatják az utánkövetési időben látott különbségek, valamint a hosszútávú monitorozás hiányából eredő bizonytalanságok is.

Bár észszerűnek tűnik azt feltételezni, hogy a pitvari miopátia egy progresszív, az öregedéssel, a társbetegségekkel és a *PF-burdennel* összefüggő betegség, és ezáltal az ezen patofiziológiai folyamathoz kapcsolódó anyagok plazmakoncentrációja az idővel emelkedhet, azonban egyetlen korábbi vizsgálatban sem volt elérhető adat arra vonatkozóan, hogy a biomarkerek plazma vagy szérum koncentrációi hogyan változnak a hosszútávú utánkövetés során. Vizsgálatunkban a 3 éves követés végére a Galektin-3, a Katepszin-L és a Kaszpáz-3 szintjének szignifikáns csökkenését mutattuk ki. Fontos megjegyezni, hogy ezeket a változásokat egységesen észleltük a PF-recidívával rendelkező és az attól mentes betegeknél is. Újszerű megállapításként ezek az eredmények arra utalnak, hogy a biomarkerek koncentrációjának longitudinális változásai nem feltétlenül egyirányúak: a szérumszintek csökkenhetnek a sikeres ritmuszavar kontroll hatására, történjen az akár katéteres eljárással – mint a mi betegeinknél –, akár gyógyszeres kezeléssel. Egy lehetséges magyarázatunk szerint a pitvarfalban zajló folyamatos fibrózis megállhatott vagy akár meg is fordulhatott a PF-epizódok eliminálása (a recidívamentes csoportban) vagy legalábbis jelentős csökkentése (a PF recidíva csoportban) után a PVI-t követően. Ezt a koncepciót alátámasztják azok a több vizsgálatban is kimutatott kedvező abláció utáni BP-i dimenzióban látható változások, amelyeket szív-MRI-vel vagy 3D echokardiográfiával igazoltak. [50-53]

A közelmúltbeli tanulmányok szignifikáns csökkenést mutattak ki a PF epizódok előfordulási gyakoriságában is a recidívát mutató betegeknél is, ami magyarázatot adhat a kimenetel jelentős javulására, különösen a SZE-ben szenvedő betegek körében [54]. Ez a

megfigyelés paradigmaváltáshoz vezetett az PF-abláció hosszú távú klinikai értékének megítélésében. Eredményeink további bizonyítékkal szolgálhatnak e koncepció alátámasztására. A folyamatos monitorozást és a fibrózismarkerek sorozatos mérését alkalmazó prospektív tanulmányok szolgálhatnának meggyőző bizonyítékkal e kérdések megválaszolására.

Fontos kiemelni, hogy tanulmányunk első felében nem elemeztük külön a társbetegségekkel rendelkező és az azoktól mentes betegeket, jóllehet az életkor, a nem, valamint a kardiális és nem-kardiális kórfolyamatok biomarkerekre gyakorolt hatása már ismert. Ezért a kutatásunk második felének specifikus kérdése az is volt, hogy a kiinduláskor fennálló társbetegségek jelenléte vagy hiánya hatással van-e ezen biomarkerek hosszú távú változásaira olyan betegeknél, akiknél az abláció után nem fordult elő recidíva, így a pitvari aritmiák potenciális befolyásoló hatása kevésbé volt valószínű. Úgy találtuk, hogy a Kaszpáz-3 volt az egyetlen biomarker, amelynek szérumszintje az abláció után 3 évvel szignifikáns csökkenést mutatott, függetlenül attól, hogy az abláció időpontjában fennálltak-e társbetegségek vagy sem.

Arra a kérdésre, hogy a négy biomarker közül miért csak egy mutatott ilyen változásokat, az lehet a magyarázat, hogy a Kaszpáz-3 a PF-hoz kapcsolódó pitvari miopátia érzékenyebb markere lehet, mint a többi, és így a klinikai gyakorlatban a hatékony aritmia-szuppresszió indikátoraként használható a pitvarfal változó mértékű fibrózisával rendelkező betegeknél, társbetegségek jelenlététől függetlenül. Jelenleg már elérhetőek azonnali Kaszpáz-3 ELISA-tesztek, bár a rutin klinikai alkalmazáshoz képest vélhetően magasabb költségekkel. Megfigyelésünket azonban csupán hipotézisalkotónak tekintjük, amely nagyobb esetszámú vizsgálatokkal történő megerősítésre vár.

6 ÖSSZEFOGLALÁS, EREDMÉNYEINK KLINIKAI JELENTŐSÉGE

Eredményeink azt mutatják, hogy a CA-125, Kaszpáz-3, Katepszin L és Galektin-3 szintek nem mutatnak összefüggést a PVI utáni PF kiújulással strukturálisan ép szívű, döntően paroxizmális PF-ban szenvedő betegeknél. A CA-125 kivételével az összes vizsgált biomarker szintje szignifikánsan csökkent az ablációt követő hároméves periódusban. Emellett a Kaszpáz-3 szintek pozitív korrelációt mutattak a BP-i dimenziókkal a PF kiújulást mutató betegek körében. A PVI után aritmia recidívamentes betegeknél kizárólag a Kaszpáz-3 szérumszintje mutatott szignifikáns csökkenést 3 év elteltével a kiinduláskor jelenlévő társbetegségek esetén és azok hiányában egyaránt, jóllehet a Kaszpáz-3 szintek magasabbak voltak a társbetegségekkel rendelkező pácienseknél. A Kaszpáz-3 szérum koncentrációja az általunk vizsgált társbetegségek közül csak a hipertóniával mutatott szignifikáns összefüggést.

Amennyiben nagyobb mintán végzett további kutatások is megerősítik, a Kaszpáz-3 szintjének csökkenése a pitvari szívizomban végbemenő változások és az abláció sikerességének hosszútávú monitorozásra alkalmas indikátora lehet.

7 SUMMARY AND CLINICAL IMPLICATIONS OF OUR FINDINGS

Our results demonstrated that the levels of CA-125, Caspase-3, Cathepsin L and Galectin-3 were not associated with AF recurrence after PVI in patients with structurally normal heart and mostly paroxysmal AF. Except for CA 125, all the other biomarkers demonstrated a significant decrease during a 3-year follow-up post-ablation. Additionally, Caspase-3 levels demonstrated a positive correlation with LA dimensions in patients with AF recurrence. Further, serum levels of Caspase-3 decreased significantly in patients who demonstrated no recurrence after PVI regardless of the presence or absence of comorbidities, although at 3-year the Caspase-3 levels were higher in patients with comorbidities. The levels of Caspase-3 demonstrated a significant correlation with hypertension as the only comorbidities examined in this research.

If confirmed by further research on a higher sample size, a decrease in Caspase-3 can serve as an indicator for long-term monitoring of the changes in the atrial myocardium and the therapeutic efficacy of the ablation.

8 ÚJ TUDOMÁNYOS MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Pitvarfibrilláló betegeken elsőként vizsgáltuk szérumbiomarker szintek longitudinális változását PVI után több éves utánpótlás során.
2. Megállapítottuk, hogy a 4 vizsgált fehérje, a CA-125, Galektin-3, Kaszpáz-3 és Katepszin L aktuális szérumbiomarker szintje nem prediktív a PVI utáni aritmia rekurrenciára.
3. A vizsgált biomarkerok közül a Galektin-3, Kaszpáz-3 és Katepszin L szérumbiomarker szintje 3 év elteltével csökkent a kiindulásihoz képest az aritmia rekurrenciától függetlenül.
4. A vizsgált fehérjék közül egyedül a Kaszpáz-3 szint korrelált a BP-i átmérővel az abláció előtt és a 3 éves utánpótlás során is az aritmia visszatérést mutató betegeknél.
5. Az utánpótlás során aritmia visszatérést nem mutató betegeknél szérumbiomarker szint csökkenést kizárólag a Kaszpáz-3-nál detektáltunk a társbetegségek jelenlétében és anélkül egyaránt.
6. Az utánpótlás végén a Kaszpáz-3 szint magasabbnak bizonyult a társbetegségekkel rendelkező csoportban (bár a kiinduláshoz képest itt is csökkent), ami az általunk vizsgált társbetegségek közül csak a hipertóniával mutatott szignifikáns összefüggést.
7. A Kaszpáz-3 szint csökkenése mind társbetegségek megléte mellett, mind anélkül, független volt az életkortól, nemtől, a PF típusától és az ablációs technikától.

9 IRODALOMJEGYZÉK

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
2. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149(1):e1-e156. doi:10.1161/CIR.0000000000001193
3. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021;16(2):217-221. doi:10.1177/1747493019897870
4. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-666. doi:10.1056/NEJM199809033391003
5. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009;119(13):1758-1767. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811877
6. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014;311(5):498-506. doi:10.1001/jama.2014.3
7. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(1):62-73. doi:10.1161/CIRCEP.107.754564
8. Healey JS, Morillo CA, Connolly SJ. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in atrial fibrillation and cardiac remodeling. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20(1):31-37.
9. Leopoulou M, Theofilis P, Kordalis A, et al. Diabetes mellitus and atrial fibrillation- from pathophysiology to treatment. *World J Diabetes*. 2023;14(5):512-527. doi:10.4239/wjd.v14.i5.512

10. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(16):2022-2035. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.002
11. Anagnostopoulos I, Kousta M, Kossyvakis C, et al. Epicardial Adipose Tissue and Atrial Fibrillation Recurrence following Catheter Ablation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023;12(19):6369. Published 2023 Oct 5. doi:10.3390/jcm12196369
12. Carlisle, M, Fudim, M, DeVore, A. et al. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. *J Am Coll Cardiol HF*. 2019 Jun, 7 (6) 447–456. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.03.005>
13. Maan A, Mansour M, Anter E, et al. Obstructive Sleep Apnea and Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Implications for Treatment. *Crit Pathw Cardiol*. 2015;14(2):81-85. doi:10.1097/HPC.0000000000000044
14. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):686-717. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.002
15. Steenman M, Lande G. Cardiac aging and heart disease in humans. *Biophys Rev*. 2017;9(2):131-137. doi:10.1007/s12551-017-0255-9
16. Zipes DP. Atrial fibrillation. A tachycardia-induced atrial cardiomyopathy. *Circulation*. 1997;95(3):562-564. doi:10.1161/01.cir.95.3.562
17. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314-3414.
18. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(13):1261-1274. doi:10.1001/jama.2019.0693
19. Natale A, Reddy VY, Monir G, et al. Paroxysmal AF catheter ablation with a contact force sensing catheter: results of the prospective, multicenter SMART-AF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(7):647-656. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.072

20. Boersma LV, van der Voort P, Debruyne P, et al. Multielectrode Pulmonary Vein Isolation Versus Single Tip Wide Area Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Multinational Multicenter Randomized Clinical Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(4):e003151. doi:10.1161/CIRCEP.115.003151
21. Luik A, Radzewitz A, Kieser M, et al. Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study. *Circulation.* 2015;132(14):1311-1319. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016871
22. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2235-2245. doi:10.1056/NEJMoa1602014
23. Dudink EA, Weijs B, Tull S, et al. The Biomarkers NT-proBNP and CA-125 are Elevated in Patients with Idiopathic Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation.* 2018;11(4):2058.
24. Cheung A, Gong M, Bellanti R, et al. Cancer antigen-125 and risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Asia.* 2018;10(1):e010970.
25. Mehra S, Kumar M, Manchanda M, et al. Clinical significance of cathepsin L and cathepsin B in dilated cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem.* 2017;428(1-2):139-147.
26. Chen YQ, Wang L, Su X, et al. [Calpain-I, calpastatin, caspase-3 and apoptosis in the human left atrium in rheumatic atrial fibrillation], *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2006;34(4):303-307.
27. Gurses KM, Yalcin MU, Kocyigit D, et al. Effects of persistent atrial fibrillation on serum galectin-3 levels. *Am J Cardiol.* 2015;115(5):647-651.
28. Wu XY, Li SN, Wen SN, et al. Plasma galectin-3 predicts clinical outcomes after catheter ablation in persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease. *Europace.* 2015;17(10):1541-1547.
29. Clementy N, Benhenda N, Piver E, et al. Serum Galectin-3 Levels Predict Recurrences after Ablation of Atrial Fibrillation. *Sci Rep.* 2016;6:34357.
30. Clementy N, Garcia B, André C, et al. Galectin-3 level predicts response to ablation and outcomes in patients with persistent atrial fibrillation and systolic heart failure. *PLoS One.* 2018;13(8):e0201517.
31. Takemoto Y, Ramirez RJ, Yokokawa M, et al. Galectin-3 Regulates Atrial Fibrillation Remodeling and Predicts Catheter Ablation Outcomes. *JACC Basic Transl Sci.* 2016;1(3):143-154.

32. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016;18(10):1455-1490. doi:10.1093/europace/euw161
33. Falcão F, de Oliveira FRA, da Silva MCFC, Sobral Filho DC. Carbohydrate antigen 125: a promising tool for risk stratification in heart diseases. *Biomark Med*. 2018;12(4):367-381. doi:10.2217/bmm-2017-0452
34. Piek A, Du W, de Boer RA, Silljé HHW. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential?. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018;55(4):246-263. doi:10.1080/10408363.2018.1460576
35. Trappe K, Thomas D, Bikou O, et al. Suppression of persistent atrial fibrillation by genetic knockdown of caspase 3: a pre-clinical pilot study. *Eur Heart J*. 2013;34(2):147-157.
36. Porter AG, Jänicke RU. Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. *Cell Death Differ*. 1999;6(2):99-104.
37. Laplante P, Sirois I, Raymond MA, et al. Caspase-3-mediated secretion of connective tissue growth factor by apoptotic endothelial cells promotes fibrosis. *Cell Death Differ*. 2010;17(2):291-303.
38. Yang B, Ye D, Wang Y. Caspase-3 as a therapeutic target for heart failure. *Expert Opin Ther Targets*. 2013;17(3):255-263.
39. Sun M, Chen M, Liu Y, et al. Cathepsin-L contributes to cardiac repair and remodelling post-infarction. *Cardiovasc Res*. 2011;89(2):374-383.
40. Urbich C, Heeschen C, Aicher A, et al. Cathepsin L is required for endothelial progenitor cell-induced neovascularization. *Nat Med*. 2005;11(2):206-213. doi:10.1038/nm1182
41. Hajas O, Bagoly Z, Tóth NK, et al. Intracardiac Fibrinolysis and Endothelium Activation Related to Atrial Fibrillation Ablation with Different Techniques. *Cardiol Res Pract*. 2020;2020:1570483.
42. Nagy-Baló E, Tint D, Clemens M, et al. Transcranial measurement of cerebral microembolic signals during pulmonary vein isolation: a comparison of two ablation techniques. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(3):473-480.
43. Kiss A, Nagy-Baló E, Sándorfi G, Edes I, Csanádi Z. Cerebral microembolization during atrial fibrillation ablation: comparison of different single-shot ablation techniques. *Int J Cardiol*. 2014;174(2):276-281.
44. De Sensi F, Penela D, Soto-Iglesias D, Berrueto A, Limbruno U. Imaging Techniques

for the Study of Fibrosis in Atrial Fibrillation Ablation: From Molecular Mechanisms to Therapeutical Perspectives. *J Clin Med*. 2021;10(11):2277. Published 2021 May 24. doi:10.3390/jcm10112277

45. Katrin KG. STROKESTOP II trial (presented at European Society of Cardiology Congress, London, United Kingdom, (1 September 2024)
46. Eiras S, de la Espriella R, Fu X, et al. Carbohydrate antigen 125 on epicardial fat and its association with local inflammation and fibrosis-related markers. *J Transl Med*. 2024;22(1):619. Published 2024 Jul 3. doi:10.1186/s12967-024-05351-z
47. Philipp S, Pagel I, Höhnel K, et al. Regulation of caspase 3 and Fas in pressure overload-induced left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(7):845-851. doi:10.1016/j.ejheart.2004.01.014
48. Zhang R, Jin W, Han M, Hou Y. Carbohydrate antigen 125 in atrial fibrillation. *Clin Chim Acta*. 2023;549:117550. doi:10.1016/j.cca.2023.117550
49. Yilmaz MB, Zorlu A, Tandogan I. Plasma CA-125 level is related to both sides of the heart: a retrospective analysis. *Int J Cardiol*. 2011;149(1):80-82. doi:10.1016/j.ijcard.2009.12.003
50. Assaf AY, Noujaim C, Mekhael M, et al. Early Remodeling of the Left Atrium Following Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Insights From DECAAFII. *JACC Clin Electrophysiol*. 2023;9(11):2253-2262. doi:10.1016/j.jacep.2023.07.025
51. Jahnke C, Fischer J, Gerds-Li JH, et al. Serial monitoring of reverse left-atrial remodeling after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: a magnetic resonance imaging study. *Int J Cardiol*. 2011;153(1):42-46. doi:10.1016/j.ijcard.2010.08.034
52. Hof IE, Velthuis BK, Chaldoupi SM, et al. Pulmonary vein antrum isolation leads to a significant decrease of left atrial size. *Europace*. 2011;13(3):371-375. doi:10.1093/europace/euq464
53. Müller H, Noble S, Keller PF, et al. Biatrtrial anatomical reverse remodelling after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: evidence from real-time three-dimensional echocardiography. *Europace*. 2008;10(9):1073-1078.
54. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-427. doi:10.1056/NEJMoa1707855

10 TÁRGYSZAVAK

- pitvarfibrilláció (*atrial fibrillation*)
- aritmia recidíva (*arrhythmia recurrence*)
- pulmonális véna izoláció (*pulmonary vein isolation*)
- pitvari miopátia (*atrial myopathy*)
- fibrózis markerek (*fibrosis markers*)
- CA-125
- Galektin-3 (*Galectin-3*)
- Kaszpáz-3 (*Caspase-3*)
- Katepszin L (*Cathepsin L*)
- bal pitvari átmérő (*atrial diameter*)

11 SAJÁT KÖZLEMÉNYEK GYŰJTEMÉNYE



**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/247/2026.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Szuromi Lilla
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10088526

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Szuromi, L.**, Hajas, O., Nagy-Baló, E., Forgács, I. N., Barta, J., Nagy, L. T., Fagyas, M., Tóth, A., Nagy, B. J., Kappelmayer, J., Csanádi, Z.: Serum levels of Caspase-3 decrease in patients with long-term arrhythmia suppression after PVI.
Res. Rep. Clin. Cardiol. 2026 (17), 1-12, 2026.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/RRCC.S598392>
IF: 0.5 (2024)
2. **Szuromi, L.**, Hajas, O., Nagy-Baló, E., Forgács, I. N., Nagy, L. T., Fagyas, M., Tóth, A., Nagy, B. J., Kappelmayer, J., Csanádi, Z.: Long-Term Changes in the Biomarkers of Left Atrial Fibrosis after Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation.
Rev. Cardiovasc. Med. 24 (6), 171, 2023.
DOI: <https://doi.org/10.31083/j.rcm2406171>
IF: 1.9

További közlemények

3. **Szuromi, L.**, Szegedi, A., Csanádi, Z., Homoródi, N.: Posztoperatív pitvarfibrilláció előfordulása és hatása a korai kardiológiai rehabilitációra.
Cardiol. Hung. 54 (1), 18-23, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2024.54.1.18>

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 2,4

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 2,4

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

Debrecen, 2026.06.02.



12 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném köszönetemet és hálámat kifejezni témavezetőmnek, **Csanádi Zoltán Professzor Úrnak**, aki szakértelmével és interdiszciplináris ismereteivel, valamint türelmével is hozzájárult az értekezésem elkészítéséhez. Valamint köszönöm, hogy időt és energiát nem kímélve segített a felmerülő kérdések megválaszolásában, a közleményeim és a dolgozatom szakmai színvonalának emelésében. Köszönöm az **Elektrofiziológiai Munkacsoport** valamennyi tagjának, hogy szakmai tanácsaikkal, segítségükkel, mindennapi támogatásukkal hozzájárultak a fejlődésemhez. Köszönöm a **Klinikai Fiziológiai Tanszék** és a **Laboratóriumi Medicina** jelenlegi és korábbi munkatársainak is, hogy segítettek elmélyülni az experimentális kardiológiában, segítettek a kutatásom megvalósításában. Köszönöm a statisztikusok segítségét eredményeim interpretálásában. Köszönöm a **Kardiológiai Klinika** munkatársainak mindazt a sok támogatást és bátorítást, amit az évek során kaptam. Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni a **szüleimnek** és a **barátaimnak** mindazt a sok szeretetet, türelmet és támogatást, amivel az utamon végig kísérték.

13 FÜGGELÉK

A vizsgálat megfelel a Helsinkai Nyilatkozat etikai irányelveinek, valamint az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI/12743/2018) által elfogadásra került.

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, valamint a Szívkatéterezés Fejlesztéséért Alapítvány finanszírozásában valósult meg.