

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Urbancsek Réka

**Szívelégtelenségben szenvedő betegek kardiovaszkuláris
autonóm regulációjának vizsgálata**

DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2023

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Szívelégtelenségben szenvedő betegek kardiovaszkuláris
autonóm regulációjának vizsgálata**

Dr. Urbancsek Réka

Témavezető: Prof. Dr. Rudas László



DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2023

Tartalomjegyzék

1. RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK	4
2. BEVEZETÉS	5
2.1. Szívelégtelenség	5
2.1.1. Szívelégtelenség epidemiológiája, terminológiája, háttérében álló lehetséges okok	5
2.1.2. A szívelégtelenség osztályozása, a csoportosítás lehetőségei	6
2.1.3. A szívelégtelenség gyógyszeres és eszközös terápiája	6
2.2. Az autonóm idegrendszer felépítése.....	7
2.2.1. Az autonóm idegrendszer központja	7
2.2.2. Paraszimpatikus idegrendszer	8
2.2.3. Szimpatikus idegrendszer	8
2.3. Autonóm kardiovasculáris szabályozás	9
2.3.1. Az artériás baroreflex	9
2.3.2. Kardiopulmonális reflex	10
2.3.3. Kardiális szimpatikus afferens reflex	11
2.3.4. Artériás kemoreflex.....	11
2.4. Az autonóm idegrendszer szívelégtelenségben	12
2.5. Autonóm vizsgálati módszerek.....	13
2.5.1. Az RRI (RR intervallumok) vizsgálata.....	13
2.5.2. A szimpatikus aktivitás vizsgálata	14
2.5.2.1. Az izom szimpatikus idegaktivitás mérés, azaz az MSNA (muscle sympathetic nerve activity) vizsgálatának rövid története.....	14
2.5.2.2. Az MSNA (muscle sympathetic nerve activity) vizsgálat kivitelezése	15
2.5.2.3. A regisztrátum értékelése, a szimpatikus aktivitás jellemző paraméterei	16
2.5.3. Az artériás baroreflex érzékenység.....	17
2.5.4. A lassú vezényelt légzés élettani hatásai és alkalmazása az autonóm vizsgálatokban	19
2.6. MSNA (muscle sympathetic nerve activity) szívelégtelenségben - nyitott kérdések.....	19
2.6.1. Az MSNA (muscle sympathetic nerve activity), illetve a szimpatikus baroreflex jellemzése a HFmrEF csoportban	19
2.6.2. Az etiológia és a szimpatikus aktivitás összefüggései a mérsékelt és súlyos kamrafunkció csökkenéssel járó szívelégtelen betegcsoportokban.....	20
2.6.3. A szimpatikus baroreflex meghatározás technikai kérdései egészséges alanyokban és szívelégtelen csoportokban	21
2.6.4. A kardiovagális baroreflex érzékenység meghatározás kérdései.....	21
3. CÉLKITŰZÉSEK	23

3.1.	Az izom szimpatikus idegaktivitás és annak baroreflex regulációja a mérsékelt kamrafunkció csökkenéssel rendelkező betegcsoportban	23
3.2.	Az alapbetegség és a szimpatikus aktiváció összefüggéseinek vizsgálata a mérsékelt és súlyos kamrafunkció csökkenéssel járó szívelégtelen betegcsoportokban	23
3.3.	A kardiovagális és szimpatikus baroreflex érzékenység vizsgálatának metodikája, technikai feltételei, a mérsékelt és súlyos kamrafunkció csökkenéssel járó szívelégtelen betegcsoportokban	23
4.	BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	25
4.1.	Betegek.....	25
4.2.	Az autonóm vizsgálat eszközei	26
4.3.	Az autonóm vizsgálatok kivitelezése	26
4.4.	Adatrögzítés és analízis	27
4.5.	Kiegészítő vizsgálatok	28
4.6.	Statisztikai analízis.....	29
4.	EREDMÉNYEK	29
4.1.	Szimpatikus aktivitás a mérsékelt és súlyos kamrafunkció csökkenéssel járó szívelégtelen betegcsoportokban	29
4.2.	Szimpatikus aktivitás vizsgált betegcsoportokban - az alapbetegség szerepe.....	36
4.3.	A baroreflex érzékenység meghatározhatósága szívelégtelenségben: a lassú vezényelt légzés szerepe.....	38
5.	MEGBESZÉLÉS	44
5.1.	Szimpatikus aktivitás a mérsékelt és súlyos kamrafunkció csökkenéssel járó szívelégtelen betegcsoportokban	44
5.2.	A szimpatikus aktivitás összefüggése az etiológiával a mérsékelt és súlyos kamrafunkció csökkenéssel járó szívelégtelen betegcsoportokban	46
5.3.	A szimpatikus baroreflex érzékenység meghatározásának metodikai kérdései, a vizsgálat korlátai szívelégtelenségben	47
5.4.	A heart rate variability paraméterek és a kardiovagális baroreflex érzékenységi indexek nyugalomban, spontán légzési frekvencia mellett.....	50
5.5.	A lassú vezényelt légzés szerepe a baroreflex érzékenységi indexek meghatározásában szívelégtelenségben	51
6.	ÖSSZEFOGLALÁS	54
7.	SUMMARY	56
8.	IRODALOMJEGYZÉK	58
9.	A PhD ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK	72
10.	TÁRGYSZAVAK	75
11.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	76
12.	KUTATÁST TÁMOGATÓ PROJEKTEK	77
13.	FÜGGELÉK	78

1. RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK

MRI – mágneses rezonancia képalkotás

HFrEF - súlyos bal kamra funkció csökkenéssel járó szívelégtelenség

HFmrEF - mérsékelt bal kamra funkció csökkenéssel járó szívelégtelenség

HFpEF – megtartott bal kamra funkció csökkenéssel járó szívelégtelenség

NYHA stádium – New York Heart Association funkcionális stádium beosztás

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

LVEF, EF - bal kamrai ejekciós frakció

RAS – renin-angiotenzin rendszer

ACE – angiotenzin konvertáló enzim

SGLT-2 – nátrium-glükóz kotranszporter

MRA – mineralokortikoid receptor antagonist

ARB – angiotenzin receptor blokkolók

MSNA (muscle sympathetic nerve activity) - izom szimpatikus idegaktivitás

SSNA – bőr szimpatikus idegrostjainak aktivitása

BRS – baroreflex érzékenység

BRS_{SYMP}incidencia – szimpatikus incidencia baroreflex érzékenység

HRV (heart rate variability) - pulzusszám variabilitás

RRI - RR intervallum

RR mean - RR intervallumok átlaga

RRSD – RR intervallumok standard deviációja

BMI - testömegindex

6MWD – 6 perces járás távolság

LVL – lassú vezényelt légzés

SL – spontán légzés

CVLM – caudalis ventrolateralis neuroncsoport

RVLM – rostralis ventrolateralis neuroncsoport

NTS – nucleus tractus solitarii-

OSA – obstruktív alvási apnoe

2. BEVEZETÉS

2.1. Szívelégtelenség

2.1.1. Szívelégtelenség epidemiológiája, terminológiája, háttérében álló lehetséges okok

A szívelégtelenség számos országban - így Magyarországon is - az egyik vezető halálok. A fejlett országokban a kardiovaszkuláris betegségek jobb ellátása ellenére is magas az incidenciája, melynek oka az öregedő társadalomban keresendő. Becslések szerint napjainkban több mint 64 millió ember szenved a Földön szívelégtelenségben. A prevalencia friss adatok szerint 8.5 eset/1000 lakos, s ezek több mint fele súlyos betegnek tekinthető [1]. A betegség költségeit 346 milliárd US \$ körülire becsülik [1].

A szívelégtelenség különböző mechanizmusokkal kialakuló kórképeket magába foglaló szindróma, melybe a hasonló klinikai megjelenés és a párhuzamos irányú, hasonló mechanizmusokon alapuló betegség-progresszió alapján soroljuk a pácienseket [2-4]. Korábban a klinikai prezentáció, azaz a panaszok és a tünetek alapján kerültek a betegek ebbe a diagnosztikus csoportba; napjainkban döntő szerepe van a képalkotó-, (pl. echokardiográfia, MRI) és laboratóriumi (pl. NT-proBNP) vizsgálatoknak is.

A szívelégtelenség kialakulásának számos oka lehet. Háttérben leggyakrabban iszkémiás szívbetegség, magas vérnyomás betegség, szívbillentyű-betegségek, ritmuszavarok, különböző kardiomiopátiák és kongenitális szívbetegségek állnak. Számos más patofiziológiai tényező/ módosító faktor is hozzájárulhat a szívelégtelenség manifesztálódásához, mint például az anyagcsere betegségek (diabétesz), infekciók (virális, bakteriális), egyes gyógyszerek, továbbá kemo- és radioterápia okozta ártalmak.

2.1.2. A szívelégtelenség osztályozása, a csoportosítás lehetőségei

A heterogén összetételű szívelégtelenség szindrómát számos jellegzetesség szerint osztályozhatjuk. A jól ismert, leegyszerűsített etiológiai felosztást iszkémiás és nem-iszkémiás eredetű csoportokra napjainkban az is indokolja, hogy az így létrehozott alcsoportokban a kórkép jellegzetességeiben és zajlásában klinikailag jelentős különbségek igazolhatók. [5].

A klinikum számára fontos a betegek funkcionális állapota szerinti beosztása, például a New York Heart Association (NYHA) által megalkotott osztályozás alapján. A szívelégtelenség súlyos kamrafunkció és kontraktilitás csökkenéssel járó típusát (HFrEF – *heart failure with reduced ejection fraction*; LVEF \leq 40%) évtizedek óta vizsgálják, emellett egyre nagyobb figyelmet fordítunk a megtartott a bal kamrai ejekciós frakcióval járó formára (HFpEF – *heart failure with preserved ejection fraction*; LVEF \geq 50 %). Az Európai Kardiológiai Társaság 2016-ban a szívelégtelenség kezelésére és diagnosztikájára vonatkozó új irányelvet fogalmazott meg. Megalkotásra került a mérsékelt kamrafunkció csökkenéssel járó (HFmrEF– *heart failure with mid-range ejection fraction*; 2021-es ESC guideline-ban: *heart failure with mildly reduced ejection fraction*; LVEF 41 % - 49 %) szívelégtelen betegcsoport [2-4]. A HFmrEF egy jelentős alcsoport, mely a szívelégtelenségben szenvedő betegek csaknem egyötödét foglalja magában; epidemiológiája, etiológiája, jellemzői, kezelése és hosszú távú kimenetele jelenleg intenzív kutatások tárgyát képezi [5-9].

2.1.3. A szívelégtelenség gyógyszeres és eszközös terápiája

A szívelégtelenség heterogén csoportjaiban az az egyik összekötő láncszem, hogy a betegség progressziója szorosan összefügg a túlzott és elhúzódó neurohumorális válaszokkal, a fokozott szimpatikus és RAS aktivációval. Nem véletlen, hogy történelmileg az elsőként megjelenő hatásos gyógyszereink (béta blokkolók, ACE gátlók, angiotenzin receptor blokkolók és mineralkortikoid receptor antagonisták) ezen aktiválódás különböző pontjaira irányultak.

Hozzájuk társult napjainkban a neprilizin inhibitor sacubitril, illetve a nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátló gyógyszerek, melyeknek már nem a neurohumorális aktiválódás a támadáspontja. A felsorolt gyógyszereket időrendben elsőként a csökkent kamrafunkciójú betegeknél használták, s hatásosságukat, - mely a HFrEF csoportban tapasztaltaktól olykor eltérő lehet-, csak később vizsgálták a megtartott kamrafunkciójú betegekben.

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

2.2. Az autonóm idegrendszer felépítése

A szimpatikus és paraszimpatikus idegrendszer az enterális idegrendszerrel együtt alkotják az autonóm idegrendszert, mely a homeosztázis fenntartásáért és a környezeti változásokhoz való gyors alkalmazkodásért felel.

2.2.1. Az autonóm idegrendszer központja

A nyúltvelői formatio reticularis caudalis (CVLM) -, és a rostralis ventrolateralis (RVLM) neuroncsoportjai és a bennük található agytörzsi magok az autonóm idegrendszer központjai. A RVLM ingerlése esetén a szimpatikus efferens rostok (vazokonstriktor-, és szívhez menő rostok) közvetítő szerepének köszönhetően emelkedik az artériás vérnyomás, a szívfrekvencia, és a szívösszehúzódások ereje is fokozódik (presszor válasz). Ennek a neuroncsoportnak a saját aktivitásán keresztül a szimpatikus alaptónus létrehozásában is szerepe van (ez az úgynevezett ritmusgeneráló tulajdonság). A CVLM ingerlése az artériás vérnyomás és a pulzusszám csökkenését okozza. A CVLM közvetlenül képes gátolni a RVLM neuroncsoportot és a gerincvelői szimpatikus preganglionáris neuronokat is. Az autonóm idegrendszer paraszimpatikus és szimpatikus tagozatára is jellemző, hogy a preganglionáris

neuronok axonjai velőhüvelyes B típusú, a posztganglionáris neuronok axonjai pedig velőtlen C típusú rostok. [10-11]

2.2.2. Paraszimpatikus idegrendszer

A paraszimpatikus, vagy más néven craniosacralis idegrendszer hosszú axonnal rendelkező preganglionáris neuronjai az agytörzsben (III., VII., IX., X. agyidegek efferens rostjainak eredési helye) és a sacralis gerincvelőben (S₂, S₃, S₄ szegmentumok) helyezkednek el. A posztganglionáris neuronok sejttestjei a célszervekhez közel elhelyezkedő ganglionokban találhatóak, axonjuk rövid. A paraszimpatikus posztganglionáris neuronok legfőbb neurotranszmittere az acetilkolin.

2.2.3. Szimpatikus idegrendszer

A szimpatikus idegrendszer preganglionáris neuronjainak sejttestjei a thoracalis (Th₁₋₁₂) és lumbalis gerincvelői szakaszon (főleg L₁₋₂) helyezkednek el (az oldalsó szarvban, a szürkeállományban, columna intermediolateralisban). A preganglionáris neuronok axonjai rövidek; aktivitásuk a funiculus dorsolateralison keresztül az agytörzsből leszálló premotor neuronok ill. a gerincvelői interneuronok által közvetített információktól függ. A preganglionáris neuronok axonjai kolinerg, mielinizált rostok, vezetési sebességük 15 m/s; az elülső gyökön keresztül hagyják el a gerincvelőt, ezt követően nervus spinalis ramus ventralisában haladva, majd onnan leválva, a ramus communicans albuson keresztül jutnak el a pre-, vagy paravertebralis dúcokba. Itt szinapszist képeznek a posztganglionáris neuronok sejttestjeivel. A posztganglionáris neuronok axonjai a ramus communicans griseuson keresztül jutnak vissza nervus spinalis ramus ventralisába. A posztganglionáris rostok hosszúak (a vizsgálatok számára könnyebben hozzáférhetőek), demielinizáltak; vezetési sebességük 0,5-1 m/s. A szimpatikus posztganglionáris neuronok legfőbb neurotranszmittere a noradrenalin. A

noradrenalin α_1 és α_2 receptoron keresztül vazokonstriktiót, míg β_2 receptoron hatva vasodilatációt hoz létre. Léteznek preganglionáris α_2 receptorok is, melyeknek lényegében negatív feed back szerepe van: csökkenteni tudják a preszinaptikusan felszabaduló noradrenalin mennyiségét. [11]

2.3. Autonóm kardiovasculáris szabályozás

2.3.1. Az artériás baroreflex

A vérnyomás rövid távon történő szabályozásának kulcsa az artériás baroreflex működése. Fiziológiás körülmények során az aorta ívben és a sinus és caroticusban elhelyezkedő magas nyomású baroreceptorok ingere az érfaldeformáció-, amit az éren belüli nyomás változása generál [10,12,13]. A receptorokból kiinduló afferens axonok a nervus vagushoz és a nervus glossopharyngeushoz csatlakozva érik el az agytörzset. Az afferensek az agytörzsben található nucleus tractus solitarii-hoz (NTS) futnak be. Innen serkentő (neurotranszmitter: glutamát) impulzusok mennek a CVLM-hoz. A CVLM-ből viszont már gátló rostok mennek a RVLM-hoz, és premotor neuronokhoz is, melyek a RVLM-ből a gerincvelőben található szimpatikus preganglionáris neuronok sejttestjeihez szállítanak információt. [11, 14] A rendszer működése egy szív ciklus során is nyomon követhető. Míg szisztole alatt az érfal-deformáció nő, a baroreceptorok felől érkező afferens ingerület a szimpatikus kiáramlás csökkenéséhez vezet, diasztolében a „receptorok csendje” a szimpatikus preganglionáris gátlás szüneteléséhez, a szimpatikus kiáramlás növekedéséhez vezet. Pulzatis keringésünk így szükségszerűen egyfajta ciklicitást visz a szimpatikus aktivitásba. A paraszimpatikus kiáramlás szabályozása közvetlenebb, a NTS-ből serkentő ingerületek mennek a nervus vagus nucleus dorsalisához és a nucleus ambiguushoz, növelve a vágusz aktivitását. [14, 15]

2.3.2. Kardiopulmonális reflex

Míg az artériás baroreflex a rövid távú vérnyomás szabályozásban, addig a kardiopulmonális reflex a vérnyomás hosszú távú szabályozásában játszik fontos szerepet. Kardiopulmonális receptorok helyezkednek el a vena cava superior, a vena cava inferior és a vena pulmonalisok pitvarba történő beszájadásánál illetve a nagyobb tüdőartéria ágakban (a reflex működéséhez számos, szívben és tüdőben található egyéb receptor altípus járul hozzá). A receptorok kémiai és mechanikai ingerekre reagálnak [14]. A receptorok azon részét, amelyek a nagyobb mértékű volumen ingadozások aktiválják, a nervus vagus nem mielinizált C típusú rostjai innerválják; az alacsony volumen ingadozásokra reagáló receptorokat pedig a vágusz A típusú mielinizált rostjai idegzik be. A kardiopulmonális reflex létrehozásában az artériás baroreflexben is részt vevő idegpályák és központok vesznek részt [10, 14, 15]. A pulmonalis artériákban található baroreceptorok is A típusú vagus rostok által innerváltak. Afferenseik vena cava okklúzió vagy vénás infúziók adásakor aktiválódnak, reflexes vazokonstriktiót és fokozott légzési munkát eredményezve [14].

A C típusú nem mielinizált afferensek által beidegzett receptorok egyik reflexe a pitvari mechanoreceptorokból indul ki; ezek a megnövekedett pitvari volumenre reagálva bradikardiát és vazodilatációt váltanak ki. A bal kamrában és a koszorúerekben is hasonló afferentációval rendelkező mechanoreceptorok találhatóak, melyek a megnövekedett diasztolés nyomás és afterload esetén vazodilatációt okoznak. A kamrákban található receptorok endogén mediátorokkal történő stimulációja (kálium-klorid, bradikinin, prosztaglandin, prosztaciklin, hisztamin, szerotonin, reaktív oxigén gyökök) a Bezold-Jarisch reflexet indítja el, melynek aktiválódása erős szimpatinhibíciót, bradikardiát, kiterjedt perifériás vazodilatációt és hipotenziót okoz. A tüdőödéma esetén aktiválódó juxtapulmonális kapilláris receptorokból (J-receptorok) induló reflex is hasonló változásokat eredményez [14].

2.3.3. Kardiális szimpatikus afferens reflex

A reflexben részt vevő receptorok (nociceptorok) a kamrák epikardiumában helyezkednek el. A reflex idegpályájának lefutása még nem teljesen tisztázott, de egyre elfogadottabb az az elmélet, hogy az afferens szimpatikus rostok a C₈-Th₉ (főleg a Th₂-Th₆) gerincvelő segmentumok hátsó gyökerébe futnak be. Innen serkentő ingerületek haladnak a hypothalamus nucleus paraventricularisához, a NTS-hoz és a RVLM-hoz. A perifériáról érkező információkat a központok feldolgozzák és ennek eredménye a szimpatikus afferens rostok aktivitásának fokozódás lesz [14].

2.3.4. Artériás kemoreflex

Az artériás kemoreflex elsődlegesen a légzésszabályozásban játszik fontos szerepet, de az artériás középnyomás szabályozásában is részt vesz agytörzsi moduláló mechanizmusok révén. A perifériás chemoreceptorok a glomus caroticumban és aorticumban helyezkednek el és fiziológias ingerük a hypoxia. Afferens rostjaik a nervus vagushoz csatlakozva érik el az agytörzset, a jel az NTS-en és serkentő glutamáterg neuronokon keresztül az RVLM-ba jut. Ennek az egyik következménye a hiperventilláció lesz, melynek hatására a vér parciális oxigén és szén-dioxid nyomása optimalizálódik; vazokonstriktió és bradikardia is létrejön, melyek csökkentik a szövetek oxigén felhasználását; az oxigén szaturáció normalizálódik és a létfontosságú szervek perfúziója is fennmarad. A kezdeti bradikardiát rendszerint tachycardia követi, mert a hiperventilláció gátolja az afferens vagus rostokat (a vagus neuronok belégzéskor gátlódnak, ezért belégzésben tachycardia lép fel, míg kilégzéskor bradycardia jelentkezik). [12, 14]. A centrális kemoreceptorok az agytörzsben a retrotrapezoid magban, és a parafacialis respiratorikus neuroncsoportban foglalnak helyet; hypercapniára és respiratorikus acidózisra reagálnak. Ennek következtében serkentő ingerület indul az RVLM-ba, a pre-Böttinger

komplexhez (amely a légzési ritmus generálásáért felelős) és a rostroventralis respirációs neuronokhoz is.

2.4. Az autonóm idegrendszer szívelégtelenségben

A szívelégtelenség egy hyperadrenerg állapot, melyet kóros szimpatikus aktivitásnövekedés, illetve csökkent paraszimpatikus aktivitás jellemez [15-19]. A folyamat hátterében összetett mechanizmusok állnak. A baroreceptív artéria szakaszok tágulékonysága az érfal remodelláció következtében beszűkül, ezzel lecsökken a szisztolés tágulással járó szimpatoinhibíció mértéke. Az alacsony nyomású baroreceptorokból, így a vena pulmonalisok receptoraiból kiváltható szimpatoinhibítoros reflex válasz ugyancsak lecsökken [20], illetve paradox szimpatikus aktivációról is beszámoltak [21]. A fizikai terhelés során kórosan aktiválódó ergoreflexek [22, 23] és metaboreflexek [24] szívelégtelenségben fokozott szimpatikus aktivitásnövekedést indukálnak. A kórképben gyakran előforduló abszolút és relatív iszkémia során a szívizomzatban termelődő endogén humoralis faktorok (bradikinin, adenzin) [25] az epikardiális szimpatikus afferenseket ingerlik, így fokozódik a kardiális szimpatikus afferens reflex működése; nemcsak a szív felé, hanem az artériák és vesék felé irányuló szimpatikus áramlás is fokozódni fog [12, 26, 27].

A szívelégtelenségre jellemző szimpatikus túlsúly kialakulásában döntő szerepet játszanak a fokozott kemoreflexek [26]. A csökkent perctérfogat, a csökkent szöveti perfúzió és az oxidatív stressz folyamatosan stimulálja a perifériás kemoreceptorokat (csökkent pO_2 , emelkedett pCO_2 miatt) [12, 19, 28]. Despas és mtsai. azt találták, hogy szívelégtelenségben a hipoxiával aktivált fokozott kemoreflex hatást az artériás baroreflex szenzitivitás csökkenése kíséri [29]. A légzéssel összefüggő szimpatikus aktivitásgátlás súlyos szívelégtelenségben ugyancsak csökkenhet [30]. A szívelégtelenség mellett jelen lévő társbetegségek (például obezitás, hipertónia, veseelégtelenség) önmagukban is képesek fokozni a szimpatikus

aktivitást. Az OSA, mint a szívelégtelenség gyakori társbetegsége további oxidatív stresszt okoz a szervezet számára. Ezek a folyamatok a szimpatikus aktivitás [26, 31-33] és a légzésszám emelkedését fogják eredményezni; ez utóbbiról ismert, hogy a szívelégtelenség kimenetelének független prognosztikai markere [12,19].

2.5. Autonóm vizsgálati módszerek

2.5.1. Az RRI (RR intervallumok) vizsgálata

Az RR intervallumok változásait vizsgálhatjuk önmagukban, **pulzusszám variabilitásként**, (**heart rate variability = HRV**), illetve az egyidejűleg zajló vérnyomásváltozások összefüggésében (baroreflex válaszként) [34]. Az időben egymást követő RRI változásokat az „**idő tartománybeli**” **HRV paraméterekkel** jellemezzük. Ezek a paraméterek szívelégtelenségben jól ismert módon beszűkültek. Jelen vizsgálatainkban csak az RRI átlag és standard deviáció értékeit dokumentáltuk:

- RR intervallumok átlaga (**RR mean**): $\Sigma \text{RR-intervallum}/n$
- RR intervallumok standard deviációja (**SDRR**): $\sqrt{\Sigma(X-X)^2/(n-1)}$

A további HRV paraméterekre itt csak utalunk. [35, 36].

A pulzus (és a vérnyomás) időben zajló változásait tekinthetjük egyfajta összetett hullámzásnak is. Az összetett hullámzást matematikai módszerekkel komponens hullámokra bonthatjuk, s azokat frekvenciájukkal, illetve amplitúdójukkal/teljesítményükkel jellemezhetjük. Ez a „**frekvencia tartománybeli**” **HRV analízis**. Az így kapott teljesítmény spektrumot (TP: total power) közmegegyezés szerint „high frequency” (HF: 0.15-0.5 Hz), azaz magas, és „low frequency” (LF: 0.05-0.15 Hz) azaz alacsony tartományokra osztjuk. Mivel jelen vizsgálatainkban e paramétereket nem tanulmányoztuk, a hullámok genezisére és értelmezésére itt csak utalunk [37-39].

A HRV vizsgálata a hosszú EKG felvételek, a Holter monitorozás terjedésével vált mindennapossá. Ugyanakkor vizsgálatok bizonyítják, hogy a paraméterek rövid távú, néhány percet magába foglaló felvételek alapján is jól értelmezhetőek [40].

2.5.2. A szimpatikus aktivitás vizsgálata

A szimpatikus aktivitást jelző keringő adrenalin és noradrenalin szinteket korábban szívelégtelenségben szenvedő betegeknél vizsgálták, s azt találták, hogy összefüggésben állnak a betegség kedvezőtlen kimenetelével [41]. A vérszinteket ugyanakkor nem csak a noradrenalin felszabadulás, hanem a visszavétel, a reuptake is befolyásolja. Pontosabb képet kaphatunk, ha a sinus coronariusban az izotóppal jelzett noradrenalin szint változásaiból ítéljük meg a szív felé irányuló szimpatikus aktivitást, ez a noradrenalin spillover technika. Kaye és mts. -ai megállapították, hogy a fokozott cardialis noradrenalin spillover magasabb mortalitást prognosztizál [42]. A bonyolult spillover módszer azonban a mindennapi klinika gyakorlatban nem alkalmazható. A rövid távú szimpatikus aktivitásváltozás, illetve a reflex válaszok megfigyelését kizárólag a szimpatikus izom idegaktivitás (Muscle Sympathetic Nerve Activity = MSNA) vizsgálata teszi lehetővé, melyet, - mint a kutatásainkban alkalmazott legfontosabb technikát, az alábbiakban részletesen ismertetek.

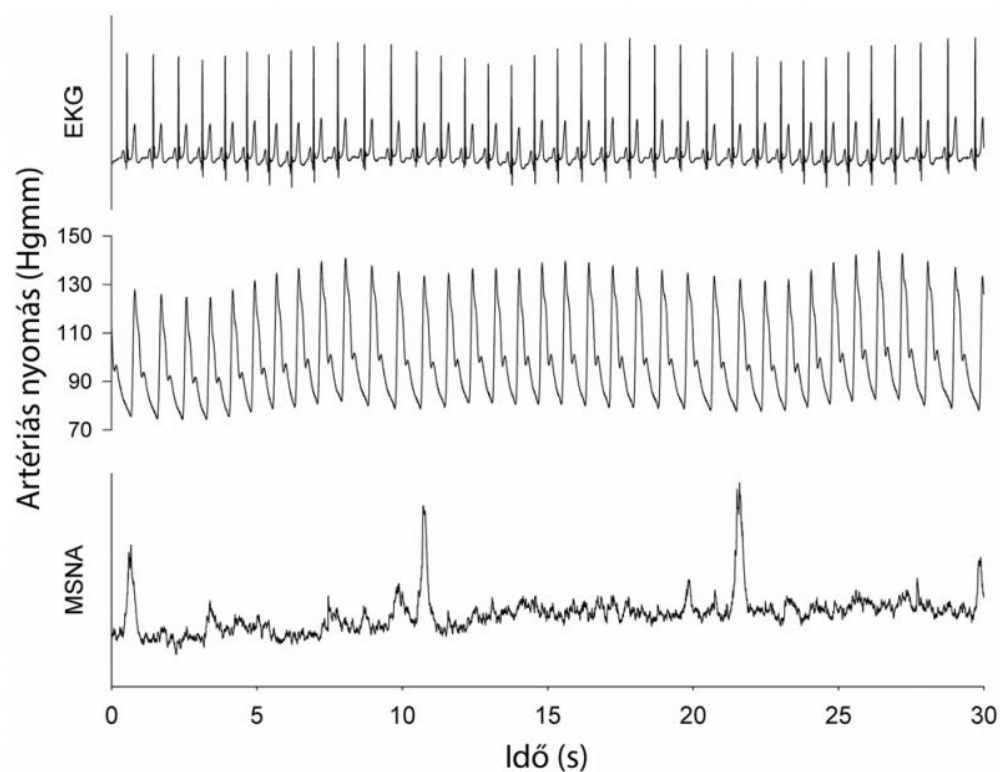
2.5.2.1. Az izom szimpatikus idegaktivitás mérés, azaz az MSNA (muscle sympathetic nerve activity) vizsgálatának rövid története

Az MSNA ma is használatos technikáját Svédországban az Uppsalai Egyetemi Kórház Neurofiziológiai Részlegén fejlesztette ki két kutató, Karl-Erik Hagbarth és Åke Vallbo. 1965-ben kezdték kísérleteiket saját nervus ulnaris és nervus medianus idegeik vizsgálatával [43-45]. A mikroelektroddal megszúrt idegekben motoneuron-, szenzoros afferens rostok és efferens szimpatikus rostok futnak [46]. A vizsgálat során ~ 1 Hz frekvenciával jelentkező jeleket

észleltek, melyekről kiderült, hogy a szimpatikus idegrendszer posztganglionáris vazomotoros, efferens rostjainak összegzett aktivitását, (a „burst” -öket) jelzik [43]. Gunnar Wallinnal 1981-ben dokumentálták, hogy a vénás noradrenalin szint és az MSNA között egészséges alanyokban szoros korreláció mutatható ki [47, 48]. A mikroneurográfia gyakorlatában a volfrámötvözetű, epoxigyanta szigeteléssel ellátott mikroelektróda alkalmazása terjedt el. A jelfeldolgozáshoz szükséges eszközpark előerősítőből (50-10 000-szeres jelerősítés), frekvenciaszűrőből (legtöbbször a 700-2000 Hz közti szűrést alkalmazzák), jelintegrátorból és elektromos leválasztóból áll [43, 49].

2.5.2.2. Az MSNA (muscle sympathetic nerve activity) vizsgálat kivitelezése

A vizsgálatot leggyakrabban a nervus peroneus superficialis punkciójával végezzük. Első lépésként az ideg lokalizációja történik meg, tompa fejű stimulátor segítségével a bőrön keresztül leadott kis áramerősségű ingerléssel (stimuláció: 20-80 V, 1 ms-ig) [43, 46, 49, 50]. A megfelelő pozíciót a hallux/lábfej dorsalflexiója és lateralis elfordulása jelzi. Kijelölhető az a pont is, ahol a legkisebb feszültséggel ingerelve is jelentkezik a válasz. Ezen a helyen kerül beszúrásra a 3-5 mikrométer átmérőjű ingerlő elektróda ill. pár centiméter távolságra egy szigeteléssel el nem látott referenciaelektróda. Ezt követően a mikrotűn keresztül kis feszültséggel (3-5 V) újra indítjuk a stimulációt. A megfelelő pozíciót a már korábban leírt válasz jelzi. Ha a dorsalflexio kis feszültség mellett is jelentkezik (1-2 V), akkor a stimulációt kikapcsoljuk és így regisztrálhatóvá válik a szimpatikus aktivitás. [48-50].



1. ábra: Egy egészséges önkéntes EKG, vérnyomás és izom szimpatikus idegaktivitás (MSNA) regisztrátuma (alacsony szimpatikus aktivitás látható)

2.5.2.3. A regisztrátum értékelése, a szimpatikus aktivitás jellemző paramétere

Az MSNA a perifériás vazomotoros szimpatikus aktivitást jelzi. Az vizsgálat során a szimpatikus axonok aktivitásának összegzett jelét, a burstnek nevezett burkológörbe csúcsot regisztráljuk (1. ábra). Ezek a felvételen jellegzetesen pozitív irányú kilengésként jelennek meg. A regisztrátum elemzéséhez szükséges, hogy az alapvonal ne vándoroljon, illetve, hogy a jel-alapzaj amplitúdó arány 3:1, vagy ennél nagyobb legyen. A burst-ök jelentkezése a szoros baroreflex kontroll jeleként erősen vérnyomás-, ezáltal pulzusfüggő [48-50].

A szimpatikus rostok vezetési sebessége ~ 1 m/s. Ebből következik, hogy a burst-ök megjelenésének ideje függ a testhossztól is. Az R hullám és a burst jelentkezése között eltelt idő, a nervus peroneus ideg esetében irodalmi adatok alapján 1,4 s körül van [51, 52].

Az izomaktivitását jelző kis amplitúdójú, nagy frekvenciájú motoros zajt, illetve a bőr szimpatikus rostjainak aktivitást (SSNA) is tartalmazó felvételek analízisre nem alkalmasak. Az MSNA jellemezhető a *burst frekvenciával*, mely a percenként jelentkező burst-ök számát jelenti. Mivel a burst-ök megjelenése erősen kötődik a szív ciklushoz, így a pulzusszám is befolyásolhatja számukat. Emiatt egy normalizált értéket is meghatározunk; a *burst incidenciát*, mely a 100 szív ciklus alatt jelentkező burst-ök számát jelenti. [11].

Egy szív ciklus alatt egy-egy szimpatikus posztganglionáris roston növekedhet a kisülések száma, ill. olyan más rostok is bekapcsolódhatnak a válasz kialakításába, amelyek korábban nem vettek részt benne („recruitment”). Ez meghatározhatja burst-ök jelentkezését, azok amplitúdóját, ill. a görbe alatti területet is. A görbe alatti terület meghatározásához felvételünk legnagyobb amplitúdójú burst-jét 100 „tetszőleges egységnyinek” (AU=arbitrary unit) tekintő normalizációt végzünk. [48].

2.5.3. Az artériás baroreflex érzékenység

Az artériás baroreflex válaszok mindkét autonóm tagozat működésében tükröződnek. Az érfal deformációt közvetlenül mérni nehéz, ezért triggerként a vérnyomás változást szoktuk értelmezni. A válasz mérhető a célszerv (például szinuszcsomó) működésben, vagy a válaszokat a célszerv felé közvetítő idegi aktivitásban. A kardiovagálisnak is nevezett paraszimpatikus válaszok (RRI változások) a szisztolés vérnyomás változásával, a szimpatikus válaszok (MSNA változások) pedig a diasztolés nyomás változásával mutatják a legszorosabb összefüggést. A baroreflex vizsgálatok alapulhatnak spontán vérnyomás fluktuációkon, illetve vazoaktív gyógyszerrel kiváltott vérnyomásingadozásokon [53-56].

A különböző módon mért kardiovagális-, vagy szimpatikus BRS értékek általában közeli összefüggést mutatnak, de egymással nem behelyettesíthetőek [55, 57].

A szisztolés vérnyomás és az RR Intervallumok változása közötti összefüggés egy szigmoid görbével jellemezhető, a középső, lineáris szakaszán határozzuk meg az emelkedő ill. csökkenő szisztolés vérnyomás értékek és az azokat követő és RRI-k közötti lineáris regresszió meredekségét. Ez a meredekség a *kardiovagális baroreflex érzékenység* kvantitatív értékét adja meg, melyet ms/Hgmm dimenzióban fejezünk ki [46]. A saját kutatásaink során alkalmazott kardiovagális BRS meghatározási módszer alapját a minimum 3 emelkedő vagy csökkenő szisztolés vérnyomás értékekből és az ezeket követő rövidülő vagy nyúló RR intervallumokból álló spontán szekvenciák képezik. Feltétel a szekvenciák meghatározása során a minimum 1 Hgmm-es nyomás és 5 ms-s RRI változás erős korrelációs koefficiens mellett ($\geq 0,8$). 5 növekvő (up-BRS index: növekvő szekvenciák átlagos BRS értéke) ill. 5 csökkenő (down BRS index: csökkenő szekvenciák átlagos BRS értéke) szekvencia átlaga megfelel a spontán BRS értékének [56, 58, 59]. Ugyancsak spontán fluktuációkon alapuló kardiovagális index a vérnyomás-RR intervallum teljesítmény spektrumok összefüggése, az ún. spektrális BRS. Ezt az RR intervallum és a szisztolés nyomás spektrális összetevői közötti hányados négyzetgyökeként definiálunk. Az LF tartományban mérve kapjuk az LF-alfa indexet. A két jel közötti elvárt, hogy a koherenciaérték nagyobb legyen, mint 0,5. [36, 38].

A *szimpatikus baroreflex érzékenység* azt fejezi ki, hogy egységnyi diasztolés nyomásváltozás hatására milyen mértékű szimpatikus burst nagyságbeli-, illetve incidencia változás alakul ki [52]. Mivel nem minden szív ciklus esetén jelentkeznek szimpatikus burst-ök, emiatt a szimpatikus BRS meghatározása során a regisztrált diasztolés nyomásértékeket 3 Hgmm-es sávokba rendezzük, majd az egyes sávokhoz tartozó burst-ök nagyságát valamennyi ciklus figyelembevételével átlagoljuk. A diasztolés nyomás/burst-nagyság összefüggés adhatja meg a szimpatikus BRS-t; mértékegysége AU/Hgmm. Egy másik lehetőség a diasztolés nyomás-MSNA burst incidencia összefüggés meghatározására. Az összefüggés ábrázolásának

lineáris szakaszán a regressziós egyenes meredeksége a szimpatikus „incidencia BRS” ($BRS_{SYMP-incidencia}$); melynek mértékegysége a burst/100 szívciklus/Hgmm [60- 63].

2.5.4. A lassú vezényelt légzés élettani hatásai és alkalmazása az autonóm vizsgálatokban

Az úgynevezett autonóm reflex tesztek hagyományosan valamilyen standardizált stimulusra, (például Valsalva manőver, aktív felegyenesedés, stb) adott pulzusszám-változásokat vizsgálták, elsősorban diabetesben. Ezek közül a 6/perc frekvenciájú LVL talán a leginformatívabb [64, 65]. A pulzusszám válaszokat, mint fentebb jeleztük, összetett mechanizmusok váltják ki, a választ magát pedig 0.1 Hz frekvenciánál, (6/perc) a szinusz csomó felé már nem csak a paraszimpatikus, hanem a szimpatikus idegrendszer is közvetítheti. Ugyancsak fontos a LVL szimpatikus vazomotor aktivitásra gyakorolt hatása. A legalacsonyabb szimpatikus aktivitás a belégzés végén és a kilégzés elején mérhető („feszülő tüdő”), a magasabb MSNA paraméterek pedig a kilégzés végén és a belégzés elején („kis volumenű tüdő”) regisztrálhatók. A belégzés alatt jelentkező szimpatoinhibíciót inspiratórikus gátlásnak nevezzük, létrejöttében fontos szerepe van a tüdő feszülésreceptorainak. A jelenség, melyet Eckberg „légzési kapuzásnak” nevezett, egészséges alanyokban, és változó mértékben különböző kórállapotokban is megfigyelhető [66- 70].

2.6. MSNA (muscle sympathetic nerve activity) szívelégtelenségben - nyitott kérdések

2.6.1. Az MSNA (muscle sympathetic nerve activity), illetve a szimpatikus

baroreflex jellemzése a HFmrEF csoportban

Régóta ismert, hogy szívelégtelenségben a szimpatikus aktiváció kórosan emelkedett, s az élettani gátló hatások, mint a vérnyomásemelkedés, vagy a belégzés, alig érvényesülnek. A megfigyeléseket támogató bizonyítékokat azonban zömmel a legsúlyosabb állapotú, HFrEF betegekben gyűjtötték. Ugyanebben a csoportban az MSNA kóros baroreflex kontrollját is

igazolták [17-19, 27, 71, 72, 73]. Fontos megemlíteni, hogy a baroreflex kontroll nem elvész, hanem csökken; így a pulzatilis vérnyomással összefüggő, szív ciklusokhoz kapcsolódó burst aktivitás még súlyos szívelégtelenségben is megmarad. Súlyos szívelégtelenségben igazolták azt is, hogy a kóros MSNA a mortalitás prediktora [74]. Újabban vannak adataink arra, hogy a HFpEF csoportban is detektálható fokozott MSNA [75-77]. Az első közleményt mely a HFmrEF csoportot vizsgálta Seravale és mts. -ai 2019-ben publikálták [77]. E közleményben HFrEF, HFmrEF és HFpEF szívelégtelen betegek MSNA eredményeit hasonlították össze egészséges alanyok eredményeivel. Azt találták, hogy a szívelégtelenség súlyosbodásával a szimpatikus aktivitás fokozatos, és a betegcsoportokat egymáshoz viszonyítva szignifikáns növekedése figyelhető meg. Hasonló tendenciát figyeltek meg a szimpatikus BRS-t illetően [77]. Mindezek ellenére, a HFmrEF betegcsoportról autonóm reguláció és szimpatikus aktivitás tekintetében még korántsem áll rendelkezésünkre elegendő információ.

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

A szívelégtelenség háttérében álló alapbetegség szimpatikus aktivitásra gyakorolt hatása vitatott. Egyes munkacsoportok az ischaemiás eredetű szívelégtelen betegeknél magasabb szimpatikus aktivációt észleltek [78], más munkacsoportok azonban nem találtak hasonló eltérést [79]. A HFrEF és HFmrEF betegcsoportok közös vonása az ischaemiás eredet magas előfordulása [5]. Mindezek alapján az etiológia a HFmrEF csoportban is fontos szerepet játszhat, tisztázásra szorul.

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

Szemben a burst területet is magukba foglaló módszerekkel, a burst incidencián alapuló BRS érték, a $BRS_{\text{SYMP-incidencia}}$ egészséges alanyokban magas arányban meghatározható. [80, 81]. Holwerda és mts. -ai által nemrég közölt tanulmányban rámutattak arra, hogy a spontán szimpatikus BRS meghatározás módszertana nem egységesített. Véleményük szerint a szimpatikus BRS számításakor a burst incidencia és diasztolés nyomás közötti összefüggésére vonatkozó korrelációs koefficiens elfogadható értékét az eddig alkalmazott $r \geq 0,5$ -ről $r \geq 0,7$ -re szükséges emelni. Mivel ajánlásuk egészséges alanyok eredményei alapján született meg, hangsúlyozták, hogy további validációs vizsgálatok elvégzése szükséges az egyes betegcsoportok kapcsán [82]. Szívelégtelenségben a $BRS_{\text{SYMP-incidencia}}$ meghatározhatóságát nem vizsgálták alaposan. Korábbi saját vizsgálatunkban, szívelégtelenségben szenvedő betegekben azt találtuk, hogy a $r \geq 0,5$ korreláció koefficiens határ alkalmazásával a $BRS_{\text{SYMP-incidencia}}$ mindössze a páciensek felében volt meghatározható [83], elképzelhető, hogy a meghatározhatósági arány a „szigorúbb” $r \geq 0,7$ korrelációs koefficiens érték alkalmazása mellett még ennél is szerényebb szívelégtelen betegek körében.

A szimpatikus BRS meghatározásának egységesítése kapcsán további akadályt jelent a szívelégtelenségben gyakran előforduló gyors, felületes vagy periodikus légzés [84, 85]. A légzés erős befolyással bír az autonóm aktivitásra, így a szimpatikus BRS meghatározására vonatkozó módszer standardizációja során érdemes lehet 6/min lassú vezényelt légzést alkalmazni [86].

2.6.4. A kardiovagális baroreflex érzékenység meghatározás kérdései

A kardiovagális BRS rendellenességei szívelégtelenségben bőségesen dokumentáltak [16, 87-91]. Az is ismert, hogy a BRS értékek e betegcsoportban a gyenge korrelációk miatt gyakran

meghatározhatatlanok. Tisztázandó kérdés lehet, hogy az LVL miként befolyásolja a BRS értékek elérhetőségét és nagyságát szívelégtelenségben. Úgy tűnik a cross-spectrális BRS értékét növeli a LVL [92], azonban a spontán szekvenciák módszerét illetően nincs adatunk. Mint már jeleztem, a különböző módon meghatározott kardiovagális BRS értékek szorosan összefüggnek egymással [86]. Ez elmondható a különböző gyógyszeres vérnyomás manipuláción alapuló és a spontán incidencia alapú szimpatikus BRS értékekre is [93]. Ugyanakkor az irodalom ellentmondásos abban a kérdésben, hogy a szimpatikus és kardiovagális baroreflex indexek egymással összefüggenek-e [55, 81, 94].

3. CÉLKITŰZÉSEK

3.1. Az izom szimpatikus idegaktivitás és annak baroreflex regulációja a mérsékelt kamrafunkció csökkenéssel rendelkező betegcsoportban

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

3.2. Az alapbetegség és a szimpatikus aktiváció összefüggéseinek vizsgálata a mérsékelt és súlyos kamrafunkció csökkenéssel járó szívelégtelen betegcsoportokban

Vizsgálatunk célkitűzése volt annak megállapítása, hogy az alapbetegség milyen módon befolyásolja a szimpatikus aktivitást az egyes szívelégtelen betegcsoportokban. Mint az előzőekben jeleztem, a kérdés még a sokat vizsgált HFrEF csoportban sem tisztázódott [78-79], s a HFmrEF csoportban prognosztikus jelentőséggel bírhat.

3.3. A kardiovagális és szimpatikus baroreflex érzékenység vizsgálatának metodikája, technikai feltételei, a mérsékelt és súlyos kamrafunkció csökkenéssel járó szívelégtelen betegcsoportokban

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

vezényelt légzés milyen hatással vannak a szimpatikus baroreflex érzékenységi indexek meghatározhatóságára.

4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

4.1. Betegek

Vizsgálatunkba a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika Ambulanciáján gondozott, ismert, stabil állapotú, kórházi felvételt legalább 3 hónapja nem igénylő, optimális gyógyszeres kezelés alatt álló szívelégtelen betegeket (felnőtt; >18 éves) vontunk be. Nem kerültek bevonásra $\geq 50\%$ ejekciós frakcióval élő, (HFpEF) betegek. Az ismert módon neuropathiával járó kórképekben (diabetes mellitus, alkoholos eredetű neuropathia, Parkinson kór, sclerosis multiplex) szenvedő betegek kizárásra kerültek. Az anamnézisben szereplő terminális társbetegség, pitvarfibrilláció, kamrai ingerlésű pacemaker implantáció, gyakori extraszisztolia vagy szívbillentyű elégtelenség szintén a kizárási kritériumok közé tartoztak. A fenti kritériumok alapján minden egyes ambuláns betegnek felkínáltuk a vizsgálatban való részvételt, és a technikailag sikeres MSNA vizsgálattal valamennyi beteg bekerült adatbázisunkba.

Az ejekciós frakció szerepét vizsgáló tanulmányban a HFrEF – HFmrEF alcsoport kategóriáinkat a nemzetközi ajánlás alapján alkottuk meg és az analízisbe az adatbázisban szereplő összes beteget bevontuk. A metodikai kérdéseket tanulmányozó vizsgálatba adatbázisunkból csak azokat a betegeket vontuk be, akiknél rendelkezésre állt a megfelelő; - azaz az öt perces felvételtől legalább 3 percig extraszisztole-mentes nyugalmi regisztrátum és az LVL alatt készült hasonló szakasz.

Életkor szerint egyeztetett egészséges kontroll csoportunk a kórházi dolgozók és egyetemi oktatók vizsgálatba való bevonásával jött létre.

A vizsgálatban való részvétel további feltétele volt a betegek és az egészséges kontrollok tájékozott szóbeli és írásos beleegyezése. Kutatásunkat a helyi és országos Tudományetikai Bizottság által kiállított engedély birtokában végeztük, vizsgálati tervünk és a kutatás

kivitelezése megfelelt az embereken végzett orvosi kutatások etikai alapelveit tartalmazó Helsinki Nyilatkozatban leírtaknak.

4.2. Az autonóm vizsgálat eszközei

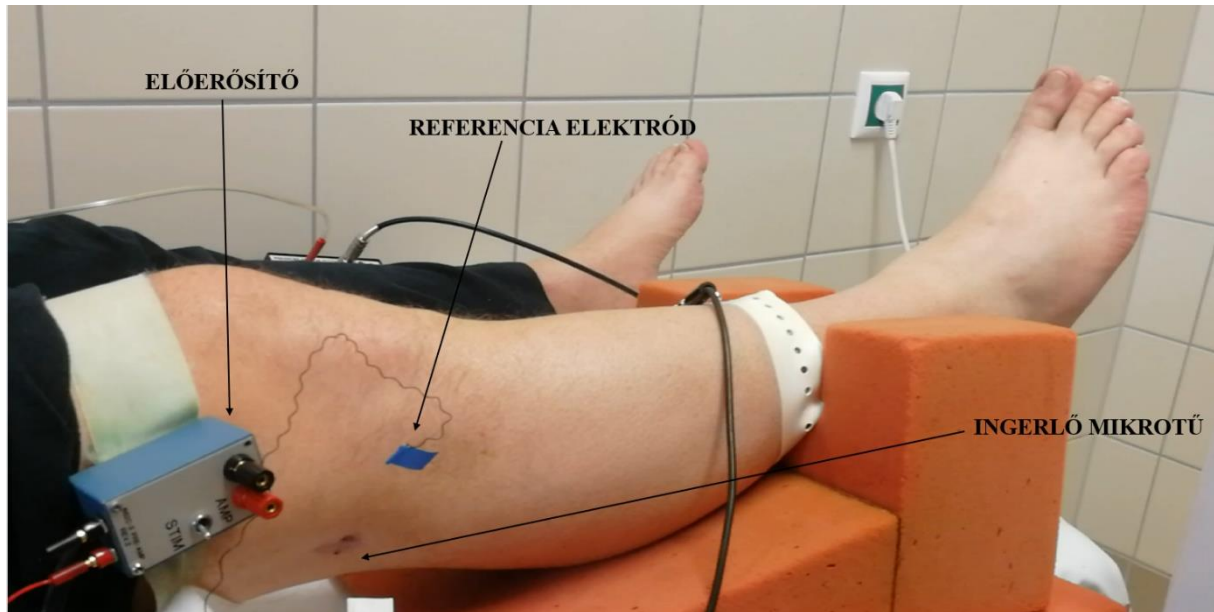
A mikroneurográfiához 5 μ tűhegyátmérőjű mikroelektrodát használtunk (Frederick Haer, Bowdoinham, ME). A mikroneurográfia során nyert jelek online feldolgozását speciális regisztrációs eszközzel, az Iowai Egyetemen (Biomérnöki Intézet) kifejlesztett Nerve Traffic Analyzer (Model 662C-4) berendezéssel végeztük. A műszeregyüttes az az idegaktivitási jel (20-100000-szeres) előerősítését, egyenirányítását, frekvencia szűrését (700-2000 Hz frekvencia közötti jelek kerülnek csak továbbításra) és az idegaktivitás 0,1 s időkonstanssal való integrálását is végzi. Így kapjuk meg azt a kimenő MSNA szignált, melyen a szimpatikus aktivitási csúcsok, a „burst-ök” is felismerhetők. A szimpatikus idegaktivitás mérést folyamatosan rögzített EKG (Eagle monitor, Marquette Electronics, Inc., Milwaukee, WI, USA) és folyamatosan, noninvazív módon végzett vérnyomás mérés (Finapres model 2300; Ohmeda, Denver, CO, USA) mellett végeztük. A légzésszám meghatározása céljából egyszerű, nem kalibrált légzési szignált biztosító pneumobeltet helyeztünk fel betegeink derekára.

4.3. Az autonóm vizsgálatok kivitelezése

Autonóm vizsgálatainkat a délelőtti órákban végeztük, klinikánk autonóm laboratóriumában. A kutatásban részt vevő betegek rendszeresen szedett gyógyszereket a vizsgálat napján a megszokott időben vették be. A betegeket arra kértük, hogy a vizsgálat napján tartózkodjanak a megerőltető fizikai aktivitástól és a koffein fogyasztásától; egy könnyű reggeli elfogyasztásától azonban nem tiltottuk el őket. Az MSNA vizsgálat nyugalmi fekvő helyzetben történt. A jeleket a jobb láb nervus peroneus idegének lokalizációját követően, annak mikroneurográfias vizsgálata során nyertük (2.ábra). A jelkeresést „vakon” végezzük, és

ez a fázis olykor időigényes is lehet, így a kellemetlenség mérséklése céljából az ideg keresési fázisát közmegegyezés alapján 60 percben limitáltuk.

2. ábra.: Az izom szimpatikus idekaktivitás (MSNA) vizsgálat eszközparkjának részlete (saját felvétel)



4.4. Adatrögzítés és analízis

Méréseink során során 5 percig tartó spontán légzéses, majd 5 percen keresztül tartó 6/min légzési frekvenciájú, 1:1 belégzés – kilégzés arányú lassú vezényelt légzéses szakaszokat rögzítettünk. Az MSNA-, EKG-, vérnyomás-, és pneumobelt-jeleket csatornánként 500 HZ mintavételi frekvenciával Windaq programmal (Dataq Instruments, Akron, OH, USA) online digitalizáltuk. A regisztrátumok előzetes minőségi ellenőrzést követően (stabil alapvonal, szimpatikus burst – zaj arány 3:1, vagy ennél nagyobb) kerültek archívumunkba. Az offline analízist a WinCPRS szoftvercsomag (Absolute Aliens Oy, Turku, Finnország) segítségével végeztük. A WinCPRS program automatikusan elvégzi az EKG-n rögzített QRS komplexumok R hullámainak, a szisztolés és diasztolés vérnyomás értékek és a burst-ök detekcióját. Valamennyi regisztrátumon elvégeztük az automatikus detekció ellenőrzését és szükség esetén

a manuális editálást. A WinCPRS szoftver tartalmazza az artériás nyomás pulzuskontúr analízisén alapuló verőtérfogat-, perctérfogat meghatározó programot [95], melyet az aranystandardnak tekinthető termodilúcióval, illetve echokardiográfias perctérfogat meghatározással szemben validáltak [96].

A WinCPRS programmal meghatároztuk a pulzusszám variabilitás „idő-, illetve frekvencia tartománybeli” paramétereit, valamint az *1.6.4. alatt leírtak szerint* a kardiovagális up-BRS és down-BRS értékeket. A szimpatikus idegaktivitást burst frekvencia és burst incidencia meghatározásával jellemeztük, továbbá meghatároztuk a $BRS_{SYMP-incidencia}$ -t mind az $r \geq 0.5$, mind az $r \geq 0.7$ korrelációs határértékek figyelembevételével. Összehasonlításra került azon betegek szimpatikus aktivitása, akiknél nem volt meghatározható a $BRS_{SYMP-incidencia}$, azokkal, akiknél csak $r \geq 0,5$ korrelációs koefficiensnél volt meghatározható az értékük, valamint azokkal az alanyokkal, akiknél még az $r \geq 0,7$ határértéknél is meghatározható volt.

4.5. Kiegészítő vizsgálatok

Minden vizsgálatba bevont beteg és egészséges önkéntes esetében a szimpatikus idegaktivitás mérés előtt szívultrahang vizsgálatot végeztünk X5-1 transzducerrel rendelkező Epiq 7C (Philips Medical Systems, Andover, MA) berendezéssel. A bal kamrai ejekciós frakció a módosított Simpson-féle módszer alapján került meghatározásra. Valamennyi vizsgálatot a munkacsoport ugyanazon tagja (J.Cs.) végezte.

Betegeinkről demográfiai adatokat, nyugalmi vérnyomás, pulzus és légzésszám értékeket rögzítettünk, továbbá vért vettünk NT-proBNP meghatározása céljából. Klinikánkon alkalmazott NT-proBNP normál tartományok életkor és nem szerint: férfi: 54 év alatt <137 ng/L, >54 - 64 év <176.8 ng/L, >64 - 74 év <228.3 ng/L, 74 év felett <849.9 ng/L; nő: 54 év alatt <191.1 ng/L, >54 - 64 év <225 ng/L, >64 - 74 év <351.8 ng/L, 74 év felett <622.4 ng/L.

Amennyiben mozgásszervi betegség nem akadályozta azt, a 6 perces járástávolságot (6MWD) is teszteltük. A 6MWD nemhez és korhoz igazított normál tartományait a standard egyenletek alapján határoztuk meg. A 6MWD-t normálisnak tekintettük amennyiben az elvárttal egyenlő vagy annál nagyobb távot tudott megtenni az alany; az eredményt abnormálisnak tekintettük, ha az elvártnál kisebb távot tudott megtenni a beteg, vagy a teszt elvégzésére szívelégtelenségből fakadó panaszok miatt nem vállalkozott. A neuropathia kizárása céljából a betegeknek elektroneurográfias vizsgálatot is végeztünk.

4.6. Statisztikai analízis

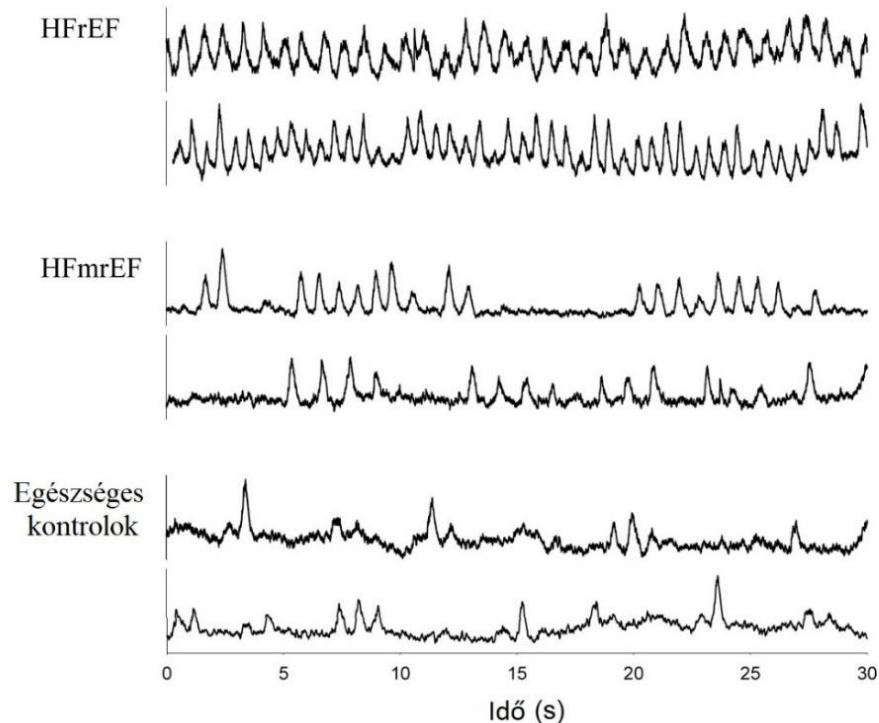
Az adatok statisztikai elemzését az IBM SPSS (26-os verzió; Chicago, Illinois USA) szoftverével végeztük. A normál eloszlás megítélése céljából Kolmogorov-Smirnov tesztet végeztünk. A csoportok összehasonlítására Mann–Whitney vagy a normál eloszlást nem mutató paraméterek esetében Kruskal–Wallis és Fisher-féle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

4. EREDMÉNYEK

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

2018 júniusától 2020 február végéig összesen 80 beteg MSNA vizsgálatát végeztük el, közülük 56 beteg (23 HFrEF és 33 HFmrEF csoportú beteg) esetében sikerült jó minőségű, értékelhető MSNA felvételt készíteni. Ez megfelel a tapasztalt vizsgálók irodalomból ismert 70-80% közötti sikerarányának [50, 97]. Kontroll csoportunkba 10 egészséges alanyt vontunk

be. A 3. ábrán adatbázisunkból az egyes alcsoportokra jellemző regisztrátumokat mutatunk be, melyek jelzik a betegség súlyosbodásával a fokozódó szimpatikus aktivitást.



3.ábra. A súlyosan csökkent bal kamra funkcióval (HFrEF) és mérsékelten csökkent bal kamra funkcióval (HFmrEF) rendelkező betegcsoportok, illetve az egészséges kontrollok felvételeiből választott 2-2 illusztratív MSNA regisztrátum.

Az egyes alcsoportokra vonatkozó demográfiai és klinikai adatokat **I. táblázat** foglalja össze. Megállapítható, hogy mindkét szívelégtelen betegcsoport szignifikánsan nagyobb légzésszámmal és testtömegindexszel rendelkezett az egészséges kontrollokhöz képest.

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

Mozgásszervi okok miatt összesen 11 beteg nem tudta elvégezni a 6 perces sétatesztet; a HFrEF csoportba tartozó betegek közül 4 alanyak nyugalmi nehézlégzése volt, emiatt

eltekintettünk a sétateszt elvégzésétől. A 6MWD a HFmrEF csoportba tartozó betegek 23 %-ban és a HFrEF betegcsoport 58 %-ban volt kóros (p=NS).

I. táblázat. A vizsgált csoportok demográfiai, laboratóriumi és hemodinamikai jellemzői (NS=nem szignifikáns, HFmrEF: mérsékelt csökkenéssel rendelkező betegcsoport; HFrEF: súlyosan csökkent ejekciós frakcióval rendelkező betegcsoport).

	Egészséges kontrollok (=EK) (n=10)	HFmrEF (n=33)	HFrEF (n=23)	EK vs. HFmrEF	EK vs. HFrEF	HFmrEF vs. HFrEF
Férfi	7	31	18	0,07	0,7	0,11
Nő	3	2	5			
Iszkémiás eredet	-	22	12	-	-	NS
Nem-iszkémiás eredet	-	11	11	-	-	NS
New York Heart Association (NYHA) szerinti funkcionális stádiumok:	-			-	-	0,002
NYHA I-II		32	9			
NYHA III-IV		1	14			
6 perces járástávolság ≥ az elvártnál	-	20	8	-	-	NS
kevesebb az elvártnál		6	11			
Kor (év)	55 ± 10	61 ± 10	58 ± 10	0,08	0,52	0,12
Testtömegindex (kg/m ²)	25 ± 4	31 ± 4	29 ± 4	0,002	0,05	0,10
Ejekciós frakció (%)	-	44 ± 4	27 ± 9	-	-	<0,001
NT-proBNP (ng/L)	16 ± 16	297 ± 229	2661 ± 3571	<0,001	<0,001	<0,001
Légzési frekvencia	12 ± 3	19 ± 4	19 ± 5	<0,001	<0,001	0,6
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	151 ± 14	135 ± 21	128 ± 20	0,07	0,012	0,49
Diasztolés vérnyomás	83 ± 10	70 ± 15	75 ± 11	0,02	0,26	0,36
Pulzusnyomás (Hgmm)	68 ± 12	66 ± 13	53 ± 17	0,86	0,02	0,004
Szívfrekvencia	69 ± 7	63 ± 8	70 ± 12	0,13	0,94	0,01
Átlagos RR intervallum hossz (ms)	877 ± 97	976 ± 124	892 ± 156	0,03	0,63	0,08
RR intervallumok standard deviációja (ms)	35 ± 15	32 ± 17	25 ± 17	0,38	0,07	0,07
Cardiac index (L/min/m ²)	3,6 ± 1,0	3,2 ± 0,8	2,5 ± 1,2	0,28	0,01	0,02
Stroke volumen index (ml/m ²)	51 ± 10	51 ± 15	38 ± 17	1	0,02	0,002

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

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

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

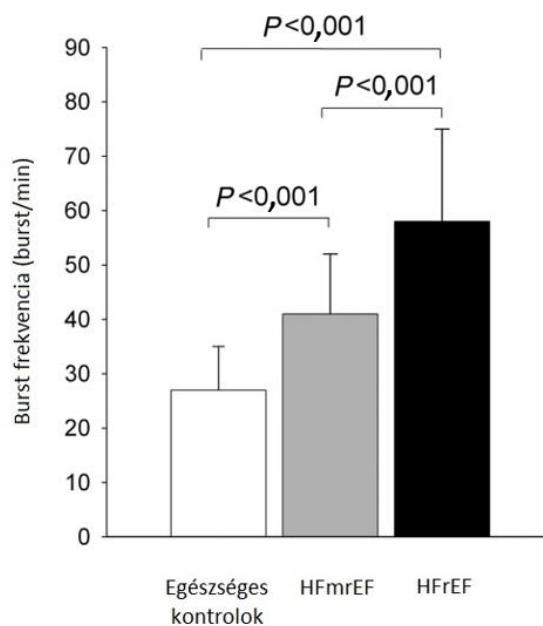
II. táblázat. A vizsgált betegcsoportok gyógyszeres kezelése (NS=nem szignifikáns, HFmrEF: mérsékelten csökkent ejekciós frakcióval rendelkező betegcsoport; HFrEF: súlyosan csökkent ejekciós frakcióval rendelkező betegcsoport).

	HFrEF	HFmrEF	p
Béta blokkoló	21/23 (91 %)	26/33 (79 %)	NS
Carvedilol ekvivalens béta blokkoló dózis	26 ± 18 mg	26 ± 13 mg	NS
Angiotenzin konvertáló enzim inhibitor/angiotenzin receptor blokkoló	21/23 (91 %)	29/33 (88 %)	NS
Mínرالokortikoid receptor antagonistá	22/23 (96 %)	20/33 (60 %)	0,004
Ivabradin	6/23 (26 %)	3/33 (9 %)	NS
Furosemid	20/23 (87 %)	30/33 (91 %)	NS

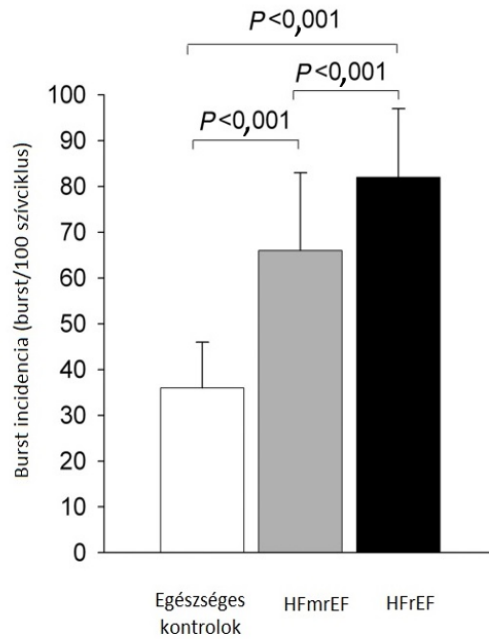
A betegek gyógyszeres terápiájára vonatkozó adatokat a **II. táblázat** mutatja be. A betegek béta blokkoló dózisát carvedilol ekvivalens dózisokban fejeztük ki. A vizsgálatban részt vevő összes szívelégtelenségben szenvedő betegnél a pulzusszám és a szimpatikus burst paraméterek statisztikailag nem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

Az egészséges kontrollok és a két vizsgált szívelégtelen betegcsoport, továbbá a HFmrEF és HFrEF betegcsoport között is szignifikáns különbségeket találtunk mind a burst frekvencia (burst/min), mind pedig a burst incidencia (burst/100 szív ciklus) tekintetében (4. és 5. ábra).

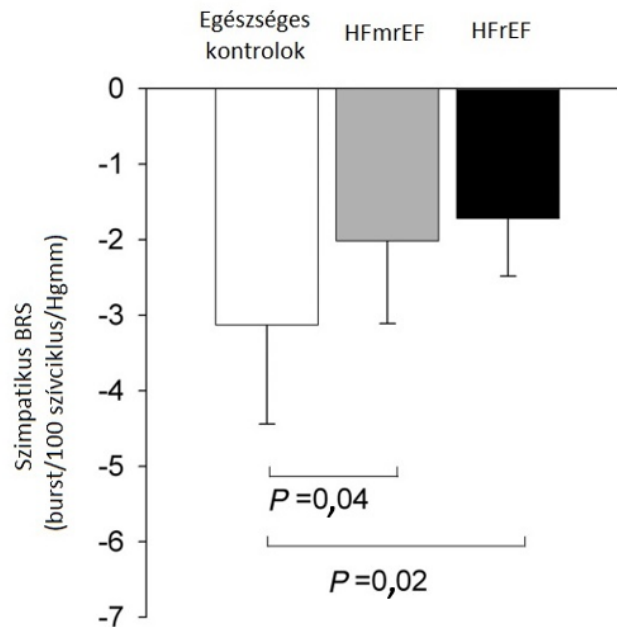
A BRS_{SYMP} -incidencia minden egészséges kontroll alanyban meghatározható volt. Ezzel szemben a HFrEF csoportban csak 48%-ban, a HFmrEF csoportban pedig 60%-ban volt kalkulálható ez a mutató. A BRS_{SYMP} -incidencia tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két betegcsoport között, de a HFmrEF és HFrEF csoportban mérhető érték is szignifikánsan alacsonyabb volt a kontroll csoportéhoz képest (6. ábra).



4. ábra.: A burst frekvencia értékek megoszlása a vizsgált csoportokban (HFmrEF: mérsékelten csökkent ejekciós frakcióval rendelkező betegcsoport; HFrEF: súlyosan csökkent ejekciós frakcióval rendelkező betegcsoport)



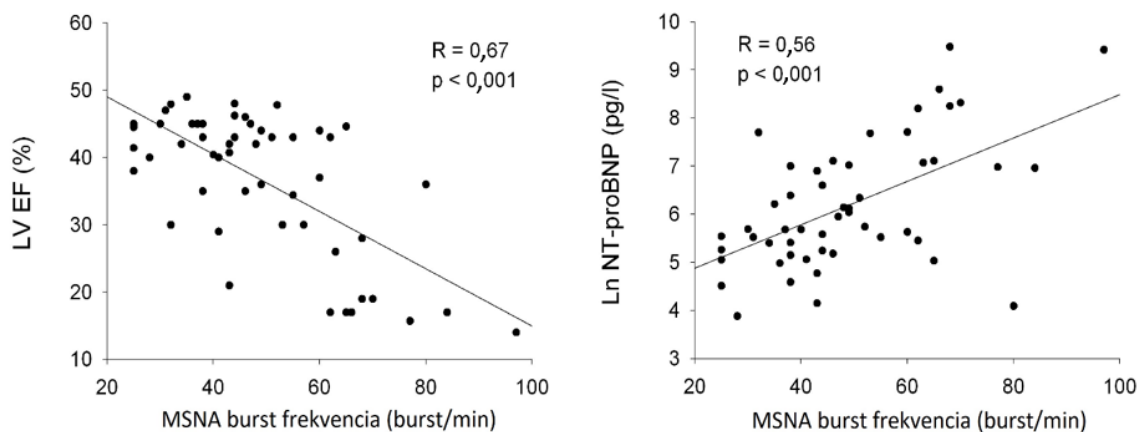
5. ábra.: A burst incidencia értékek megoszlása a vizsgált csoportokban (HFmrEF: mérsékelten csökkent ejekciós frakcióval rendelkező betegcsoport; HFrEF: súlyosan csökkent ejekciós frakcióval rendelkező betegcsoport)



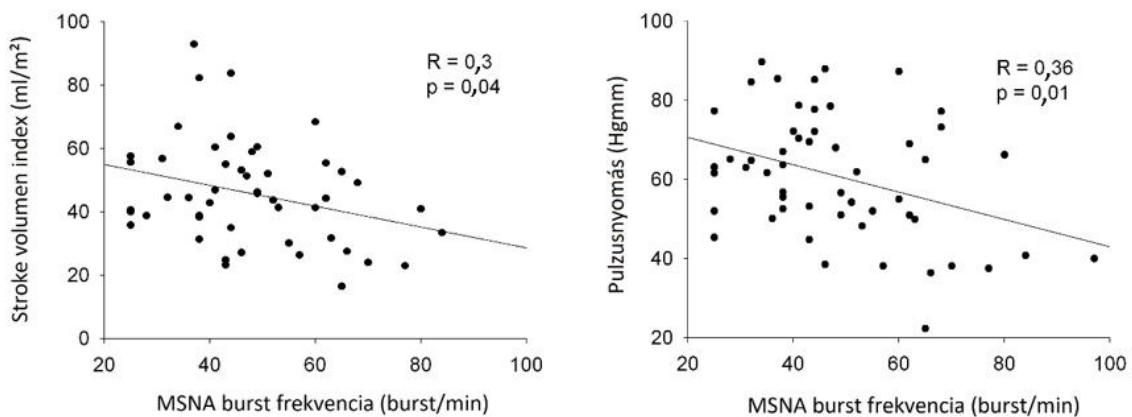
6. ábra.: A BRS_{SYMP} -incidencia értékek megoszlása a vizsgált csoportokban (HFmrEF: mérsékelten csökkent ejekciós frakcióval rendelkező betegcsoport; HFrEF: súlyosan csökkent ejekciós frakcióval rendelkező betegcsoport)

Az összes szívelégtelen betegre (n= 56) vonatkoztatva vizsgáltuk a szimpatikus aktivitás és a klinikai/laboratóriumi értékek közötti összefüggéseket. A burst frekvencia szignifikáns fordított összefüggést mutatott az átlagos RR intervallummal, az ejekciós frakcióval, a stroke volumen indexszel és a pulzusnyomással. Szintén szoros összefüggést találtunk a burst frekvencia és az NT-proBNP szintek között, ugyanakkor az NT-proBNP nagyon széles határok között mozgott, nem normális eloszlást mutatott, ezért logaritmikus transzformációt követően is vizsgáltuk az összefüggést, melyet alapján ugyanarra a következtetésre jutottunk: a nagyobb burst aktivitás magasabb NT-proBNP szinttel jár (7. és 8. ábra). A burst incidenciát csak az ejekciós frakcióval és az NT-proBNP szintekkel korrelált.

A NYHA III-IV kategóriába tartozó szívelégtelen betegeknek szignifikánsan nagyobb volt burst frekvenciája, mint a NYHA I-II stádiumú betegeknek (58 ± 19 vs. 46 ± 15 burst/perc; $p = 0,04$). Hasonló eredmények születtek a burst incidenciában is, viszont a két kategória közötti különbség nem volt szignifikáns (82 ± 15 vs. 70 ± 18 burst/100 szív ciklus; $p=NS$).



7.ábra: A burst frekvencia összefüggése az ejekciós frakcióval és (logaritmikus transzformációt követően) az NT-proBNP-vel



8. ábra: A burst frekvencia összefüggése a stroke volumen indexszel és a pulzusnyomással

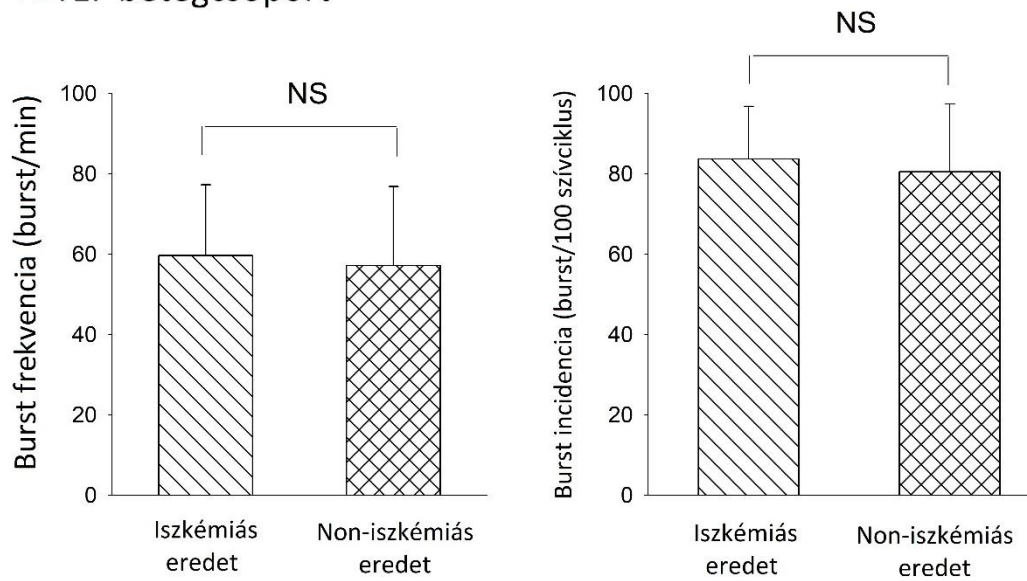
Azon betegek körében, akik a 6 perces sétateszt kóros volt, szignifikánsan magasabb burst frekvenciát találtunk, mint a kornak és nemnek megfelelő távot teljesítőknél (54 ± 17 vs. 42 ± 13 burst/perc; $p = 0,01$); a burst incidencia tekintetében ez az összefüggés nem volt megfigyelhető (88 ± 18 vs. 78 ± 18 ; $p=NS$).

4.2. Szimpatikus aktivitás vizsgált betegcsoportokban - az alapbetegség szerepe

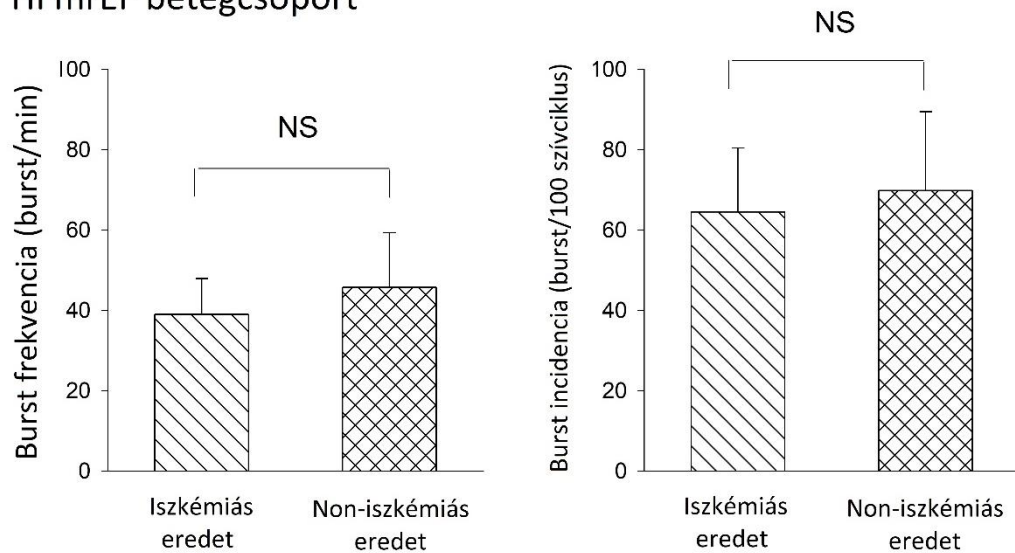
A vizsgálatba bevont valamennyi beteget, ($n=56$), az etiológia szerint is csoportosítottuk; két alcsoportot képeztünk aszerint, hogy a szívelégtelenség iszkémiás, vagy nem-iszkémiás eredetű-e. A betegek közül 22 szenvedett nem-iszkémiás és 34 iszkémiás eredetű szívelégtelenségben. Az iszkémiás és nem-iszkémiás csoport között szignifikáns különbséget csak a kor tekintetében találtunk (nem-iszkémiás: 55 ± 10 év; iszkémiás: 63 ± 10 év ($p = 0,009$)). Az iszkémiás szívelégtelenek burst frekvencia és burst incidencia értéke (46 ± 16 burst/perc és 71 ± 17 burst/100 ciklus) hasonló volt a nem-iszkémiás betegek (52 ± 17 burst/perc és 75 ± 19 burst/100 ciklus), eredményeihez ($p = NS$).

Hasonló következtetésre jutottunk a szimpatikus aktivitás tekintetében akkor is, amikor az EF mentén képzett HFrEF és HFmrEF csoportokon belül szeparáltan vizsgáltuk meg az etiológia szerepét (9. ábra).

HFrEF betegcsoport



HFmrEF betegcsoport



9. ábra.: Az alapbetegség hatása a szimpatikus aktivitásra a HFrEF és HFmrEF betegcsoportokban (HFmrEF: mérsékelten csökkent ejekciós frakcióval rendelkező betegcsoport; HFrEF: súlyosan csökkent ejekciós frakcióval rendelkező betegcsoport)

4.3. A baroreflex érzékenység meghatározhatósága szívelégtelenségben: a lassú

vezényelt légzés szerepe

Jelen analízishez 33 szívelégtelen beteg rendelkezett megfelelő hosszúságú és minőségű, (extraszisztole mentes) felvétellel. Az egészséges kontroll csoportunkba továbbra is 10 alany tartozott. Az alanyok demográfiai és klinika jellemzőit a III. táblázat tartalmazza.

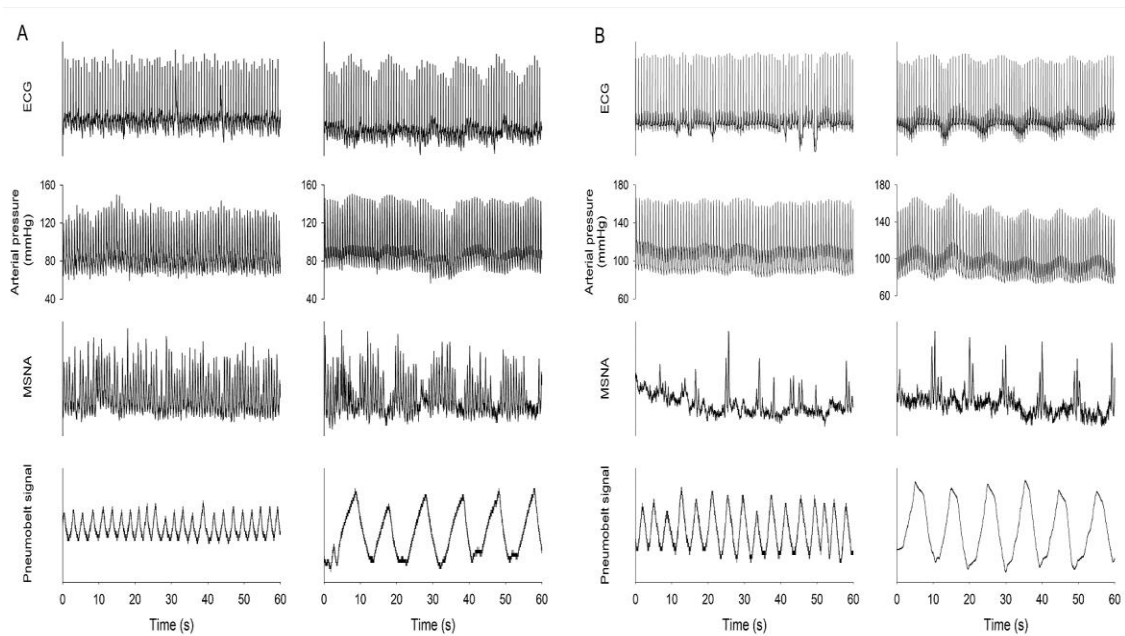
III. táblázat. A BRS_{SYMP}-incidencia meghatározás technikai feltételeit vizsgáló tanulmányba bevont alanyok demográfiai adatai (NS=nem szignifikáns).

	Szívelégtelenségben szenvedő betegek (n=33)	Egészséges kontrollok (n=10)	p
Kor (év)	59±11	58 ± 8	NS
Nő/Férfi	5/28	2/8	NS
Testömegindex (kg/m ²)	30±4	27 ± 4	0,05
Spontán légzési frekvencia	19±5	13 ± 5	<0,001
NT-proBNP (ng/L)	964 ±1366	24 ± 12	<0,001
Szívfrekvencia	65±10	67 ± 10	NS
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	130±16	148 ± 16	0,005
Szimpatikus burst frekvencia (burst/min)	52±14	27 ± 11	<0,001
Szimpatikus burst incidencia (burst/100 szívciklus)	80±15	40 ± 15	<0,001

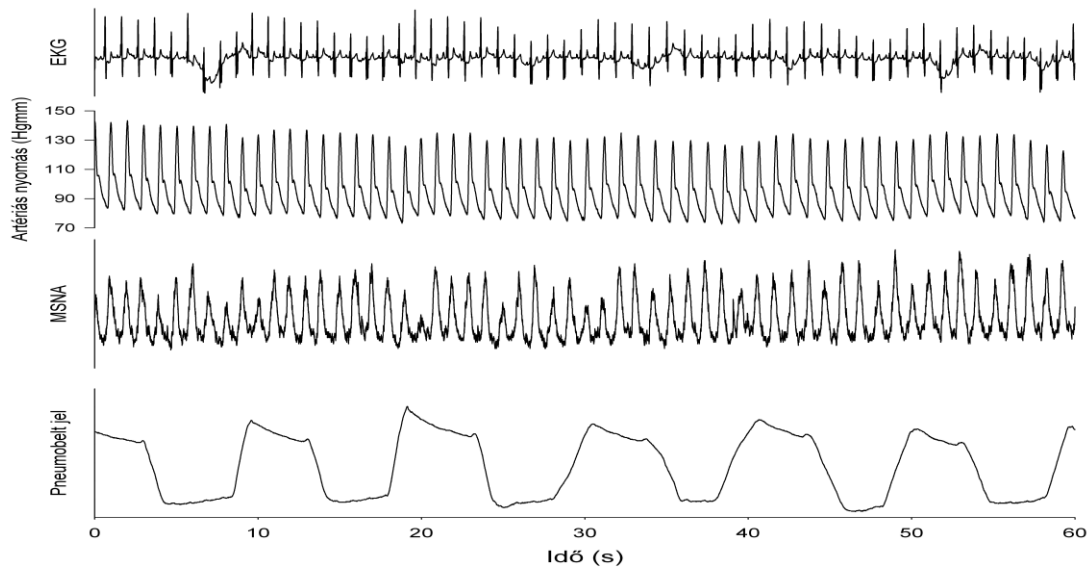
A szívelégtelenségben szenvedő betegek átlagos ejekciós frakciója 37±10% volt (17-48%), az NT-proBNP szintek medián értéke 337 ng/mL volt. 27 beteg (87 %) béta blokkoló, 28 beteg MRA, 32 beteg (97 %) ACE gátló vagy ARB terápiában részesült. A betegek és az egészséges kontrollok pulzusa hasonló, de a szívelégtelen alanyok szisztolés vérnyomása szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollcsoport vérnyomásához képest. A nyugalmi

légzésszám, a burst frekvencia és burst incidencia szignifikánsan magasabb volt a HF betegek körében. (III. táblázat).

A 10. ábrán egy szívelégtelen beteg („A” panel), és egy egészséges önkéntes felvétele („B” panel) demonstrálja a lassú vezényelt légzés hatását a szimpatikus aktivitásra. A paneleken a bal oldali felvételek spontán légzés mellett, a jobb oldaliak pedig a LVL mellett készültek. Az ábrák legalsó görbéje a pneumobelt jelét mutatja. A LVL mind az egészséges önkéntesnél mind a szívelégtelen betegnél modulálja a szimpatikus aktivitást. Mint ahogy 11. ábrán demonstrálom, ez a moduláló hatás nem minden betegnél érvényesült.



10. ábra: LVL hatása a szimpatikus aktivitásra egy szívelégtelen betegünk („A” panelek) és egy egészséges kontroll („B” panelek) felvételein. A beteg spontán légzés alatt készült felvételén tachypnoe (légzési frekvencia: 24/min) látható, mely nem befolyásolja a szimpatikus aktivitást. A lassú belégzések csúcsán (a pneumobelt szignál felfelé irányuló hullámai jelzik), azonban pillanatszerű szimpatikus aktivitásgátlás látható. Az egészséges kontrollnál a spontán légzéshez képest LVL során a szimpatikus burst szám nem változik, hanem csak szinkronizálódik a légzéshez.



11. ábra. Súlyos szívelégtelen beteg hemodinamikai és szimpatikus idegaktivitási felvétele lassú vezényelt légzés során. Gyakorlatilag nem észlelhető a szimpatikus aktivitás légzési modulációja.

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

Spontán légzés alatt a kardiovagális up és downBRS értékek a szívelégtelenségben szenvedő betegek negyedében voltak meghatározhatók; értékük SL és LVL alatt is hasonló volt, viszont mindkét kardiovagális BRS mutató meghatározhatósági aránya szignifikánsan nőtt a 6/min légzési minta mellett. (IV. táblázat)

IV. táblázat. A kardiovaszális baroreflex szenzitivitási értékek, illetve azok meghatározhatósága szívelégtelen és kontroll csoportokban spontán, illetve lassú vezényelt légzés során.

	Szívelégtelen betegek (n = 33)			Egészséges kontrollok (n = 10)			p ^b	p ^c	p ^d
	Spontán légzés	6/min légzés	p ^a	Spontán légzés	6/min légzés				
Up-BRS (ms/mmHg)	7.9 ± 3	7.2 ± 3	NS	10.3 ± 3	9.9 ± 4	NS	NS	NS	
Up-BRS meghatározható	8/33 (24%)	22/33 (66%)	0.001	7/10 (70%)	9/10 (90%)	NS	NS	NS	
Down-BRS (ms/mmHg)	7.9 ± 5	6.6 ± 2	NS	9.9 ± 5	8.9 ± 4	NS	NS	NS	
Down-BRS meghatározható	8/33 (24%)	21/33 (64%)	0.003	7/10 (70%)	9/10 (90%)	NS	NS	NS	

Megj.: Az adatok átlag ± SD formában vannak feltüntetve.

Rövidítések: BRS, baroreflex érzékenység; SD, standard deviáció.

^ap = Spontán légzés vs. 6/min légzés a szívelégtelen betegpopulációban.

^bp = Spontán légzés vs. 6/min légzés az egészséges kontrollok között.

^cp = Szívelégtelen betegek vs. egészséges kontrollok spontán légzés során.

^dp = Szívelégtelen betegek vs. egészséges kontrollok 6/min légzés során.

Egészséges kontrollok körében az up-, és downBRS igen magas arányban volt kalkulálható és LVL hatásra nem volt szignifikáns változás az említett paraméterek meghatározhatóságában. A szívelégtelen betegek és egészséges kontroll alanyok up és down BRS tekintetében szignifikánsan nem különböztek sem spontán, sem lassú vezényelt légzés alatt.

Az $r \geq 0,5$ korrelációs értéket alkalmazva a szimpatikus incidencia BRS meghatározhatóságának tekintetében nem volt szignifikáns különbség az egészséges kontrollok és a szívelégtelen betegek között. A $BRS_{SYMP-incidencia}$ értékek spontán légzés alatt szignifikánsan, 6/min vezényelt légzés alatt pedig nem szignifikánsan, de magasabbak voltak az egészséges kontrollok között a szívelégtelen betegekhez viszonyítva.

A spontán légzéshez viszonyítva, a lassú vezényelt légzés alatt nagyobb (negatívabb) $BRS_{SYMP-incidencia}$ érték volt meghatározható mind a szívelégtelen, mind az egészséges

kontrollok körében, de a különbség egyik vizsgált csoportban sem volt statisztikailag szignifikáns.

V. táblázat: A BRSSYMP-incidencia értékek, illetve azok meghatározhatósága a szívelégtelen betegek és az egészséges kontrollok között spontán légzés és LVL során (6/min légzés)

	Szívelégtelen betegek (n = 33)		p ^a	Egészséges kontrollok (n = 10)		p ^b	p ^c	p ^d
	Spontán légzés	6/min légzés		Spontán légzés	6/min légzés			
BRS _{SYMP} -incidencia (burst/100 cycle/mmHg) ha $r \geq .5$	-2.2 ± 1	-3.1 ± 2	NS	-3.4 ± 2	-4.1 ± 2	NS	0.04	NS
BRS _{SYMP} -incidencia (burst/100 cycle/mmHg) ha $r \geq .7$	-2.5 ± 1	-3.8 ± 2	0.05	-3.6 ± 2	-4.4	NS	NS	NS
p ^e	NS	NS		NS	NS			
BRS _{SYMP} -incidencia meghatározhatósága (%) ha $r \geq 0.5$	21/33 (64%)	15/33 (45%)	NS	9/10 (90%)	8/10 (80%)	NS	NS	NS
BRS _{SYMP} -incidencia meghatározhatósága (%) ha $r \geq 0.7$	13/33 (39%)	9/33 (27%)	NS	8/10 (80%)	7/10 (70%)	NS	0.03	0.02
p ^e	NS	NS		NS	NS			

Megj.: Az adatok átlag ± SD formában vannak feltüntetve.
Rövidítések: BRS, baroreflex érzékenység; SD, standard deviáció; NS, nem szignifikáns.

^ap = Spontán légzés vs. 6/min légzés a szívelégtelen betegpopulációban.

^bp = Spontán légzés vs. 6/min légzés az egészséges kontrollok között.

^cp = Szívelégtelen betegek vs. egészséges kontrollok spontán légzés alatt.

^dp = Szívelégtelen betegek vs. egészséges kontrollok 6/min légzés alatt.

^ep = $r \geq 0.5$ vs. $r \geq 0.7$

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

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

VI. táblázat. A nem meghatározható; az $r \geq 0,5$ vagy az $r \geq 0,7$ korrelációs értéknél meghatározható $BRS_{SYMP-incidencia}$ eredményekkel rendelkező betegek jellemzői ill. azok összehasonlítása.

	Nem meghatározható $BRS_{SYMP-incidencia}$ (n = 12)	p^a	$BRS_{SYMP-incidencia}$ csak a $r \geq 0,5$ korrelációs érték alkalmazása esetén határozható meg (n =9)	p^b	$BRS_{SYMP-incidencia}$ csak a $r \geq 0,7$ korrelációs érték alkalmazása esetén határozható (n = 12)	p^c
Kor (év)	61 ± 7	NS	58 ± 11	NS	59 ± 14	NS
BMI (kg/m ²)	30 ± 5	NS	29 ± 4	NS	31 ± 4	NS
EF (%)	36 ± 11	NS	34 ± 12	NS	40 ± 7	NS
NT-proBNP medián+IQR (pg/ml)	718 (188-2934)	NS	428 (227-1116)	NS	272 (170-511)	NS
Burst frekvencia (burst/min)	58 ± 15	NS	55 ± 14	NS	43 ± 7	0.015
Burst incidencia (burst/100 cycles)	89 ± 10	NS	83 ± 13	NS	70 ± 14	0.002

Megj.: Az adatok átlag ± SD formában vannak feltüntetve.
 Rövidítések: BMI, testtömegindex; BRS, baroreflex érzékenység; IQR, interkvartilis tartomány; NS, nem szignifikáns; NT-proBNP, N-terminális pro-B típusú nátriuretikus peptid; SD, standard deviáció.
^ap = nem meghatározható $BRS_{SYMP-incidencia}$ vs. $BRS_{SYMP-incidencia}$ csak a $r \geq 0,5$ korrelációs érték alkalmazása esetén határozható meg
^bp = $BRS_{SYMP-incidencia}$ csak a $r \geq 0,5$ korrelációs érték alkalmazása esetén határozható meg vs. versus $BRS_{SYMP-incidencia}$ csak a $r \geq 0,7$ korrelációs érték alkalmazása esetén határozható.
^cp = nem meghatározható $BRS_{SYMP-incidencia}$ vs. $BRS_{SYMP-incidencia}$ csak a $r \geq 0,7$ korrelációs érték alkalmazása esetén határozható meg

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

5. MEGBESZÉLÉS

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

Kutatásunk legfontosabb megállapítása, hogy a szimpatikus aktivitás (burst frekvencia és incidencia) a HFmrEF csoportban az egészséges alanyokhoz viszonyítva szignifikáns módon, kórosan fokozott, de nem éri el a HFrEF csoportban mérhető szintet. Az irodalomban mindez ideig csak egy kis esetszámon alapuló közlemény foglalkozott a mérsékelt csökkenett ejekciós frakciójú betegek szimpatikus aktivitásával [77]. Ebbe a vizsgálatába 9 HFrEF és 10 HFmrEF csoportú beteget vontak be. Saját vizsgálatunk lényegesen nagyobb létszámú betegcsoportokban erősítette meg a korábbi megfigyelést. Ugyancsak megerősítettük azt, hogy a HFmrEF csoportú betegeknek a szimpatikus aktivitás baroreflex kontrollja csökkent az egészséges alanyokhoz viszonyítva. Seravale és mtsai. erre vonatkozó megfigyelését egy új, ebben a csoportban még nem tesztelt baroreflex index, a BRS_{SYMP} -incidencia alkalmazásával támasztottuk alá.

Az MSNA burst frekvencia szignifikáns fordított összefüggést mutatott az átlagos RR intervallumok hosszával. Ez az összefüggés következik a burstök szoros szívciklus-kötődéséből, - a gyorsabb pulzus (rövidebb RRI) időegység alatt több potenciális burst jelentkezését teszi lehetővé. Amikor az aktivitást burst incidenciában, (normalizálva) fejezzük ki, az RR intervallum-függés elvész. A HFrEF csoportban nyilvánvalóan kevésbé hatékony pulzuskontrollt sikerült elérni, mint a HFmrEF csoportban (*I. táblázat*), így felmerülhet, hogy a magasabb burst frekvencia a magasabb pulzussal függ össze. Ezt a feltételezést cáfolja, hogy a HFmrEF és HFrEF csoportok között a burst incidenciában is szignifikáns különbség mutatkozott, melyet a bevezetőben részletezett pulzusszám független tényezők magyaráznak [12, 26-27]. Megjegyzendő, hogy a kevésbé sikeres pulzuskontroll a HFrEF csoportban nem az alacsonyabb dózisú béta blokkoló kezeléssel magyarázható, (*II. táblázat*), hanem a csoportra

jellemző fokozott szimpatikus aktivitással, s azzal, hogy ebben a csoportban a további dóziszemelés a betegek elesettebb állapota, alacsonyabb vérnyomás értékei már gátolták.

A vizsgált csoportokban a szimpatikus aktivitás eltéréseit kóros klinikai és laboratóriumi paraméterek előfordulása is kísérte. A BMI mindkét betegcsoportban szignifikánsan nagyobb volt, mint az önkéntesekben. Ennek háttérében a betegséggel összefüggő mozgáshiány, az eltérő táplálkozási szokások, illetve a betegeben esetenként jelentkező folyadékretenció is állhatott. Jól ismert a HF_rEF betegcsoportban az NT-proBNP szinteknek prognosztikai jelentősége. Úgy tűnik, az NT-proBNP prognosztikai értéke HF_mrEF-ben ugyancsak jelentős [8]. Érdeemes emlékezni arra, hogy e betegcsoportban bizonyos társbetegségek jelenléte (cukorbetegség, obesitas, pitvarfibrilláció) is módosíthatja ezt a fontos laboratóriumi markert. Jelen vizsgálatunkból a cukorbetegségben és pitvarfibrillációban szenvedő betegek kizárásra kerültek, így ezen tényezők nem befolyásolták az eredményeinket. Vizsgálatunk így is igazolta az MSNA és NT-proBNP szintek közötti igen szoros, pozitív korrelációt.

Tanulmányunk során a betegcsoportjainkat ejekciós frakció alapján kategorizáltam, azonban a csoportosítás egyéb funkcionális paramétereken is alapulhat. A NYHA funkcionális állapot szerepének megítélését zavarja, hogy a kis betegszámú korai vizsgálatokban a funkcionális osztályokat gyakran összevonták. Egy nemrég publikált metaanalízis [98] a szívelégtelenség funkcionális stádiumának (NYHA I-II; és NYHA III-IV) romlásával párhuzamosan a szimpatikus aktivitás szignifikáns növekedését állapította meg. Jelen kutatásunk eredményei is ez utóbbi megfigyelést támasztják alá. Irodalmi adatok alapján az ejekciós frakció kevésbé korrelál jól a szimpatikus aktivitással [98]. Seravalle és mtsai nemrég publikált tanulmánya viszont erős negatív összefüggést igazolt [77]. Saját eredményeink is megerősítik ezt az megfigyelést. Azok a betegek, akik a 6 perces sétateszt során az elvártnál kisebb távot teljesítettek, döntően a HF_rEF betegcsoport tagjai voltak és emelkedett burst

frekvenciával rendelkeztek. Az összes szívelégtelen beteget vizsgálva a stroke volumen index gyenge fordított összefüggést mutatott a burst frekvenciával. A pulzusnyomás és a burst frekvencia közötti fordított összefüggésnek klinikai jelentősége van. A szívelégtelenség progressziója és a pulzusnyomás közötti összetett kapcsolatról Teng és mtsai. publikáltak nemrég [99] egy nagyobb, szívelégtelen betegpopuláció adatainak elemzését követően. Eredményeik szerint a kórosan csökkent pulzusnyomás (amely a csökkent stroke volument is reprezentálja) szignifikánsan összefügg a HF_rEF betegcsoport mortalitásával.

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

Az etiológia összefüggése a szimpatikus aktivitással a HF_{mr}EF csoportban jelen vizsgálatunkig tisztázatlan volt. Kiindulópontként szolgálhat, hogy a HF_{mr}EF és a HF_rEF alcsoportokban hasonló az iszkémiás eredet előfordulási gyakorisága [5, 100]; de az etiológia szerepéről még a sokat vizsgált HF_rEF csoportról sem áll rendelkezésünkre egyértelmű eredmény. Grassi és mtsai 42 HF_rEF beteget vizsgáltak, és nem találtak szignifikáns különbséget az iszkémiás és nem-iszkémiás eredetű szívelégtelen betegek szimpatikus aktivitásában [79]. Nem észleltek különbséget a burst aktivitás tekintetében az iszkémiás és nem-iszkémiás középkorú HF_rEF szívelégtelen alcsoportjaiban Antunes-Correra és mtsai. sem [101]. Ezekről eltérő megfigyeléseket tett Notarius munkacsoportja, akik valamivel fiatalabb HF_rEF alanyokat (n = 30) vizsgáltak, és szignifikánsan nagyobb szimpatikus aktivitást találtak az ischaemiás eredetű, mint a nem ischaemiás eredetű szívelégtelenségben. A két populáció közti különbséget az iszkémia következtében kialakuló vagalis afferensek nekrozis miatti interrupciójával (a szimpatikus kiáramlásra gyakorolt gátló hatásuk így kiesik) illetve a kamrai szimpatikus afferens idegek krónikus iszkémiás stimulációjával magyarázták. [78]. Ezt a hipotézist Graham és mtsai. 2002-es megfigyeléseire alapozták [102]. Ebben a vizsgálatban

akut, komplikáció mentes szívinfektusban dokumentálták a fokozott MSNA burst incidenciát. Három hónap elteltével a szimpatikus aktivitás változatlanul fokozott volt, majd 6 hónapnál normalizálódási tendenciát figyeltek meg, azonban a burst incidencia értékek még mindig magasabbak voltak az egészséges kontrollok értékeinél [102]. Nem egyértelmű, hogy a „szubklinikus” iszkémia fogalma mennyire vetíthető ki Notarius és mtsai vizsgálatára. Ők ugyanis, - saját vizsgálatunkhoz hasonlóan, csak hónapok óta stabil, szimptomatikus anginától mentes alanyokat vontak be, betegek EF-je ($22\pm 3\%$) azonban lényegesen kisebb volt, mint a hivatkozott, Graham és mtsai által közölt cikkben szereplőké ($52\pm 3\%$) [102]. Az iszkémia szerepét illetően érdekes megállapítást tettek Gomes és mtsai [97]. Vizsgálatukba stabil anginás panaszokkal élő, $\geq 40\%$ -os EF-jú betegeket vontak be, akiknél terheléses vizsgálattal kiváltható volt az iszkémia. Azt találták, hogy sikeres katéteres intervenciót követően 1 hónappal szignifikáns mértékben csökkent az MSNA [97].

A jelen kutatásunkba bevont 56, angina tekintetében stabil beteg vizsgálatából származó eredményeink a Grassi és mtsai által publikált eredményeket erősítik meg. Az alcsoportokat szeparáltan vizsgálva megállapításainkat kiterjeszthettük a HFmrEF alcsoportra is. Az iszkémia szerepének tisztázására további vizsgálatok szükségesek.

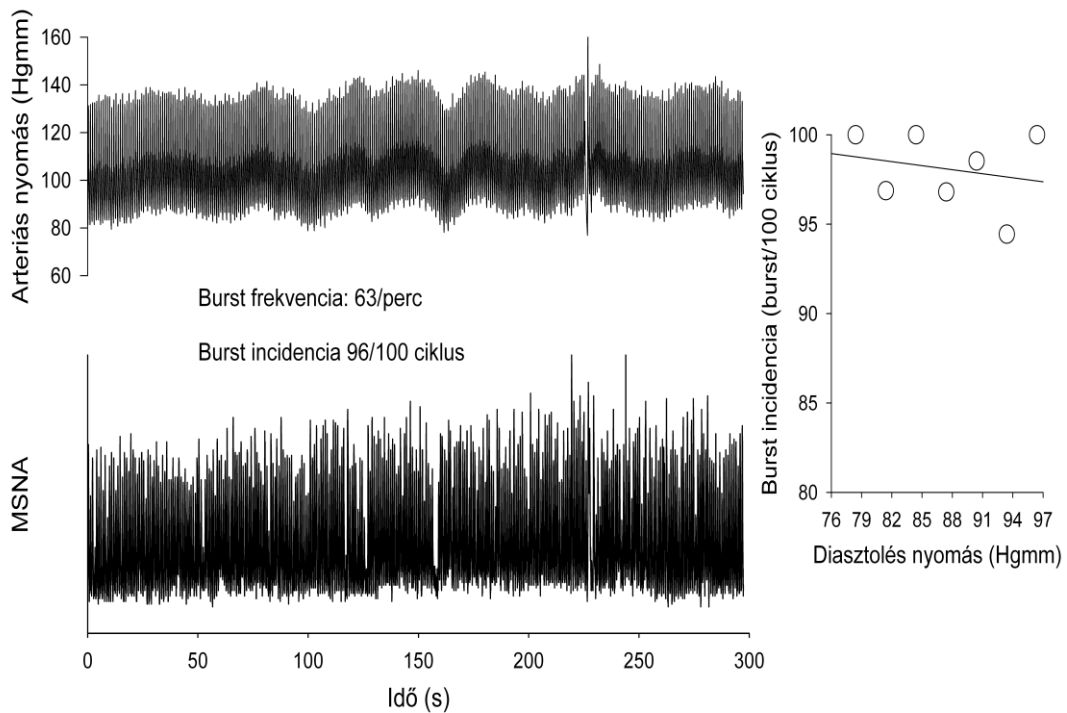
5.3. A szimpatikus baroreflex érzékenység meghatározásának metodikai kérdései, a vizsgálat korlátai szívelégtelenségben

Mint a bevezetőben részleteztem, az MSNA és a vérnyomás felvételek birtokában megítélhető a szimpatikus baroreflex reguláció mértéke, „érzékenysége”. Azt váránk, hogy a szimpatikus burst, mint a szimpatikus aktivitási csúcs „burkológörbéje” amplitúdójával, illetve a görbe alatti területtel a legszerencsésebb paraméter az aktivitásváltozás jellemzésére. A gyakorlatban azonban a spontán vérnyomás hullámzásokat és az MSNA amplitúdót, areát, illetve esetenként még ezeken túl az incidenciát is figyelembe vevő „totális aktivitást”

alkalmazó baroreflex indexek meghatározhatósága egészséges alanyokban is korlátozott, s az indexek nem mutatnak szoros összefüggést gyógyszeres teszteken alapuló szimpatikus BRS értékekkel [55, 80]. A jelenség magyarázata jelenleg nem egyértelmű. Kienbaum és mtsai vetették fel azt a lehetőséget, hogy a szimpatikus burst incidencia és a burst area szabályozása nem teljesen analóg folyamat, esetleg eltérő központok szabályozzák [60]. Nem tartom kizártnak, hogy a jelenség hátterében technikai okok is állnak. A burst amplitúdó és area nagyon érzékenyek a regisztráló mikrotű helyzetére. Minimális pozíció változások, - mint ahogy azt mi is megfigyeltük például a spontán légzésről a vezényelt légzésre történő váltásoknál, esetenként teljes szignál-vesztéssel, de legalábbis szignál amplitúdó változással járnak. Egy ilyen változás durván meghamisítja a baroreflex összefüggéseket. Az amplitúdó változása nem befolyásolja a burst incidencia értelmezését, s talán ezzel magyarázható, hogy egészséges önkéntesek körében a BRS_{SYMP} -incidencia vizsgálatot több közlemény jól kivitelezhetőnek találta [80-81].

A súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegek körében ismert volt a szimpatikus BRS értékek csökkenése, azonban magáról a meghatározhatóságról kevés adat állt rendelkezésre. Saját korábbi „pilot” vizsgálatunkban a BRS_{SYMP} -incidencia módszerrel, s egy liberális $r \geq 0.4$ korrelációs határértéket választva is csak a szívelégtelenségben szenvedő betegek felében volt meghatározható a szenzitivitás [83]. Jelen vizsgálatunkban a közmegegyezés szerint elfogadott $r \geq 0.5$, és a Holwerda és mtsai által javasolt $r \geq 0.7$ korrelációs határértékeket is teszteltük [82]. Azt találtuk, hogy a szigorúbb határérték, mely nyilvánvalóan véd a véletlenszerű összefüggések baroreflexként történő értelmezésétől nem befolyásolta egészséges kontrolljainkban a BRS_{SYMP} -incidencia meghatározhatóságát (*V. Táblázat*). Ezzel szemben a BRS_{SYMP} -incidencia meghatározhatósága szívelégtelen betegekben, nyugalmi körülmények között, spontán légzési frekvencia mellett mindössze 39%-os volt (*V. Táblázat*). Amikor a szimpatikus BRS index meghatározhatósága alapján csoportosítottuk a betegeket, egyértelművé vált, hogy a meghatározhatatlan, illetve csak a „liberális” határérték mentén meghatározható

alcsoportokban számottevően nagyobb volt a nyugalmi burst frekvencia és incidencia (VI. Táblázat). A meghatározhatatlan burst incidencia – diasztolés nyomás összefüggés magyarázata a rendkívül magas, esetenként a 100%-ot közelítő burst incidencia lehetett, mely tág diasztolés nyomáshatárok közt változatlanul fennállt (12. ábra).



12. ábra. Súlyos szívelégtelenségben szenvedő beteg 5 perces artériás nyomás és MSNA felvétele. A jobb oldali inzert a diasztolés nyomás és a burst incidencia összefüggést szemlélteti.

Az, hogy a nyugalmi spontán vérnyomásingadozások e betegcsoportban nem járnak számottevő burst gátlással, nem jelenti azt, hogy a baroreflex kontroll elveszik, a változatlanul szív ciklusokhoz kapcsolódó burst aktivitás jelzi a kontroll meglétét. A BRS_{SYMP} -incidencia a szívelégtelen betegek többségében épp a rendkívül fokozott szimpatikus aktivitás miatt meghatározhatatlan. A gyógyszeresen kiváltott vérnyomás hullámzások azonban lényegesen nagyobbak, mint a nyugalmi spontán fluktuációk, elképzelhető, hogy olyan diasztolés tartományt is elérnek, ahol már érvényesülhet a burst inhibíció. Jelen megfigyeléseink ezért a

farmakológiai tesztekre nem kiterjeszhetőek. Érdekes kérdés, hogy a betegek esetleg képesek változatlan burst incidencia mellett a burst amplitúdó/area, végsősoron a receptorok felé felszabaduló noradrenalin mennyiségének növelésére. Ez meghatározhatja egy hipotenzív eseményre; például egy malignus ritmuszavar okozta vérnyomásesésre adott vazopresszor válaszukat [103]. E fontos kérdés vizsgálatának technikai buktatóit már a korábbiakban említettem.

A meghatározhatatlan BRS_{SYMP} -incidencia alapján kijelölt csoportban nem csak a szimpatikus aktivitás volt fokozott, hanem tendenciaszerűen alacsonyabb EF és magasabb NT-proBNP értékeket találtam (VI. Táblázat). Feltételezhető, hogy egy súlyosabb állapotú alcsoportról van szó. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a meghatározhatatlan kardiovagális BRS indexek szívelégtelen betegek körében a kedvezőtlen kimenetelt, fokozott mortalitást jelzik [88]. A kardiovagális BRS indexekről az alábbiakban bővebben esik majd szó. Itt azt kell megjegyeznünk, hogy a meghatározhatatlan szimpatikus baroreflex indexek prognosztikus szerepéről egyelőre nincsenek adatok, de megfigyelésünk alapján érdemes lenne ezt utánkötéses vizsgálatokban ellenőrizni.

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

A HRV idő-, és frekvencia tartománybeli paraméterei évtizedek óta képezik kutatások tárgyát. Jelen kutatásunk nem fókuszált a pulzus variabilitásra, inkább a vérnyomás-pulzus összefüggésekre, a kardiovagális baroreflex érzékenységre fókuszáltunk. A gyógyszeres és spontán módszerekkel meghatározott kardiovagális indexekről hosszú ideje tudjuk, hogy értékük szívelégtelenségben kórosan csökkenhet [16, 87-89]. Nagy figyelmet váltott ki, amikor a kórosan csökkent kardiovagális BRS indexekről, (és bizonyos HRV paraméterekről) bebizonyosodott, hogy akut szívinfarktust követően összefüggenek a kedvezőtlen kimenetellel

[104-105]. Utóbb a BRS értékekről hasonló megfigyelést tettek szívelégtelenségben is [87], illetve, mint korábban említettem kiderült, hogy hasonló jelentőséggel bírhat a meghatározhatatlan kardiovagális BRS is [88]. Az elmúlt két évtized során jelentősen megváltozott a szívelégtelenség kezelése, új gyógyszerek jelentek meg, fokozott figyelmet fordítunk a terápia optimalizálására. Paleczny és mtsai 2019-es közleményükben arról számoltak be, hogy HFrEF betegek körében három különböző módszerrel (egy gyógyszeres, két spontán) meghatározott kardiovagális BRS nem jelezte az 5 éves túlélés esélyét [90]. A súlyosabb HFrEF csoportra koncentrált figyelem kiterjedt a mérsékelten csökkent-, illetve megtartott kamrafunkciójú betegekre is. Ez utóbbi csoportokban a kardiovagális BRS prognosztikus szerepe tisztázatlan maradt [91].

Érdeemes emlékezni a technikai limitációkra is. A paraszimpatikus idegrendszer által közvetített pulzusszám válaszok, - szemben a szimpatikus burst válaszokkal, - az életkor előrehaladtával csökkennek [106-107]. Jól tudjuk az életkor előrehaladtával a szívelégtelenség is halmozódik és ez zavarja az alacsony kardiovagális BRS értelmezését. További gondot jelenthet az extraszisztólék jelentkezése, mely ebben a betegcsoportban gyakori jelenség, s különösen a spektrális analíziseket gátolja [88].

Saját megfigyelésünk azt igazolja, hogy a spontán szekvenciák módszerével meghatározott kardiovagális BRS értékek nem különítik el a betegeket az egészséges kontrolloktól. Bár a később részletezendő LVL növelte a BRS indexek meghatározhatóságát, azok diszkriminatív értéke nem javult.

5.5. A lassú vezényelt légzés szerepe a baroreflex érzékenységi indexek meghatározásában szívelégtelenségben

Szívelégtelenségben gyakori a gyors, felületes légzés, s időnként éber betegeken is megfigyelhető a periodikus légzés [84, 85]. A jelen kutatásban vizsgált a betegcsoportokban

általános volt a tachypnoe (*I. Táblázat*). Az adatbázisban szereplő két alanynál volt megfigyelhető éber állapotú periodikus légzés, ezek közül egyik sem került bevonásra a metodikai kérdéseket vizsgáló tanulmányba.

A vizsgálat során a LVL alkalmazása volt hivatott a légzési mintázatot standardizálni [57, 90]. Kutatásunk alapján elmondható, hogy a szívelégtelenségben szenvedő betegeknél up-, és down-BRS indexek meghatározhatósága szignifikánsan megnőtt 6/perces vezényelt légzés során, azonban értékük nem változott sem az egészséges alanyok, sem a betegek körében. Egészséges, fiatal alanyokról szóló korábbi közlemények az up-BRS értékek szignifikáns növekedéséről számoltak be 6/min LVL során [108-110]. Egészséges önkénteseinknél a BRS értékek változásának hiánya életkorukkal hozható összefüggésbe.

A LVL MSNA-ra gyakorolt hatásai szívelégtelenségben jól ismert [30, 69]. A korábbi közleményekhez hasonlóan a mély belégzés a jelen vizsgálatban is csökkentette a burst frekvenciát és burst incidenciát a szívelégtelen betegek körében és kisebb mértékű csökkenést okozott az egészséges alanyok szimpatikus aktivitásában is. A burst jelentkezés mellett a LVL során nyilvánvalóan változott a burst amplitúdó, illetve burst area is (*10. ábra*). A jelen vizsgálatban is észlelhetőek voltak a légzési szimpatikus-gátlás egyéni különbségei, azonban a tényleges légzési térfogatok ismerete nélkül a szimpatikus válaszok pontosan nem értelmezhetőek [111]. A szimpatikus aktivitást csökkentendő lehetőségként az LVL terápiás használata szívelégtelenségben is felmerülhet, hasonlóan a magas vérnyomásbetegségben történő alkalmazáshoz.

Saját vizsgálatunk igazolta, hogy a $BRS_{SYMP-incidencia}$ meghatározhatósága, - szemben a kardiovagális BRS-sel, LVL során csökken. Az LVL a szaporább légzéssel szemben markánsabb vérnyomáshullámzást generál (*10. ábra*). Ugyanakkor a légzésre adott autonóm válaszok korán sem redukálhatók artériás baroreflex mechanizmusra. Emellett a tüdő különböző feszülésreceptorai illetve a kardiopulmonális baroreceptorok is fontos szerepet

játszanak. A különböző mechanizmusokkal kiváltott vagális válaszok a belégzés kezdetén egy irányba mutatnak; - gyors, drámai mértékű vagus aktivitáscsökkenés jelentkezik, mely tachycardizálódást eredményez, a kilégzés pedig fordított hatású. Amikor LVL-re alapozott kardiovagális BRS meghatározást végzünk, tudomásul vesszük, hogy az artériás baroreflex mellett egyéb hatások is „kontaminálják” a választ [86]. A szimpatikus válaszoknál ez a szinergizmus nem érvényesül, a mély belégzés egyfajta „szűrőként” modulálja a szimpatikus aktivitást [70]. Bár a légzés standardizálása változatlanul indokolt, a szimpatikus BRS vizsgálatoknál, a 6/perces frekvencia helyett más értéket kell választanunk, melynek meghatározása további vizsgálatokat igényel.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

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

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

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

Új megállapítások:

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

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

7. SUMMARY

Heart failure currently is a worldwide epidemic; one of the leading causes of morbidity and mortality. During the past decades much of our efforts have been dedicated to the management of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). Remarkable new diagnostic and therapeutic goals have been achieved in this field. More recently other heart failure groups; - those with mildly reduced (HFmrEF) and preserved ejection fraction (HFpEF) have gained similar attention, however further efforts are required to elucidate all aspects of these entities.

Pathological neurohormonal activations is well known in HFrEF group, however regarding to HFmrEF group less data is available. The documentation of the degree and pattern of sympathetic activation in this patient group would allow better understanding the processes, and could clarify the pathophysiological connections between heart failure subgroups with different ejection fractions. This would be essential to be known for the prognosis of the heart failure and it could help in the selection of the medical treatment.

Our investigations are aimed for the MSNA characteristics of the HFrEF and the HFmrEF group, while paying particular attention to the MSNA baroreflex regulation.

New observations:

1. We have documented in a large patient population, that the MSNA activity in the HFmrEF group is significantly higher, than in the healthy controls, but also significantly lower, than measured in the HFrEF groups. We also demonstrated, that the sympathetic baroreflex index ($BRS_{SYMP-incidence}$) has a lower value, than in healthy controls, but larger, than what was found in the HFrEF group. We have found significant correlation between burst frequency and NTproBNP level. The burst frequency showed a

significant inverse correlation with the ejection fraction, the RR interval, the pulse pressure and with the stroke volume index.

2. We have confirmed that the etiology of heart failure doesn't influence the level of sympathetic activity in the HFrEF group. Our study is the first to document the same relationship in the HFmrEF subgroup.
3. We have demonstrated, that the determinability of the $BRS_{SYMP-incidence}$ in heart failure patients is limited. The undeterminable $BRS_{SYMP-incidence}$ is correlated with the higher values of the resting MSNA burst frequency and the burst incidence. Thus, the undeterminable $BRS_{SYMP-incidence}$ in heart failure patients could be associated with more advanced disease, however the prognostic value of this sign is not yet known.
4. We have demonstrated, that the determinability of the kardiovagal BRS values in heart failure group is limited, and these parameters cannot differentiate the heart failure patients from the healthy controls.
5. The 6/min slow patterned breathing caused a decline in MSNA burst frequency and burst incidence in both studied groups, however the degree of changes was significantly higher in heart failure patients than in healthy controls. The slow patterned breathing increased the determinability of the kardiovagal BRS indexes in the heart failure group, but their discriminative capabilities were not increased. Slow patterned breathing on the other hand decreased the determinability of the $BRS_{SYMP-incidence}$.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Lippi G, Sanchis-Gomar F. - *Global epidemiology and future trends of heart failure.* - AME Med J 2020;5. doi: [10.21037/amj.2020.03.03](https://doi.org/10.21037/amj.2020.03.03)
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr. és mtsai., American College of Kardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines – 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Kardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines – Circulation – 2013;128: e240–e327. doi: [10.1016/j.jacc.2013.05.019](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019).
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF és mtsai., ESC Scientific Document Group – 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Kardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC – Eur J Heart Fail– 2016;18: 891-975. doi: [10.1002/ejhf.592](https://doi.org/10.1002/ejhf.592).
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A és mtsai., ESC Scientific Document Group – 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure – Eur J Heart Fail – 2021; 42:3599-3726. doi: [10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368).
5. Chioncel O, Lainsvca M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG és mtsai. – *Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry.* – Eur J Heart Fail 2017;19: 1574 -1585. doi: [10.1002/ejhf.813](https://doi.org/10.1002/ejhf.813).
6. Hsu JJ, Ziaieian B, Fonarow GC. – *Heart Failure With Mid-Range (Borderline) Ejection Fraction: Clinical Implications and Future Directions* – JACC Heart Fail – 2017;7: 763-771. doi: [10.1016/j.jchf.2017.06.013](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.06.013).

7. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L és mtsai. – *A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction* – Eur J Heart Fail – 2017;19: 1624–1634. doi: [10.1002/ejhf.945](https://doi.org/10.1002/ejhf.945).
8. Savarese G, Orsini N, Hage C, Dahlström U, Vedin O és mtsai.– *Associations with and prognostic and discriminatory role of N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide in heart failure with preserved versus mid-range versus reduced ejection fraction* – J Card Fail – 2018;24: 365–374. doi: [10.1016/j.cardfail.2018.03.010](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.03.010).
9. Webb J, Draper J, Fovargue L, Sieniewicz B, Gould J és mtsai. – *Is heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF) a distinct clinical entity or an overlap group?* – Intern J Kardiol Heart Vasc – 2018;21: 1–6. doi: [10.1016/j.ijcha.2018.06.001](https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2018.06.001).
10. Shivkumar K, Ajijola OA, Anand I, Armour JA, Chen PS és mtsai. – *Clinical neurokardiology defining the value of neuroscience-based kardiovaszular therapeutics.* – J Physiol 2016;594: 3911-3954. doi: [10.1113/JP271870](https://doi.org/10.1113/JP271870).
11. Charkoudian N, Wallin BG. – *Sympathetic neural activity to the kardiovascular system: integrator of systemic physiology and interindividual characteristics* – Compr Physiol– 2014;4: 825-850. doi: [10.1002/cphy.c130038](https://doi.org/10.1002/cphy.c130038).
12. Toschi-Dias E, Urbana M, Rondon PB, Cogliati C, Paolocci N és mtsai. – *Contribution of autonomic reflexes to the hyperadrenergic state in heart failure* – Front Neurosci – 2017;11: 162. doi: [10.3389/fnins.2017.00162](https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00162).
13. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L Palma JA – *Baroreflex dysfunction* – N Engl J Med – 2020; 382: 163-178. doi: [10.1056/NEJMra1509723](https://doi.org/10.1056/NEJMra1509723).
14. Salman IM – *Major autonomic neuroregulatory pathways underlying short- and long-term control of kardiovascular function* – Curr Hypertens Rep –2016;18. doi: [10.1007/s11906-016-0625-x](https://doi.org/10.1007/s11906-016-0625-x).
15. Floras JS. – *Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model* – J Am Coll Kardiol 2009;54: 375-385. doi: [10.1016/j.jacc.2009.03.061](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.061).

16. Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. – *Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease* – N Engl J Med – 1971;285: 877–883. doi: [10.1056/NEJM197110142851602](https://doi.org/10.1056/NEJM197110142851602).
17. Leimbach WN Jr., Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sundlöf G és mtsa. – *Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure* – Circulation –1986;73: 913–919. doi: [10.1161/01.cir.73.5.913](https://doi.org/10.1161/01.cir.73.5.913).
18. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS. – *Clinical and hemodynamic correlates of sympathetic nerve activity in normal humans and patients with heart failure: evidence from direct microneurographic recordings* – J Am Coll Kardiol – 1990;16: 1125–1134. doi: [10.1016/0735-1097\(90\)90544-y](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90544-y).
19. Grassi G, Mancina G, Esler M. – *Central and peripheral sympathetic activation in heart failure* – Cardiovascular Research – 2022;118:1857-1871. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab222>
20. Dibner-Dunlap ME, Smith ML, Kinugawa T, Thames MD. - *Enalaprilat augments arterial and kardiopulmonary baroreflex control of sympathetic nerve activity in patients with heart failure.* – J Am Coll Kardiol 1996;27: 358-364. doi: [10.1016/0735-1097\(95\)00484-x](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00484-x)
21. Millar PJ, Murai H, Floras J. – *Paradoxical sympathetic reflex activation in human heart failure.* - Circulation 2015;131: 459-468. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010765](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010765).
22. Coats AJ, Clark AL, Piepoli M, Volterrani M, Poole-Wilson P. - *Symptomes and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis* - Br Heart J 1994;72: S35-S39. doi: [10.1136/hrt.72.2_suppl.s36](https://doi.org/10.1136/hrt.72.2_suppl.s36).
23. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, Adamopoulos S, Sleight P és mtsa. - *Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure.* - Circulation 1996; 93: 940-952. doi: [10.1161/01.cir.93.5.940](https://doi.org/10.1161/01.cir.93.5.940)
24. Notarius CF, Atchison DJ, Floras JS. - *Impact of heart failure and exercise capacity on sympathetic response to handgrip exercise.* - Am J Physiol 2001; 280: H969-H976. doi: [10.1152/ajpheart.2001.280.3.H969](https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.3.H969)

25. Chen WW, Xiong XQ, Chen Q, Li YH, Kang YM és mtsa. – *Cardiac sympathetic afferent reflex and its implications for sympathetic activation in chronic heart failure and hypertension* – Acta Physiol (Oxf) – 2015;213: 778–794. doi: [10.1111/apha.12447](https://doi.org/10.1111/apha.12447).
26. Floras JS, Ponikowski P. - *The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction.* - Eur Heart J 2015; 36: 1974-1982. doi:[10.1093/eurheartj/ehv087](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv087)
27. Floras JS. – *Alterations in the sympathetic and parasympathetic nervous systems in heart failure* – in: Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease (4th Edition, Elsevier, Amsterdam) – 2019; pp. 181–200. doi: [10.1016/B978-0-323-60987-6.00013-2](https://doi.org/10.1016/B978-0-323-60987-6.00013-2).
28. Munger MA, Stanek EJ, Nara AR, Strohl KP, Decker MJ és mtsa. – *Arterial oxygen saturation in chronic congestive heart failure* – Am J Kardiol – 1994;73: 180–185. doi: [10.1016/0002-9149\(94\)90211-9](https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90211-9).
29. Despas F, Lambert E, Vaccaro A, Labrunee M, Franchitto N és mtsai. - *Peripheral chemoreflex activation contributes to sympathetic baroreflex impairment in chronic heart failure.* - J Hypertens 2012;30: 754-760. doi: [10.1097/HJH.0b013e328350136c](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328350136c).
30. Goso Y, Asanoi H, Ishise H, Kameyama T, Hirai T és mtsai. - *Respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure.* - Circulation 2001;104: 418-423. doi: [10.1161/hc2901.093111](https://doi.org/10.1161/hc2901.093111)
31. Narkiewicz K, Pesek CA, van de Borne PJ, Kato M, Somers VK. - *Enhanced sympathetic and ventilatory responses to central chemoreflex activation in heart failure.* - Circulation 1999;100: 262–267. doi: [10.1161/01.cir.100.3.262](https://doi.org/10.1161/01.cir.100.3.262)
32. Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, Francis DP, Doehner W és mtsai. - *Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure.* - Circulation 2001;104: 544–549. doi: [10.1161/hc3101.093699](https://doi.org/10.1161/hc3101.093699)
33. Sun SY, Wang W, Zucker IH, Schultz HD. - *Enhanced peripheral chemoreflex function in conscious rabbits with pacing-induced heart failure.* - J Appl Physiol 1999;86: 1264–1272. doi: [10.1152/jappl.1999.86.4.1264](https://doi.org/10.1152/jappl.1999.86.4.1264).

34. Chapleau MW, Sabharwal R. - *Methods of assessing vagus nerve activity and reflexes.* -Heart Fail Rev 2011;16: 109-127. doi: [10.1007/s10741-010-9174-6](https://doi.org/10.1007/s10741-010-9174-6)
35. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. – *Time-domain measurements of heart rate variability* – Kardiol Clin – 1992;10: 487-498. doi: [10.1016/S0733-8651\(18\)30230-3](https://doi.org/10.1016/S0733-8651(18)30230-3)
36. Task Force of the European Society of Kardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology – *Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use* – Circulation – 1996;93: 1043-1065. doi: [10.1161/01.cir.93.5.1043](https://doi.org/10.1161/01.cir.93.5.1043)
37. Julien C. – *The enigma of Mayer waves: Facts and models* – Kardiovasc Res –2006;70: 12-21. doi: [10.1016/j.kardiores.2005.11.008](https://doi.org/10.1016/j.kardiores.2005.11.008).
38. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. – *Kardiovascular neural regulation explored in the frequency domain* – Circulation – 1991;84: 482-492. doi: [10.1161/01.cir.84.2.482](https://doi.org/10.1161/01.cir.84.2.482).
39. Barnett WH, Latash EM, Capps RA, Dick TE, Wehrwein EA és mtsai. – *Traube–Hering waves are formed by interaction of respiratory sinus arrhythmia and pulse pressure modulation in healthy men* – Journal of Applied Physiology – 2020;129: 1193-1202. doi: [10.1152/jappphysiol.00452.2020](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00452.2020).
40. Pinna GD, Maestri R, Torunski A, Danilowicz-Szymanowicz L, Szwoch M és mtsai. – *Heart rate variability measures: a fresh look at reliability* – Clinical Science (Lond) – 2007;113: 131–140. doi: [10.1042/CS20070055](https://doi.org/10.1042/CS20070055).
41. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D és mtsai. – *Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure* –N Engl J Med – 1984;311: 819–823. doi: [10.1056/NEJM198409273111303](https://doi.org/10.1056/NEJM198409273111303).
42. Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A és mtsa. – *Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart* – J Am Coll Kardiol –1995;26: 1257–1263. doi: [10.1016/0735-1097\(95\)00332-0](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00332-0).

43. Vallbo ÅB – *Microneurography: how it started and how it works* – J Neurophysiol – 2018;120: 1415–1427. doi: [10.1152/jn.00933.2017](https://doi.org/10.1152/jn.00933.2017).
44. Shoemaker JK, Klassen SA, Badrov MB, Fadel PJ. – *Fifty years of microneurography: insights into neural mechanisms in humans* – J Neurophysiol – 2018;119: 1731–1744. doi: [10.1152/jn.00841.2017](https://doi.org/10.1152/jn.00841.2017)
45. Macefield VG. – *Chapter 28. Sympathetic microneurography* – in Buijs RM, Swaab DF eds. *Handbook of of Clinical Neurology* – 2013;17: 353-364. doi: [10.1016/B978-0-444-53491-0.00028-6](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53491-0.00028-6).
46. Eckberg DL, Sleight P. – *Human baroreflexes in health and disease* – Clarendon Press, Oxford – 1992. pp 216-226. ISBN: 0198576935 9780198576938
47. Wallin BG, Sundlöf G, Eriksson BM, Dominiak P, Grobecker H és mtsa. – *Plasma noradrenaline correlates to sympathetic muscle nerve activity in normotensive man* – Acta Physiol Scand – 1981;111: 69–73. doi: [10.1111/j.1748-1716.1981.tb06706.x](https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1981.tb06706.x).
48. Urbancsek R, Forgács IN, Papp TB, Boczán J., Barta J és mtsai. – *Az izom szimpatikus idegaktivitás vizsgálatának elméleti alapjai és története* – Orv Hetil – 2020;161: 1190–1199. doi: [10.1556/650.2020.31780](https://doi.org/10.1556/650.2020.31780)
49. White DW, J Shoemaker JK, Raven PB. – *Methods and considerations for the analysis and standardization of assessing muscle sympathetic nerve activity in humans* – Auton Neurosci 2015;193: 12–21. doi: [10.1016/j.autneu.2015.08.004](https://doi.org/10.1016/j.autneu.2015.08.004).
50. Hart EC, Head GA, Carter JR, Wallin BG, May CN és mtsai. – *Recording sympathetic nerve activity in conscious humans and other mammals: guidelines and the road to standardization* – Am J Physiol – 2017;312: H1031-H1051. doi: [10.1152/ajpheart.00703.2016](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00703.2016).
51. Fagius J, Wallin BG. – *Sympathetic reflex latencies and conduction velocities in normal man* – J Neurol Sci – 1980;47: 433–448. doi: [10.1016/0022-510x\(80\)90098-2](https://doi.org/10.1016/0022-510x(80)90098-2).

52. Sundlöf G, Wallin BG. – *Human muscle nerve sympathetic activity at rest. Relationship to blood pressure and age* – J Physiol – 1978;274: 621–637. doi: [10.1113/jphysiol.1978.sp012170](https://doi.org/10.1113/jphysiol.1978.sp012170).
53. Ebert TJ, Cowley AW – *Baroreflex modulation of sympathetic outflow during physiological increases of vasopressin in humans* – Am J Physiol – 1992;262: H1372-H1378. doi: [10.1152/ajpheart.1992.262.5.H1372](https://doi.org/10.1152/ajpheart.1992.262.5.H1372).
54. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW – *Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man: a quantitative method of assessing baroreflex sensitivity* – Circ Res – 1969;24: 109-121. doi: [10.1161/01.res.24.1.109](https://doi.org/10.1161/01.res.24.1.109).
55. Rudas L, Crossman AA, Morillo CA, Halliwill JR, Tahvanainen KU és mtsai. – *Human sympathetic and vagal baroreflex responses to sequential nitroprusside and phenylephrine* – Am J Physiol – 1999;276: H1691–H1698. doi: [10.1152/ajpheart.1999.276.5.h1691](https://doi.org/10.1152/ajpheart.1999.276.5.h1691).
56. Zöllei É, Paprika D, Rudas L. – *Measures of cardiovascular autonomic regulation derived from spontaneous methods and the Valsalva maneuver* – Auton Neurosci – 2003;103: 100-105. doi: [10.1016/s1566-0702\(02\)00151-0](https://doi.org/10.1016/s1566-0702(02)00151-0).
57. Laude D, Elghozi JL, Girard A, Bellard E, Bouhaddi M és mtsai. - *Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the EuroBaVar study)* – Am J Physiol 2004;286: R226-R231. doi: [0.1152/ajpregu.00709.2002](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00709.2002).
58. Parati G, Frattola A, Di Rienzo M, Castiglioni P, Pedotti A és mtsa. – *Effects of aging on 24-h dynamic baroreceptor control of heart rate in ambulant subjects* – Am J Physiol – 1995;268: H1606–H1612. doi: [10.1152/ajpheart.1995.268.4.H1606](https://doi.org/10.1152/ajpheart.1995.268.4.H1606)
59. Hughson RL, Quintin L, Annat G, Yamamoto Y, Gharib C. – *Spontaneous baroreflex by sequence and power spectral methods in humans* – Clin Physiol (Oxf) – 1993;13: 663–676. doi: [10.1111/j.1475-097x.1993.tb00481.x](https://doi.org/10.1111/j.1475-097x.1993.tb00481.x).
60. Kienbaum P, Karlsson T, Sverrisdottir YB, Elam M, Wallin BG. – *Two sites for modulation of human sympathetic activity by arterial baroreceptors?* – J Physiol – 2001;531: 861–869. doi: [10.1111/j.1469-7793.2001.0861h.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.0861h.x).

61. Lambert EA, Thompson J, Schlaich M, Laude D, Elghozi JL és mtsai. – *Sympathetic and cardiac baroreflex function in panic disorder* – J Hypertens – 2002;20: 2445–2451. doi: [10.1097/00004872-200212000-00025](https://doi.org/10.1097/00004872-200212000-00025).
62. Keller DM, Cui J, Davis SL, Low DA, Crandall CG. – *Heat stress enhances arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity via increased sensitivity of burst gating, not burst area in humans* – J Physiol – 2006;573: 445–451. doi: [10.1113/jphysiol.2006.108662](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.108662).
63. Carter JR, Durocher JJ, Larson RA, DellaValla JP, Yang H. – *Sympathetic neural responses to 24-hour sleep deprivation in humans: sex differences* – Am J Physiol – 2012; 302: H1991–H1997. doi: [10.1152/ajpheart.01132.2011](https://doi.org/10.1152/ajpheart.01132.2011).
64. May O, Arildsen H.– *Assessing kardiovascular autonomic neuropathy in diabetes mellitus. How many tests to use?* – J Diabetes Complications – 2000;14: 7-12. doi: [10.1016/s1056-8727\(00\)00062-3](https://doi.org/10.1016/s1056-8727(00)00062-3).)
65. Low PA, Tomalia VA, Park KJ. – *Autonomic function tests: some clinical applications* – J Clin Neurol – 2013;9:1-8. doi: [10.3988/jcn.2013.9.1.1](https://doi.org/10.3988/jcn.2013.9.1.1).
66. Seals DR, Suwarno NO, Joyner MJ, Iber C, Copeland JG és mtsa. – *Respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity in intact and lung denervated humans* – Circ Res – 1993;72: 440–454. doi: [10.1161/01.res.72.2.440](https://doi.org/10.1161/01.res.72.2.440).
67. Oneda B, Ortega KC, Gusmão JL, Araújo TG, Mion D Jr. – *Sympathetic nerve activity is decreased during device-guided slow breathing* – Hypertens Res – 2010;33:708-712. doi: [10.1038/hr.2010.74](https://doi.org/10.1038/hr.2010.74).
68. Hering D, Kucharska W, Kara T, Somers VK, Parati G, és mtsa. – *Effects of acute and long-term slow breathing exercise on muscle sympathetic nerve activity in untreated male patients with hypertension.* – J Hypertens – 2013;31: 739-746. doi: [10.1097/HJH.0b013e32835eb2cf](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835eb2cf).
69. Harada D, Asanoi H, Takagawa J, Ishise H, Ueno H és mtsai. – *Slow and deep respiration suppresses steady-state sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure: from*

- modeling to clinical application.* – Am J Physiol – 2014;307: H1159-H1168. doi: [10.1152/ajpheart.00109.2014](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00109.2014).
70. Eckberg DL. – *The human respiratory gate.* – J Physiol – 2003;548: 339–352. doi: [10.1113/jphysiol.2002.037192](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.037192).
71. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Lanfranchi A, Vailati S és mtsai. – *Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure.* – Circulation – 1995;92: 3206–3211. doi: [10.1161/01.cir.92.11.3206](https://doi.org/10.1161/01.cir.92.11.3206)
72. Rundqvist B, Elam M, Bergmann-Sverrisdottir Y, Eisenhofer G, Friberg P. – *Increased cardiac adrenergic drive precedes generalized sympathetic activation in human heart failure.* – Circulation – 1997;95: 169–175. doi: [10.1161/01.cir.95.1.169](https://doi.org/10.1161/01.cir.95.1.169).
73. van Bilsen M, Patel HC, Bauersachs J, Böhm M, Borggrefe M és mtsai. – *The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure: a scientific position statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Kardiology.* – Eur J Heart Fail – 2017;19: 1361–1378. doi: [10.1002/ejhf.921](https://doi.org/10.1002/ejhf.921).
74. Barretto ACP, Santos AC, Munhoz R, Rondon MUPB, Franco FG és mtsai. – *Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients.* – Intern J Kardiol – 2009;135: 302–307. doi: [10.1016/j.ijcard.2008.03.056](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.03.056).
75. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro F, Arenare F és mtsai. – *Sympathetic and baroreflex kardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction.* – Hypertension – 2009; 53: 205–209. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.121467](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.121467).
76. Verloop WL, Breeftink MMA, Santema BT, Bots ML és mtsai. – *A systematic review concerning the relation between the sympathetic nervous system and heart failure with preserved ejection fraction.* – PLoS One – 2015;10:e0117332. doi: [10.1371/journal.pone.0117332](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117332).

77. Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Gronda E, Spaziani D és mtsai. – *Sympathetic and baroreflex alterations in congestive heart failure with preserved, midrange and reduced ejection fraction.* – J Hypertens – 2019;37: 443–448. doi: [10.1097/HJH.0000000000001856](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001856).
78. Notarius CF, Spaak J, Morris BL, Floras JS. – *Comparison of muscle sympathetic activity in ischemic and nonischemic heart failure.* – J Cardiac Fail – 2007;13: 470–475. doi: [10.1016/j.cardfail.2007.03.014](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.03.014).
79. Grassi G, Seravalle G, Bertinieri G, Turri C, Stella ML és mtsai. – *Sympathetic and reflex abnormalities in heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated kardiomyopathy.* – Clin Sci (Lond) – 2001;101: 141–146. doi: [10.1042/CS20000326](https://doi.org/10.1042/CS20000326).
80. Hart EC, Joyner MJ, Wallin BG, Karlsson T, Curry TB és mtsa. – *Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity: a nonpharmacological measure of baroreflex sensitivity.* – Am J Physiol – 2010;298: H816–H822. doi: [10.1152/ajpheart.00924.2009](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00924.2009).
81. Taylor CE, Witter T, El Sayed K, Hissen SL, Johnson AW és mtsa. – *Relationship between spontaneous sympathetic baroreflex sensitivity and cardiac baroreflex sensitivity in healthy young individuals.* – Physiol Rep – 2015.;3: e12536. doi: [10.14814/phy2.12536](https://doi.org/10.14814/phy2.12536).
82. Holwerda SW, Carter JR, Yang H, Wang J, Pierce GL és mtsa. – *CORP: Standardizing methodology for assessing spontaneous baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in humans.* – Am J Physiol – 2021;320: H762-H771. doi: [10.1152/ajpheart.00704.2020](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00704.2020).
83. Urbancsek R, Forgács IN, Papp TB, Boczán J, Barta J és mtsai. – *Kardiovagális és szimpatikus artériás baroreflex szabályozásának vizsgálata szívelégtelenségben.* – Orv Hetil – 2021;162: 91–98. doi: [10.1556/650.2021.31962](https://doi.org/10.1556/650.2021.31962)
84. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R és mtsai. – *Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure.* – Circulation – 1999;99: 1435-1440. doi: [10.1161/01.cir.99.11.1435](https://doi.org/10.1161/01.cir.99.11.1435).
85. Mortara A, Sleight P, Pinna GD, Maestri R, Prpa A és mtsai. – *Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by*

measures of heart rate variability. – Circulation – 1997;96: 246-252. doi: [10.1161/01.cir.96.1.246](https://doi.org/10.1161/01.cir.96.1.246).

86. Davies LC, Francis D, Jurák P, Kára T, Piepoli M és mtsa. – *Reproducibility of methods for assessing baroreflex sensitivity in normal controls and in patients with chronic heart failure.* – Clin Sci (Lond) – 1999;97: 515-522. doi: [10.1042/CS19990135](https://doi.org/10.1042/CS19990135)
87. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Prpa A, Maestri R és mtsai. – *Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure. Clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications.* – Circulation – 1997;96: 3450-3458. doi: [10.1161/01.cir.96.10.3450](https://doi.org/10.1161/01.cir.96.10.3450).
88. Pinna GD, Maestri R, Capomolla S, Febo O, Robbi E és mtsai. – *Applicability and clinical relevance of the transfer function method in the assessment of baroreflex sensitivity in heart failure patients.* – J Am Coll Kardiol – 2005;46: 1314-1321. doi: [10.1016/j.jacc.2005.06.062](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.06.062).
89. La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. – *Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications* – Ann Noninvasive Electrocardiol 2008;13: 191-207
doi: [10.1111/j.1542-474X.2008.00219.x](https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2008.00219.x)
90. Paleczny B, Olesińska-Mader M, Siennicka A, Niewiński P, Nowak K és mtsai – *Assessment of baroreflex sensitivity has no prognostic value in contemporary, optimally managed patients with mild-to-moderate heart failure with reduced ejection fraction: a retrospective analysis of 5-year survival.* – Eur J Heart Fail – 2019;21: 50-58. doi: [10.1002/ejhf.1306](https://doi.org/10.1002/ejhf.1306).
91. Parati G, Ochoa JE. – *Prognostic value of baroreflex sensitivity in heart failure. A 2018 reappraisal.* – Eur J Heart Fail – 2019;21: 59-62. doi: [10.1002/ejhf.1334](https://doi.org/10.1002/ejhf.1334).
92. Bernardi L, Porta C, Spicuzza L, Bellwon J, Spadacini G és mtsai. - *Slow breathing increases arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure.* – Circulation 2002;105: 143-145. doi: [10.1161/hc0202.103311](https://doi.org/10.1161/hc0202.103311).

93. Dutoit AP, Hart EC, Charkoudian N, Wallin BG, Curry TB és mtsa. - *Cardiac baroreflex sensitivity is not correlated to sympathetic baroreflex sensitivity within healthy young humans.* – Hypertension 2010;56: 1118-1123. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158329](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158329).
94. Marchi A, Bari V, DeMaria B, Esler M, Lamberth E és mtsai. - *Simultaneous characterization of sympathetic and cardiac arms of the baroreflex through sequence techniques during incremental head-up tilt.* - Front Physiol 2016;7 :438. doi: [10.3389/fphys.2016.00438](https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00438).
95. Kuusela TA, Jartti TT, Tahvanainen KUO, Kaila TJ. – *Effects of terbutaline on peripheral vascular resistance and arterial compliance.* – J Kardiovasc Pharmacol 2004;44 : 74-81. doi: [10.1097/00005344-200407000-00010](https://doi.org/10.1097/00005344-200407000-00010).
96. Penttilä J, Snapir A, Kentala E, Koskenvuo J, Posti J és mtsai. – *Estimation of cardiac output in pharmacological trial using simple method based on arterial blood pressure signal waveform: comparison with pulmonary thermodilution and echokardiographic methods.* – Eur J Clin Pharmacol 2006;62: 401-407. doi: [0.1007/s00228-006-0115-12](https://doi.org/0.1007/s00228-006-0115-12).
97. Gomes ME, Aengevaeren WR, Lenders JW, Verheugt FW, Smits P és mtsai. – *Improving myocardial perfusion by percutaneous coronary intervention reduces central sympathetic activity in stable angina.* - Clin Kardiol 2010;33: e16-e21. doi: [:10.1002/clc.20676](https://doi.org/10.1002/clc.20676).
98. Grassi G, D'Arrigo G, Pisano A, Bolignano D, Mallamaci F és mtsai. - *Sympathetic neural overdrive in congestive heart failure and its correlates: systematic reviews and meta-analysis.* - J Hypertens 2019; 37: 1746–1756. doi: [10.1097/HJH.0000000000002093](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002093)
99. Teng THK, Tay WT, Dahlstrom U, Benson L, Lam CSP és mtsai. – *Different relationship between pulse pressure and mortality in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction* – Intern J Kardiol – 2018;254: 203–209. doi: [10.1016/j.ijcard.2017.09.187](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.09.187).
100. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK és mtsai. – *Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection*

- fraction. A nationwide cohort study.* – Circ Heart Fail 2017;10:e003875. doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875).
101. Antunes-Correra LM, Ueno-Pardi LM, Trevizan PF, Santos MR, da Silva CHP és mtsai. – *The influence of patients with hjeRT aetiology on the benefits of exercise training in patients with heart failure.* – Eur J Preventive Kardiol 2017;24: 365-372. doi: [10.1177/2047487316683530](https://doi.org/10.1177/2047487316683530)
102. Graham LN, Smith PA, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DASG. - *Time course of sympathetic neural hyperactivity after uncomplicated acute myocardial infarction.* – Circulation 2002;106: 793-797. doi: [10.1161/01.cir.0000025610.14665.21](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000025610.14665.21).
103. Hamdan MH, Joglar JA, Page RL, Zagrodzky JD, Sheehan CJ és mtsai. – *Baroreflex gain predicts blood pressure recovery during simulated ventricular tachycardia in humans.* – Circulation 1999;100: 381-386. doi: [10.1161/01.cir.100.4.381](https://doi.org/10.1161/01.cir.100.4.381)
104. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ. – *Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and kardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study* – Circulation – 1988;78: 816-824. doi: [10.1161/01.cir.78.4.816](https://doi.org/10.1161/01.cir.78.4.816).
105. La Rovere MT, Bigger JT Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. – *Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction* – Lancet – 1998;351: 478-484. doi: [10.1016/s0140-6736\(97\)11144-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)11144-8).
106. Monahan KD. - *Effect of aging on baroreflex function in humans.* - Am J Physiol 2007; 293: R3-R12. doi:[10.1152/ajpregu.00031.2007](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00031.2007)
107. Tank, J., Baevski, R.M., Fender, A., Baevski, A.R., Graves, K.F és mtsai. - *Reference values of indices of spontaneous baroreceptor reflex sensitivity.* - Am J Hypertens 2000;13: 268-275. doi:[10.1016/s0895-7061\(99\)00172-7](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(99)00172-7).

108. Reyes del Paso GA, Cea JI, González-Pinto A, Cabo OM, Caso R és mtsai. – *Short term effects of a brief respiratory training on baroreceptor cardiac reflex function in normotensive and mild hypertensive subjects* – Appl Psychophysiol Biofeedback – 2006;31: 37-49. doi: [10.1007/s10484-006-9003-9](https://doi.org/10.1007/s10484-006-9003-9).
109. Zöllei É, Csillik A, Rabi S, Gingl Z, Rudas L – *Respiratory effects on the reproducibility of kardiovascular autonomic parameters* – Clin Physiol Funct Imaging – 2007;27: 205-210. doi: [10.1111/j.1475-097X.2007.00736.x](https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2007.00736.x).
110. Adler TE, Coovadia Y, Cirone D, Khemakhem ML, Usselman CW. – *Device-guided slow breathing reduces blood pressure and sympathetic activity in young normotensive individuals of both sexes* – J Appl Physiol –2019;127: 1042-1049. doi: [10.1152/jappphysiol.00442.2019](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00442.2019).
111. Seals DR, Suwarno NO, Dem psy JA. – *Influence of lung volume on sympathetic nerve discharge in normal humans.* – Circ Res 1990;67: 130-141. doi: [10.1161/01.res.67.1.130](https://doi.org/10.1161/01.res.67.1.130).

9. A PhD ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

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

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

Jelölt: Urbancsek Réka
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

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





További közlemények

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





9. Soltész, B., **Urbancsek, R.**, Pös, O., Hajas, O., Forgács, I. N., Szilágyi, E., Nagy-Baló, E., Szemes, T., Csanádi, Z., Nagy, B.: Quantification of peripheral whole blood, cell-free plasma and exosome encapsulated mitochondrial DNA copy numbers in patients with atrial fibrillation.
J. Biotechnol. 299, 66-71, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiotec.2019.04.018>
IF: 3.503

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 21,448

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

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

Debrecen, 2023.01.11.



10.TÁRGYSZAVAK

szívelégtelenség

mikroneurográfia

ejekciós frakció

szimpatikus BRS

izom szimpatikus idegaktivitás

spontán szekvenciális BRS

szimpatikus incidencia BRS (BRS_{SYMP} -
incidencia)

baroreflex

lassú vezényelt légzés

burst incidencia

burst frekvencia

heart failure

microneurography

ejection fraction

sympathetic BRS

muscle sympathetic nerve activity (MSNA)

spontaneous sequence BRS

burst incidence-based spontaneous index
($BRS_{SYMP-incidence}$)

baroreflex

slow patterned breathing

burst incidence

burst frequency

11.KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

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

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

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

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

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

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

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

12.KUTATÁST TÁMOGATÓ PROJEKTEK

A tanulmány alapjául szolgáló kutatást az Innovációs és Technológiai Minisztérium által meghirdetett Felsőoktatási Intézményi Kiválósági Program a NKFIH-1150-6/2019. számon támogatta, a Debreceni Egyetem Terápiás célú fejlesztések tématerületi programja keretében. A publikáció elkészítését a GINOP-2.3.2-15-2016-00043. számú, „Szív- és érkeutatói kiválóságközpont (IRONHEART)” című projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

13. FÜGGELÉK