

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

**Újabb megfigyelések beültethető cardioverter
defibrillátor és reszinkronizációs eszközös terápia
hosszabb távú utánpótlása során**

Dr. Clemens Marcell

Témavezető: Dr. Csanádi Zoltán



DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2012

TARTALOMJEGYZÉK

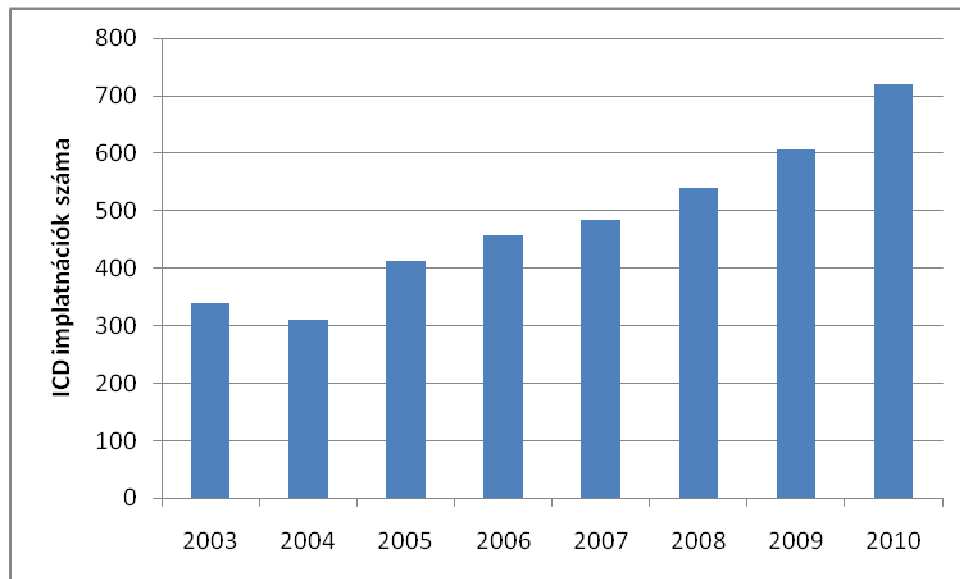
1. BEVEZETÉS	4
1. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	7
2.1. Implantálható cardioverter defibrillátor terápia	7
2.1.1. Az ICD-k felépítése, működésének alapelvei	7
2.1.2. Az ICD-k alkalmazását megalapozó klinikai vizsgálatok és szakmai irányelvek	9
2.1.3. ICD terápiai: antitachycardia ingerlés vagy sokk?	11
2.1.4. Kutatásaink klinikai háttere	13
2.2. Kardiális reszinkronizációs terápia	14
2.2.1. A CRT működésének alapelvei	14
2.2.2. A CRT alkalmazását megalapozó klinikai vizsgálatok	17
2.2.3. Terápiás válasz CRT után	18
2.2.4. Kutatásaink klinikai háttere	19
2.3. Célkitűzések	22
3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	23
3.1. Aritmia profil monomorf KT miatt végzett ICD implantáció után	23
3.2. A testtömeg index és a reszponderitás összefüggése CRT után	24
3.3. A SHFM prediktív értékének vizsgálata CRT után	25
3.4. Statisztika	26
4. EREDMÉNYEK	27
4.1 Aritmia profil monomorf KT miatt végzett ICD implantáció után	27
4.1.1. Általános betegadatok	27
4.1.2. Az utánkövetés során jelentkező aritmia epizódok	28
4.1.3. A morfológiai változékonyság hatása az ATP hatékonyságára és az ICD sokkok gyakoriságára	30
4.2. A testtömeg index és a reszponderitás összefüggése CRT után	31
4.2.1. Általános betegadatok	31
4.2.2. A BMI hatása a reszponderitásra	33

4.3. A SHFM prediktív értékének vizsgálata CRT után	36
4.3.1. Általános betegadatok	36
4.3.2. A SHFM kalibrációjának és diszkriminációjának vizsgálata.....	38
4.3.3. A modell diszkriminációjának javítása addicionális paraméterek alkalmazásával	41
 5. MEGBESZÉLÉS	42
5.1. Aritmia profil monomorf KT miatt végzett ICD implantáció után	42
5.2. A testtömeg index és a rezponderitás összefüggése CRT után.....	44
5.3. A SHFM prediktív értékének vizsgálata CRT után	45
 6. ÖSSZEFOGLALÁS.....	47
7. HIVATKOZÁSOK JEGYZÉKE.....	51
8. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE	63
9. TÁRGYSZAVAK	66
10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	68
11. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	69
12. FÜGGELÉK	71

1. Bevezetés

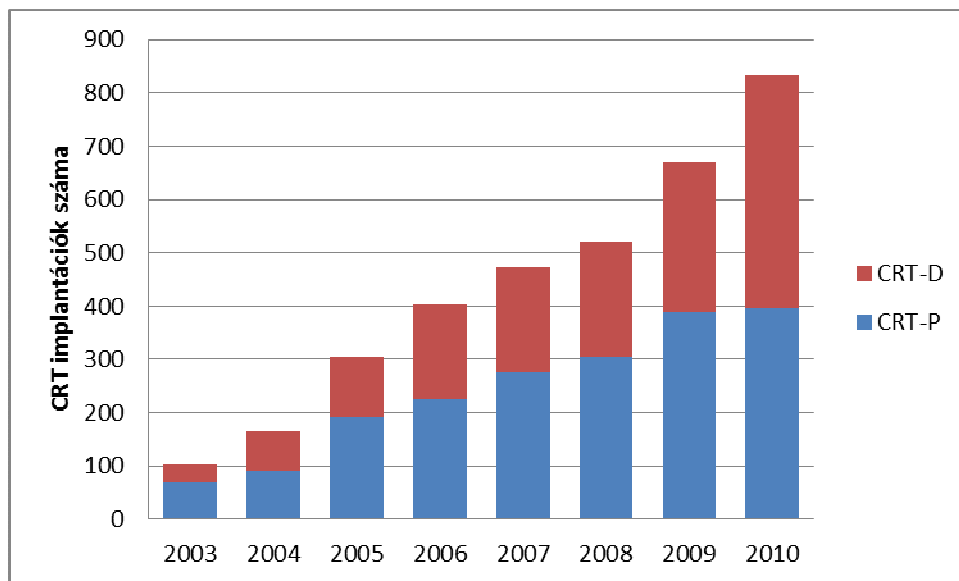
Az első teljesen implantálható pacemaker (Senning, 1958) kifejlesztése és beültetése mérföldkövet jelentetett a szívelektrofiziológiai terápia fejlődésében, melyet a hagyományos antibradycardia funkcióval rendelkező készülékek rohamos fejlődése követett. Az azóta eltelt évtizedek alatt nemcsak a készülékek mérete csökkent és élettartamuk növekedett, hanem működésük is lényegesen összetettebbé vált: a programozható paraméterek száma mára a több százat is elérte, mely sok esetben már egyénre szabott optimális programozási lehetőséget biztosít. Az elmúlt évek egyik jelentős fejlesztése volt a mára már hazánkban is elérhető mágneses rezonancia vizsgálattal kompatibilis/kondicionális pacemakerek és elektródák megjelenése. A hagyományos pacemakerek fejlődése mellett, azzal párhuzamosan, zajlott az implantálható defibrillátorok (ICD-k) fejlesztése, melynek alapkonceptiója még a 60-as években született meg, ezt a '70-es években végzett állatkísérletek után 1980-ban az első humán beültetés követett. Az ICD-k implantációjával immár nemcsak a kórosan lassú, hanem a kórosan gyors, sok esetben az életet közvetlenül veszélyeztető szív működés is kezelhetővé vált. Kezdetben ezen eszközök szekunder prevenció céljával kerültek beültetésre, tehát olyan beteg kapták, akik malignus kamrai ritmuszavar miatt sikeres újraélesztésen estek át. A '90-es évek nagy, prospektív ICD-s vizsgálataiban azonban számos olyan betegcsoportot azonosítottak, melyben a hirtelen szívhalál kockázata az átlagot lényegesen meghaladja és melyben a primer prevenció céljával ültetett ICD képes csökkenteni a halálozást a legkorszerűbb antiaritmiás gyógyszeres kezeléssel összehasonlítva. Ezen vizsgálatok eredményei alapján az ICD-k felhasználása folyamatos és jelentős növekedést mutat nemzetközi viszonylatban csakúgy, mint hazánkban. Az implantálható szívelektrofiziológiai eszközök fejlődésének következő jelentősebb állomása a cardiális reszinkronizációs terápia (CRT) megjelenése volt, aminek megjelenésével a figyelem a lassú, vagy gyors szív működés felől egy másik betegcsoport – a bal kamrai elektromos/mechanikus aszinkroniával rendelkező – szívelégtelen betegek irányába fordult. Ezen betegcsoportban a cardiomyopathia okozta bal kamrai remodelling folyamata fordítható vissza, következményes tüneti javulással és kedvezőbb hosszú távú túlélési mutatókkal a kezelés hatására helyreálló szinkron bal kamrai működés eredményeként.

Külön szeretném kiemelni az ICD és CRT alkalmazásának hazai vonatkozásait: mind a defibrillátor, mind reszinkronizációs kezelés alkalmazásában évről-évre jelentős növekedés figyelhető meg. Ahogy az alábbi grafikonokon látható Hazánkban 2003-2010 között az ICD implantációk száma több mint duplájára emelkedett, míg ugyanezen időszak alatt a CRT beültetések száma több mint nyolcszorosára növekedett[1].



1. ábra

Egy és kétüregű implantálható cardioverter defibrillátorok implantációs számainak alakulása Magyarországon 2003 és 2010 között.



2. ábra

Reszinkronizációs pacemaker és részinkronizációs defibrillátor implantációs számok alakulása hazánkban (CRT-P: biventrikuláris pacemaker; CRT-D: biventrikuláris ICD)

A fent részletezett terápiás modalitások elterjedését, klinikai alkalmazását az elmúlt években, évtizedekben végzett nagy klinikai vizsgálatok alapozták meg és ezek alkalmazása világszerte hasonlóan dinamikus növekedést mutat, mint hazánkban. A kezelésre alkalmas és implantációra kerülő betegek magas száma és – viszonylag új terápiás alternatívák lévén - az eddigi vizsgálatok alapján még megválaszolatlan kérdések sokasága adja meg jelen értekezés témaválasztásának aktualitását és jelentőségét.

2. Irodalmi áttekintés

2.1 Implantálható cardioverter defibrillátor terápia

2.1.1. Az ICD-k felépítése, működésének alapelvei

Az ICD-k felépítésüket tekintve hat fő részből állnak: akkumulátor (lítium-ezüst-vanádium), erősítő, elektronika, egyenáramú transzformátor, két kondenzátor és telemetria tekercs. A kamrák intrinsic aktivitását bipoláris elektródákon keresztül érzékeli, a beérkező jelek először az erősítőbe futnak be, majd a logikai egységbe kerülnek, itt történik a feldolgozás, ami alapján az ICD eldönti, hogy normál szívritmus, vagy esetleg ritmuszavar áll-e fenn, és szükség van-e valamilyen beavatkozásra. A sok leadásához a kondenzátorok feltöltése, majd kisülése szükséges, melyet külön áramkör szabályoz.

Az ICD-k méretét elsősorban a telep és a kondenzátorok mérete határozza meg: míg az



1980-as évek elején az implantálható defibrillátorokat méretük miatt a hasfal bőre alá lehetett beültetni, napjainkra a jelentős méretcsökkenés következtében általánossá vált a prepectoralis implantáció. A készülék az észlelt szívritmuszavarokat képes memóriájában rögzíteni, azok telemetriásan lekérdezhetők.

3. ábra Kétüregű ICD képe

Az egyes epizódok kapcsán rögzítésre kerülnek a ritmuszavarok paraméterei, a (bipoláris és/vagy unipoláris) intracardiális elektrogramok, az alkalmazott terápiák típusa, száma, és a terápiák eredményessége is[2].

Az implantációt követően számos centrumban rutinszerűen végzik a defibrillátorok „kipróbálását”, a defibrillációs teszt elvégzését. Ennek során rövid altatásban 50Hz-es burst ingerlés vagy a T hullámra leadott kis energiájú sokk leadásával kamrafibrillációt váltanak ki, melyet a készüléknek fel kell ismernie és hatékonyan meg kell szüntetnie. Az elmúlt években azonban számos kisebb betegszámú vizsgálat és matematikai modell kérdőjelezte meg a defibrillációs teszt szükségességét és ezek alapján folyamatosan csökken is a tesztet rutinszerűen elvégző centrumok száma.

4. ábra

Együregű ICD implantáción átesett beteg mellkas Rtg. képe



A terápiával kapcsolatban megemlítendő, hogy a sokk elektróda élettartama a hagyományos pacemaker

elektródákkal összehasonlítva rövidebb: egy közelmúltban megjelent publikáció alapján a 7-8 év elteltével az implantált sokk elektródáknak akár 40%-ánál is jelentkezhetnek problémák, melyek leggyakrabban az elektróda törését, vagy a szigetelés sérülését jelentik[3]. Ebből fakadóan előfordulhat, hogy életveszélyes szívritmuszavar esetén a készülék nem képes a hatékony sokkleadásra, vagy amit a napi klinikai gyakorlatban lényegesen gyakrabban látunk, hogy az érzékelő/ingerlő szár törése kapcsán a törtvégek

érintkezése elektromos zajt generál, amit a készülék malignus kamrai ritmuszavarként detektál és indokolatlanul ad le sokkokat.

1.1.2. Az ICD-k alkalmazását megalapozó klinikai vizsgálatok és szakmai irányelvek

Az első humán ICD implantáció 1980-ban történt, ezt követően évekig csak empirikusan a hirtelen szívhalált (akár többszörösen is) túlélő betegek részesülhettek a terápiában. Az evidencia alapú orvoslás azonban megkövetelte a terápia hatékonyságának igazolását nagy prospektív vizsgálatok alapján is. Ennek nyomán az 1990-es években terveztek és végeztek szekunder prevenció indikációjú (olyan betegeknél, akiknek már hirtelen szívhalál miatt újraélesztésük volt) ICD-s vizsgálatokat, melyek közül a három legnagyobb az AVID, CIDS, és a CASH voltak[4-6]. Ezekbe a vizsgálatokba kamrafibrilláción és hemodinamikai instabilitással járó kamrai tachycardián átesett betegeket vontak be és randomizáltak ICD vagy antiaritmiás gyógyszeres terápiára, ami a beteg nagy részénél az amidaronet jelentette. Ezek a vizsgálatok, illetve egy ezekből származtatott metaanalízis bizonyították, hogy az ICD szekunder prevenció indikációban képes az összhalálozás csökkentésére a hagyományos gyógyszeres kezeléssel szemben[7]. Érdekeség, hogy az AVID vizsgálat utólagos elemzése során az implantálható defibrillátorok mortalitás csökkentő hatását csak a csökkent (<35%) bal kamrai ejekciós frakciójú betegek körében tudták kimutatni, ennél jobb bal kamra funkció esetén nem volt különbség a két betegcsoport mortalitásátban[8]. Későbbi kisebb vizsgálatok alapján a szekunder prevenció indikációt kiterjesztették azon strukturális szívbetegségben szenvedő betegekre, akik hemodinamikailag stabil, tartós kamrai tachycardián estek át, mert ismertté vált, hogy ezen betegek esetében is a későbbiek során nagy eséllyel jelentkeznek hemodinamikai instabilitással járó kamrai ritmuszavarok[9].

Tekintettel arra, hogy egy hirtelen szívhalál epizódot csak a betegek kis hányada él túl az új évezred első évtizedében a figyelem a primer prevenció indikáció felé fordult. A MADIT, MADIT-II, MUST, SCD-HeFT vizsgálatok [10-13] a legnagyobbak, melyek a csökkent bal kamra funkciójú betegek esetében mind ischaemiás, mind nem ischaemiás etiológia esetén igazolták az implantálható defibrillátorok mortalitást csökkentő hatását az optimális gyógyszeres kezeléssel összehasonlítva. Egyes primer prevenció vizsgálatok azonban negatív eredménnyel zárultak. A DINAMIT és az IRIS vizsgálatok egyaránt a myocardialis infarktus szubakut szakában (az eseményt követő 30, ill. 40 napon belül) elvégzett ICD implantáció hatékonyságát vizsgálták [14-15]. A vizsgálatoktól azt várták, hogy az infarktust követő első hetekben, hónapokban egyébként is megfigyelhető fokozott mortalitást lesz képes csökkenteni a defibrillátor terápia, azonban míg az aritmia eredetű halálozás valóban szignifikánsan csökkent a defibrillátor ágban, az ösztörtortalitás lényegében azonos volt. Ennek oka, hogy a defibrillátor kezelésre randomizált betegek körében az aritmia eredetű halálozás csökkenését a szívelégtelenség eredetű mortalitás fokozódása ellensúlyozta.

Az ICD terápia első osztályú indikációit az alábbi táblázatban találhatók [9]:

1	Kamrafi brilláció vagy hemodinamikai instabilitással járó tartós kamrai tachycardia kapcsán létrejött szívmegállást követően, amennyiben a teljesen reverzibilis okok kizárhatóak. (Evidenciaszint: A)
2	Strukturális szívbetegséghez társuló hemodinamikailag stabil vagy instabil tartós kamrai tachycardia esetén. (Evidenciaszint: B)
3	Ismeretlen etiológiájú eszméletvesztés és szívelektrofiziológiai vizsgálat során indukált klinikailag releváns tartós kamrai tachycardia vagy kamrafi brilláció esetén (Evidenciaszint: B)

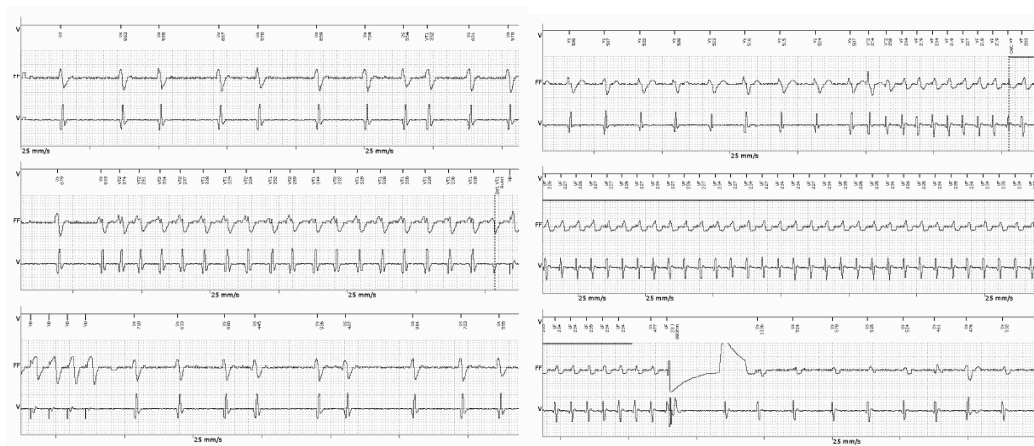
4	Posztinfarktusos betegeknek (legalább 40 nappal az akut infarktust követően), amennyiben a bal kamrai ejekciós frakció <35% és a betegek NYHA II-III funkcionális stádiumban vannak. (Evidenciaszint: A)
5	Nem ischaemiás cardiomyopathiában szenvedő betegeknek, amennyiben a bal kamrai ejekciós frakció <35% és a betegek NYHA II-III funkcionális stádiumban vannak. (Evidenciaszint: B)
6	Posztinfarktusos betegeknek (legalább 40 nappal az akut infarktust követően), amennyiben a bal kamrai ejekciós frakció <30% és a betegek NYHA I funkcionális stádiumban vannak. (Evidenciaszint: A)
7	Posztinfarktusos betegeknek, amennyiben nem tartós kamrai tachycardia dokumentált, a bal kamrai ejekciós frakció <40% és szívelektrofiziológiai vizsgálat során tartós kamrai tachycardia vagy kamrafibrilláció indukálható. (Evidenciaszint: B)

1. Táblázat Az ICD implantáció primer és szekunder prevenció indikációi.

1.1.3. ICD terápia: antitachycardia ingerlés vagy sokk?

Az ICD-k kamrai ritmuszavarok megszüntetésére alapvetően kétféleképpen képesek: antitachycardia ingerlés (ATP) vagy elektromos sokk leadásával. Azt, hogy milyen módon szünteti a defibrillátor a ritmuszavart elsősorban a malignus ritmuszavar típusa dönti el, másodsorban természetesen az eszköz programozása: kamrafibrillációt és polimorf kamrai tachycardiák esetében csak sokk leadással állítható helyre a normál ritmus, azonban monomorf, tartós kamrai tachycardiák esetén az ATP is hatékony az esetek mintegy 85-90%-

ában. Az ATP egy általában 6-10 ütésből álló kamrai ingerlési szekvenciát jelent, melynek ciklushosszát a defibrillátor automatikusan határozza meg az éppen zajló kamrai tachycardia ciklushosszána függvényében. Lényege, hogy az elektromos aktiváció a kamrai tachycardia reentry körét szakítja meg, a ritmuszavart „overdrive” ingerléssel vezérli felül. Jelentőségét a sokkal szemben egyrészt az adja, hogy a beteg számára fájdalomtalan, sok esetben a betegek csak a rutin kontroll során szembesülnek, hogy akár több tucat vagy több száz aritmia eseményük volt, mely nem vagy csak minimális tüneteket okozott. Másrészt egyre több adat szól amellett, hogy az indokolt (és az indokolatlan) ICD sokk leadás hosszabb távon növeli a mortalitást, míg ATP-vel kapcsolatban ilyen adat nem áll rendelkezésre[16-17]. Éppen ezért fontos a betegek ICD implantációt követően jelentkező ritmuszavarainak ismerete, hogy a készülék megfelelő programozásával a jelentkező szívritmuszavarok minél nagyobb hányadát ATP szüntesse, ezáltal csökkentve a sokkleadást. Végül nem elhanyagolható szempont, hogy a ritmuszavarok ATP-vel való terminálása kisebb energiafelhasználást igényel a sokkal összehasonlítva.



5. ábra ICD memóriájából nyert intrakardiális elektrogramok: az ábra bal oldalán ATP szünteti a monomorf kamrai tachycardiát, míg a jobb oldalon egy hasonlóan

monomorf kamrai ritmuszavar látható, azonban a magas kamrai frekvencia miatt az ICD sokk terápiával állítja helyre a normál szívritmust.

Az ATP-k hatékonyságát ismerten befolyásolja a kamrai tachycardia ciklushossza (alacsonyabb ciklushosszú tachycardiák esetében a sikeres termináció ritkábban fordul elő) és a betegek gyógyszerelése (béta-blokkoló szedése esetén az ATP-k sikeraránya magasabb, a hatás dóziszfüggő).

2.1.4. Kutatásaink klinikai háttere

Korábbi kutatásokból ismert, hogy amennyiben az ICD tartós, monomorf kamrai tachycardiát követően kerül beültetésre az utánkövetés során gyakrabban jelentkeznek ICD terápiát igénylő malignus kamrai ritmuszavarok, mint primer prevenciós indikáció, illetve mint kamrafibrillációt vagy polimorf kamrai tachycardiát követő implantáció esetén[18]. Az ICD-k jelenlegi programozási gyakorlatát meghatározó klinikai vizsgálatokba beválogatásra került betegek csak kisebb hányadában volt monomorf kamrai tachycardia az index aritmia (az ICD implantációját indokló tartós kamrai ritmuszavar)[19-21]. Ennek megfelelően kevés evidencia áll rendelkezésünkre az ICD-k antitachycardia paramétereinek programozását illetően ebben a betegcsoportban és a jelenleg érvényes szakmai irányelvek sem adnak útmutatást[9]. Evidenciákat nélkülöző, de általánosan elterjedt gyakorlat, hogy a spontán jelentkező legalacsonyabb frekvenciájú kamrai tachycardia ciklushosszát alapul véve, egy 30-60 msec-os biztonsági zóna beállításával történik a detekciós küszöb meghatározása[22-23]. Azonban ennek a gyakorlatnak a létjogosultságát eddig nem vizsgálták, sőt arra sincs eddig adatunk, hogy a spontán

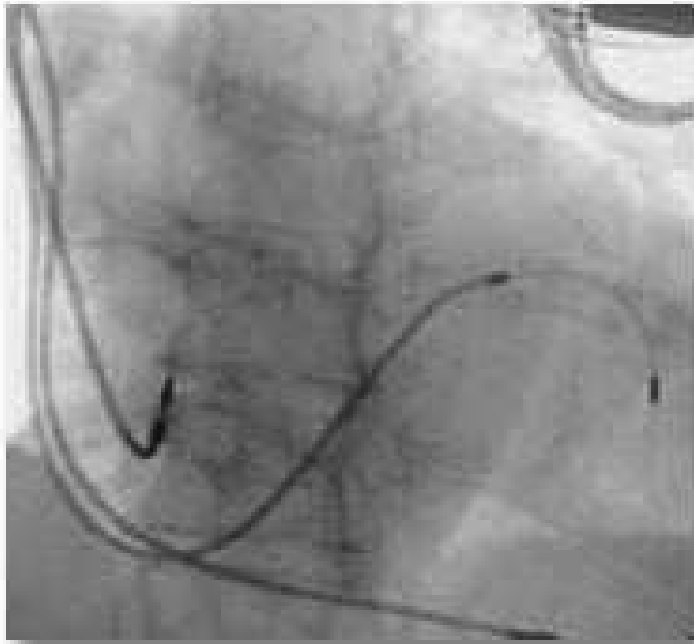
jelentkező kamrai tachycardia ciklushossza hogyan viszonyul az utánkövetés során jelentkező aritmia epizódokéhoz, illetve ezen betegek monomorf kamrai tachycardia epizódjai milyen fokú változékonyságot mutatnak hosszú távú utánkövetés során.

2.2. Kardiális reszinkronizációs terápia

2.2.1. A CRT működésének alapelve

Az implantálható defibrillátorok hatékonyan képesek csökkenteni az aritmia eredetű (és össz) mortalitást szívelégtelen betegek körében, azonban a betegség progressziójára nincsennek hatással. Ezzel szemben a kardiális reszinkronizációs terápia az alapbetegség javításával, a strukturális reverz remodelling révén képes javítani a betegek funkcionális kapacitását, csökkenteni a halálozást[2]. Alapkonceptiója a kamrák közötti (interventriculáris) és a bal kamrán belüli (intraventriculáris) elektromechanikus késés korrekciója, melynek révén hatékonyabbá válik a bal kamra működése. Technikailag a pacemaker generátorhoz három elektróda csatlakozik, melyek végei a jobb pitvarban, a jobb kamrában és a sinus coronarius valamelyik oldalágában vannak pozícionálva, ez utóbbi biztosítja a bal kamrai ingerlést. A rendszer segítségével optimalizálhatók az atrioventriculáris, interventriculáris és intraventriculáris késések. A biventriculáris ingerlés hatására csökken a szisztolé ideje, ezáltal megnyúlik a diasztolé, ami a diasztolés funkció javulását eredményezi. Már a kezelés megkezdését követően akutan javul a kontraktilitás, hosszú távon pedig a végdiasztolés, végszisztolés térfogatok csökkenése, az ejekciós frakció javulása és a funkcionális mitrális regurgitáció csökkenése figyelhető meg. A terápia

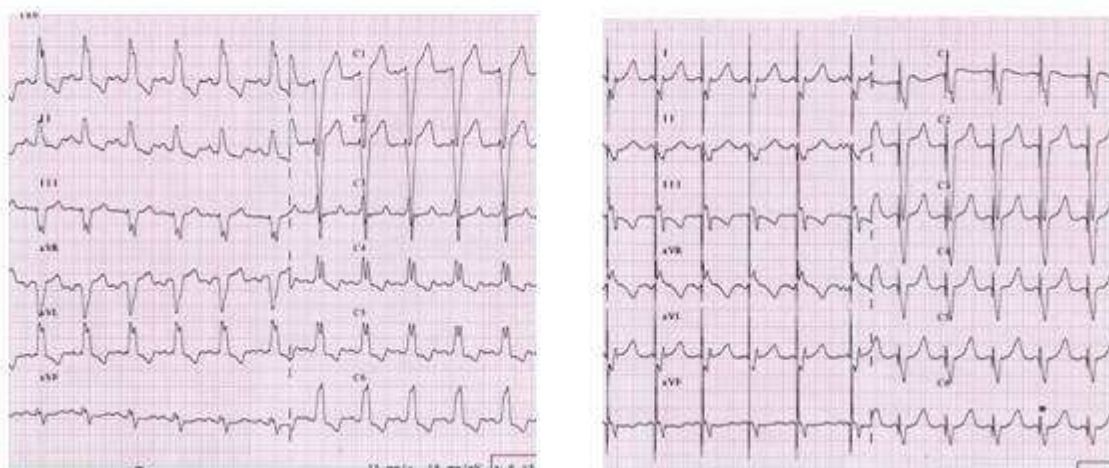
sajátossága, hogy a fokozódó kontraktilitás nem jár együtt a myocardium oxigénigényének növekedésével[2].



6. ábra
Biventriculáris pacemaker implantációját követően készült mellkas Rtg (AP vetület). Látható a jobb pitvari fülcsébe vezetett pitvari elektróda, és a jobb kamracsúcsba és a sinus coronarius egy laterális oldalágába vezetett kamrai elektródák.

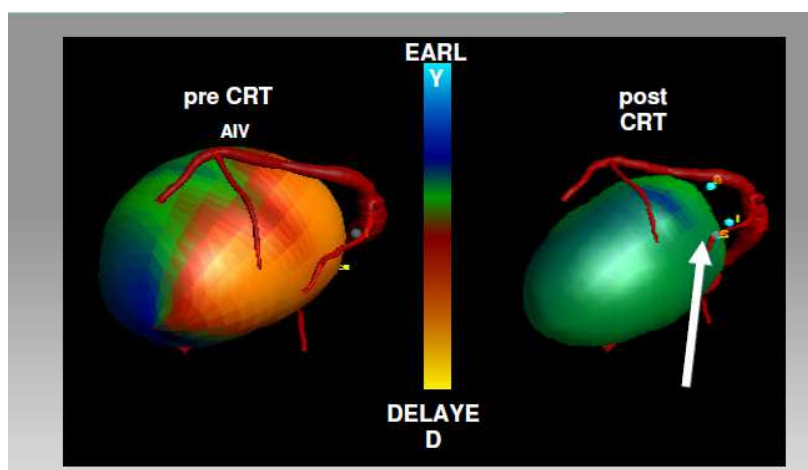
A reszinkronizációs kezelés jelenleg NYHA III-IV funkcionális stádium, csökkent bal kamra funkció (EF: <35%) és 120 msec-ot meghaladó QRS szélesség esetén indokolt. NYHA II funkcionális stádium betegek esetén csak sinus ritmusban és 150 msec-ot meghaladó QRS szélesség esetén javasolt a biventriculáris pacemaker implantációja[9].

Fontos megemlíteni, hogy a biventriculáris pacemakerek implantációja technikai szempontból lényegesen nagyobb kihívást jelent a hagyományos pacemaker beültetésével szemben. Emiatt hosszabb a procedura idő és a fluoroszkopiás idő és nagyobb mind az orvosra, mind a betegre eső sugárterhelés.



7. ábra

Az ábra bal oldalán a reszinkronizációs kezelés előtti kiindulási EKG látható, sinus alapritmus mellett széles bal Tawara szárblokkal. A biventrikuláris pacemaker implantációját követően a QRS komplexus keskenyebbé vált, illetve az I-es elvezetésben látható negatív kitérés bizonyítja az effektív bal kamrai ingerlés meglétét.



8. ábra

3 dimenziós echocardiographiával készült felvételek mutatják a kiindulási bal kamrai disszinkroniát, mely a reszinkronizációs terápia bevezetését követően megszűnik.

2.2.2. A CRT alkalmazását megalapozó klinikai vizsgálatok

A reszinkronizációs kezelés hatékonyságát számos nagy klinikai vizsgálat igazolta. Ezekbe a vizsgálatokba a beválogatási kritériumok döntően a csökkent (35% alatti) bal kamrai ejekciós frakció, a NYHA III-IV-es klinikai stádium és a 120 msec-ot meghaladó QRS szélesség voltak. A kezdeti vizsgálatok (MIRACLE, MIRACLE-ICD, MUSTIC) a kezelés életminőségre, funkcionális végpontokra gyakorolt hatását vizsgálták, majd őket követték a CARE-HF és a COMPANION vizsgálatok, melyek a reszinkronizációs kezelés egyértelmű hatékonyságát igazolták a hospitalizáció és a mortalitás kombinált végpontjainak csökkentése tekintetében[24-28]. A COMPANION vizsgálatban a betegeket három csoportba randomizálták: optimális gyógyszeres kezelés, optimális gyógyszeres kezelés + biventrikuláris pacemaker és optimális gyógyszeres kezelés + biventrikuláris ICD terápia. Az elsődleges végpont (hospitalizáció és mortalitás) megelőzésében mind a CRT-P és CRT-D hatékonyabb volt az optimális gyógyszeres kezeléshez képest, emiatt a vizsgálatot idő előtt megszakították. Az összmortalitás tekintetében csak a CRT-D bizonyult szignifikánsan hatékonyabbnak a gyógyszeres kezeléssel szemben[27]. A CARE-HF vizsgálatban a betegeket optimális gyógyszeres kezelés + CRT-P és optimális gyógyszeres kezelés ágakba randomizálták és az elsődleges végpont (összmortalitás és major cardiovasculáris esemény miatti hospitalizáció kombinált végpontja) tekintetében egyértelmű csökkenés volt megfigyelhető a CRT-P ágba[28]. A vizsgálat folytatásában a CRT-P kedvező hatása hosszú távon is megfigyelhető volt, illetve igazolódott, hogy a reszinkronizációs kezelés önmagában is képes mind a hirtelen szívhalál, mind az összmortalitás csökkentésére[29].

2.2.3. Terápiás válasz CRT után

A betegek utánkövetése során a funkcionális kapacitás (életminőség javulása, NYHA osztály csökkenése, 6 perces járástávolság növekedése) javul, echocardiographiával a bal kamra üregi térfogatok csökkenése és az ejekciós frakció növekedése látható. Nem minden beteg reagál azonban egyformán kedvezően a terápiára: nagy vizsgálatok (és kisebb regiszterek alapján egyaránt) a betegek hozzávetőleg 30%-a nem mutat tüneti javulást és mintegy 40%-uk esetében nem figyelhető meg strukturális reverz remodelling[30]. A reszinkronizációs kezelésre kisebb eséllyel válnak reszponderré a pitvarfibrillálók, az ischaemiás cardiomyopathiás betegek (elsősorban azok, akiknél egy korábbi infarktus kapcsán a bal kamra jelentékeny része elhalt), az előrehaladott szívelégtelenségben szenvedők jelentősen tágult szívüregekkel, amennyiben csökkent a kontraktilis rezerv, vagy előrehaladott jobb szívfél elégtelenség is fennáll[31-33]. A bal kamrai aszinkronia korrigálása szempontjából kritikusnak tűnik a bal kamrai elektróda lokalizációja. A kezdeti időszakban végzett, elsősorban nyomásmérésen alapuló vizsgálatok alapján hagyományosan a bal kamra laterális, poszterolaterális régiójának preferenciájával történik a bal kamrai elektróda implantációja, azonban az ebben a kérdésben végzett számos nagy vizsgálat sem tudta igazolni, hogy az említett régiókban történő elektróda pozicionálás esetén magasabb lenne a reszponder betegek aránya. A fent említett vizsgálatokból azonban az kiderül, hogy a bal kamracsúcs közelében elhelyezett elektróda egyértelműen kevésbé hatékony a bazális ingerléssel szemben[34-35].

A bal kamrai elektróda pozíciója mellett hasonlóan fontos a kiindulási QRS morfológia kérdése a reszponderitás szempontjából. A korábbi nagy vizsgálatok beválogatási kritériumai csak a 120 (esetenként 130 msec) QRS szélességet követelték meg, nem specifikálták a Tawara szárblokk típusát, emiatt ez a jelenlegi európai ajánlásokban is így

szerepel. A fent említett vizsgálatok utólagos alcsoport analízisei azonban a legnagyobb terápiás választ bal Tawara szárblokk esetén mutatják, míg jobb Tawara szárblokk esetén a reszinkronizációs kezeléstől javulás nem várható. Ennek patofiziológiai háttere az lehet, hogy jobb Tawara szárblokk esetén az elektromechanikus késés csak a jobb kamrán belül fordul elő és ez okozza a QRS komplex kiszélesedését is, míg a bal kamrai kontrakció időben összehangoltan zajlik. A legújabb, a reszinkronizációs kezeléssel foglalkozó amerikai ajánlás éppen emiatt már csak bal Tawara szárblokk megléte esetén ajánlja a biventriculáris eszköz implantációját[36].

2.2.4. Kutatásaink klinikai háttere

Az egyre szélesebb körben terjedő bizonyítékokon alapuló orvoslás és a preventív eszközös terapia ellenére a szívelégtelenség incidenciája és prevalenciája folyamatosan növekszik és a betegség prognózisa továbbra is kedvezőtlen[37]. A CRT válogatott szívelégtelen betegcsoportban (csökkent bal kamra funkció, széles QRS) esetében javítja a tüneteket és csökkenti a mortalitást, azonban számottevő a terápiára non-reszponder betegek száma, annak ellenére, hogy az elmúlt években számos a reszponderitást befolyásoló paramétert sikerült azonosítani [35,37-44].

Az obesitas a fejlett országokban komoly népegészségügyi problémát jelent: a WHO statisztikáknak megfelelően az Amerikai Egyesült Államokban a népesség közel egy harmada tekinthető obeseznek ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), ez az arány Magyarországon is hasonló[45]. Az emelkedett testtömeg index jól ismert rizikófaktor a magasvérnyomásnak, cukorbetegségnek, vagy a hyperlipidaemiának[46]. Ezentúl a testsúlytöbblet önálló rizikófaktor a szív koszorúér-betegségnek, strokeknak, vagy újkeletű szívelégtelenségnek

is[47,48]. Kimutatható, hogy az obezitás változatos rendellenességeket okoz a szívizomzat működésében, ilyenek például: diasztolés diszfunkció, bal kamra hypertrophia, emelkedett végdiasztolés átmérő, vagy ritka esetekben obezitás indukálta cardiomyopathia[49,50]. Emellett azonban egyre kiterjedtebb irodalma van, hogy az emelkedett testtömeg index kedvezően befolyásolja egyes kórállapotok, betegségek kimenetelét, például krónikus szívelégtelenségben a túlsúlyos és az obez betegek kisebb valószínűséggel kerülnek hospitalizációra, vagy halnak meg a normál testtömeg indexű betegekhez viszonyítva[51-53]. Egy közelmúltban publikált vizsgálatban az akut szívelégtelenség kapcsán hospitalizációra került betegek esetében az obezitás alacsonyabb kórházi mortalitással társult[53]. Ezen kívül egy kisebb vizsgálatban az egy-, és kétüregű ICD implantáción átesett betegek esetében is kedvezőbb túlélést jelentett a társuló obezitás[55].

A szívelégtelenség továbbra is egy magas mortalitású krónikus betegség, általánosságban az 5 éves túlélés 50% körüli. Azonban a kórlefolyás esetenként jelentősen különbözik, az éves mortalitás 5-75% között váltakozik[56,57]. A kórlefolyásban tapasztalt kifejezett interindividuális különbség komoly nehézséget okoz egyes esetekben meghatározni a különböző gyógyszeres, vagy eszközös terápiák optimális időzítését, vagy meghatározni a szívtranszplantációs programba vételre legalkalmasabb időszakot. Az elmúlt években számos kockázat becslő skálát fejlesztettek ki a szívelégtelen betegek várható élettartamának előrejelzésére, melyek azonban nem terjedtek el széles körben vagy invazív vizsgálatok szükségessége, vagy az egyes alcsoportokban tapasztalt pontatlanság miatt[56, 58,59]. A fenti vizsgálatok hátrányait sikerült kiküszöbölnie a közelmúltban publikált Seattle Heart Failure Modellnek (SHFM), melyet a szívelégtelen betegek individualizált túlélés becslésére fejlesztettek ki[60]. A modellt a PRAISE 1 szívelégtelen betegeket beválogató

prospektív vizsgálat betegeinek adataiból és mortalitási mutatóiból deriválták, majd 3 szintén prospektív klinikai vizsgálat (ELITE2, VaL-HeFT, RENAISSANCE) és 2 szívelégtelenség regiszter (UW, IN-CHF) adatai alapján elsődlegesen validáltak. Ezek a betegpopulációk egy heterogén csoportot alkottak a bal kamrai ejekciós frakció, szívelégtelenség tünetek, életkor, vagy a földrajzi elhelyezkedés szempontjából, ami a modell széles körű alkalmazhatóságának az alapját adta meg. A deriválás természetéből fakadóan a széles körben, vagy éppen ellenkezőleg a ritkán használt gyógyszerek, vagy eszközös terápiák hatását nem lehetett kalkulálni, ezért ezekben az esetekben az adott terápia hatásának becsléséhez nagy prospektív nemzetközi vizsgálatokban megfigyelt rizikócsökkenés mértékét vették alapul[59]. Az SHFM széles körű elterjedését segíti, hogy számolásához egyszerű klinikai (életkor, nem, NYHA osztály, bal kamrai ejekciós frakció, testsúly, szisztolés vérnyomás érték, a cardiomyopathia etiológiája, QRS szélesség), farmakológiai, eszközös és laboratóriumi paraméterekre van csak szükség. A modell a fenti adatok alapján egyénre szabottan becsüli a 1-, 2-, és 5-éves túlélést és a várható élettartamot. Ezentúl egyes gyógyszerek, vagy eszközös terápiák egyénre szabott túlélést javító hatása is becsülhető. A modell fejlesztői mindehhez egy felhasználóbarát interaktív online felületet alakítottak ki.

Az SHFM-t számos szívelégtelen szubpopuláción (előrehaladott szívelégtelenségben szenvedők, idősek, ICD-s betegek) validálták, melyekben a modell egyaránt prediktív volt a túlélésre[61-63], azonban reszinkronizációs kezelésen átesett betegekben ilyen vizsgálat még nem történt.

2.3 Célkitűzések

1. Az aritmia profil vizsgálata azokban az ICD implantált betegeinkben, akiknél az eszközös terápia indikációja tartós, monomorf kamrai tachycardia volt, különös tekintettel a későbbi KT epizódok ciklushosszának és morfológiai változékonyságának megítélésére.
2. A fenti betegcsoportban az antitachycardia ingerlés hosszabb távú hatékonyságának vizsgálata és összefüggése a ritmuszavar változékonyságával.
3. A testtömeg index és a reszinkronizáció után várható reszponderitás összefüggésének vizsgálata.
4. Az SHFM prediktív értékének vizsgálata reszinkronizációs kezelésen átesett betegeink körében. Az SHFM prediktív értékének összehasonlítása a CRT-s betegek egyes alcsoportjaiban: biventriculáris pacemaker és biventriculáris ICD-vel élő betegek körében; illetve klasszikus és nem klasszikus indikáció alapján történt implantáció esetén.
5. Az SHFM prediktív értékének potenciális javítása egyes, a mortalitást ismerten befolyásoló paraméterek bevonásával (vesefunkció, diabetes mellitus, bal kamrai végszisztolés átmérő, bal kamrai végdiasztolés átmérő, bal kamrai elektróda pozíciója).

3. Betegek és módszerek

3.1 Aritmia profil monomorf KT miatt végzett ICD implantáció után

Az ICD utánkövetéses vizsgálatba 52, korábban tartós monomorf kamrai tachycardia miatt egy- vagy kétüregű ICD implantáción átesett és legalább 3 hónapos utánkövetéssel rendelkező betegünket vontunk be. A betegek adatait regiszter formájában gyűjtöttük. A beültetést követően 3-6 havonként ellenőriztük a betegeket, beleértve az eszköz lekérdezését is, különös tekintettel a Holter memóriában rögzített aritmia események vizsgálatára, melyeket elektronikus formában is tároltunk. Jelen vizsgálatunkban csak a monomorf kamrai tachycardia epizódokat értékeltük, a kamrafiibrilláció, polimorf kamrai tachycardia epizódokat kizártuk. Technikai szempontból pedig csak azokat a ritmuszavarokat értékeltük, amelyekről az eszköz által tárolt intracardiális EKG (IEGM) a rendelkezésünkre állt. A KT diagnózisát az aritmia ciklushossz stabilitása, a ritmuszavar indulása, morfológiai jellemzők, az eszköz által alkalmazott terápiára adott válasz, valamint a pitvar-kamrai disszociáció jelenléte (kétüregű eszköz esetében) alapján állítottuk fel. A KT-ként diagnosztizált események ciklushosszát annak a 4 egymást követő ütésnek az átlagaként határoztuk meg, amelyek a készülék általi diagnózist közvetlenül megelőzték. Különbözőnek akkor tekintettünk két KT epizódot, ha a ciklushosszuk 50 msec-mal vagy annál nagyobb mértékben tért el egymástól. A KT morfológiákat két, az intrakardiális elektrogramok értékelésében gyakorlott orvos értékelte, akik csak egyértelmű eltérés esetén ítélték a morfológiát különbözőnek. Az ATP-t sikeresnek tekintettük, ha a KT-t megszüntette anélkül, hogy sok terápiára szükség lett volna. Az ICD-k antitachycardia detekció és terápia paramétereinek a programozása egyénre szabottan, a kezelőorvos döntése alapján történt,

de általánosan elfogadott, centrumunkban minden implantáló orvos által követett gyakorlat volt: 1., a tachycardia detekciós küszöbét 30-40 msec-mal a leglassabb spontán tachycardia ciklushossza alá programozni; 2., 300 msec-nál rövidebb ciklushosszú spontán ritmuszavar esetén két, efölött három tachycardia zóna került beállításra; 3. lassú kamrai tachycardia zónára 6-9 ATP, gyors kamrai tachycardia zónára 1-3 ATP volt jellemzően programozva a sokk terápia előtt.

3.2 A testtömeg index és a reszponderitás összefüggése CRT után

A testtömeg index és a reszponderitás összefüggésének vizsgálatához 169 beteg prospektív regiszter formájában gyűjtött adatait elemeztük, akiken biventriculáris pacemaker vagy defibrillátor beültetést végeztünk 2004 szeptember és 2008 augusztus között, és legalább 6 hónapos utánkövetés adatai rendelkezésre álltak a reszponder státusz megítéléshez. A reszinkronizációs kezelés indikációja a csökkent (<35%) bal kamra funkció, a nyugalmi EKG-n látható széles (>120 msec) QRS és csökkent funkcionális kapacitás (NYHA II-IV) volt. A betegek az implantációt megelőzően, és az utánkövetésük során is a bizonyítékokon alapuló orvoslás által optimálisnak tartott gyógyszeres kezelést kapták, ami magában foglalta béta-blokkoló, ACE-gátló, spironolactone, digitális származékok adását. A beültetés idején mért testsúly alapján meghatározott testtömeg index (Body Mass Index=BMI) szerint a WHO ajánlásnak megfelelően kategorizáltuk a betegeket normális (BMI: 18,5-24,9 kg/m²), túlsúlyos (BMI: 25-29,9 kg/m²) vagy obesez (BMI: ≥30 kg/m²) csoportokba. Az alacsony testtömeg index (BMI: ≤18,4 kg/m²) kizárási kritérium volt a vizsgálatból. A betegeken az implantáció előtt majd az utánkövetés alatt valamennyi ambuláns vizit alkalmával transztorakális echocardiográfiás vizsgálatot végeztünk a bal

kamrai ejekciós frakció Quinones módszer szerinti meghatározásával. A reszponderitást az implantációt követően 6 hónappal értékeltük, egyedüli kritériuma a bal kamrai EF abszolút értelemben vett 5 %-ot meghaladó javulása volt. Hyperreszpondernek azokat a betegeket tekintettük, akiknek a bal kamrai EF elérte, vagy meghaladta az 50%-ot.

3.3 A SHFM prediktív értékének vizsgálata CRT után

A Seattle Heart Failure Modell prediktív értékének vizsgálatához 427, 2004-2010 között biventrikuláris pacemaker vagy ICD implantáción átesett betegünk prospektíven gyűjtött adatait dolgoztuk fel. Az ebben az időszakban érvényes szakmai irányelveknek megfelelően a reszinkronizációs kezelés indikációja a csökkent (<35%) bal kamra funkció, a nyugalmi EKG-n látható széles (>120 msec) QRS és csökkent funkcionális kapacitás (NYHA III-IV) volt. A fenti kritérium rendszer alapján definiáltuk a klasszikus indikációval implantációra kerülő betegeket; azonban a betegek egy része az implantáció idején NYHA I-II klinikai stádiumban volt, vagy a bal kamrai ejekciós frakciója haladta meg a 35%-ot, esetükben nem-klasszikus indikációval történt a reszinkronizációs készülék beültetése. Az utánkövetés során elvesztett 12 beteget az utolsó ambuláns kontrolljuk időpontjában élőként cenzoráltunk. A modell prediktív értékét alcsoportonként külön is értékeltük: összehasonlítottuk a biventrikuláris pacemaker és biventrikuláris ICD implantáción átesett betegeinket, illetve a klasszikus és nem-klasszikus indikációval történő implantációk esetében egyaránt. Emellett vizsgáltuk egyes (a mortalitást ismerten meghatározó) faktorok hatását a modell prediktív értékének javítására, melyek a következők voltak: szérum urea, szérum kreatinin, glomeruláris filtrációs ráta, diabetes mellitus, bal kamrai végszisztolés átmérő, bal kamrai végdiasztolés átmérő, és a bal kamrai elektróda pozíciója. A vizsgálat primer végpontja az

összmortalitás volt. Sürgős szívtranszplantáció vagy “assist device” implantáció betegek között nem fordult elő.

Külön értékeltük a modell diszkriminációját és kalibrációját. Előbbi a bevitt paraméterekből származtatott Seattle Heart Failure Score azon képességét jelzi, hogy azonosítsa azokat, akiknél a primer végpont (halálozás) bekövetkezik. A diszkriminációt a “receiver operating characteristics” görbe alatti terület nagyságával (ROC AUC) lehet jellemezni, mely bináris kimenetel esetén grafikusan mutatja be, hogy numerikusan egyes szenzitivitás értékekhez milyen specificitás társul, azaz mennyire erős a modell diszkriminációs képessége. A grafikonon “1” jelenti a tökéletes diszkriminációt (amikor a pontérték alapján minden betegről biztosan eldönthető, hogy túlélő lesz-e vagy sem), “0,5” pedig a prediktív érték teljes hiányát mutatja; általánosságban a 0,7 fölötti ROC AUC értékek a klinikumban már használható, a 0,8 fölötti pedig jó diszkriminációs képességet jelölnek. A kalibráció az utánkövetési idő alatt megfigyelt és a modell által megjósolt halálozási ütemet hasonlítja össze, vizsgálata a Hosmer-Lemeshow teszt alkalmazásával történt: a kalibráció akkor megfelelő, ha a modell által jósolt és a valójában megfigyelt halálozási ütem nem különbözik szignifikánsan.

3.4 Statisztika

A folyamatos változókat átlag $\pm$ szórás, a kategorizált változókat százalékos formában fejeztük ki. Adatcsoportok összehasonlítására normál eloszlású minták esetén kétmintás t próbát, vagy ANOVA tesztet alkalmaztunk a csoportok számától függően. Nem parametrikus eloszlású adatok esetén a Mann-Whitney és Kruskal-Wallis tesztekkel történt az összehasonlítás. Kategorizált változók esetében a csoportok összehasonlítását Chi2 teszt

alkalmazásával végeztük. Az SHFM modell validálásához a kalibrációt Hosmer-Lemeshow tesztekkel vizsgáltuk, a modell diszkriminációját pedig a receiver operating characteristics görbe alatti területével fejeztük ki.

4. Eredmények

4.1 Aritmia profil monomorf KT miatt végzett ICD implantáció után

4.1.1 Általános betegadatok

Intézetünkben 2004 szeptembere és 2009 májusa között 184 beteg esetében történt egy vagy kétüregű ICD implantáció; közülük 52 esetben tartós monomorf kamrai tachycardiát követően. Ezen betegeket vontuk be a vizsgálatba (41 férfi; életkor 28-85 év, átlag $63,7 \pm 10,1$). A kamrai tachycardia minden esetben strukturális szívbetegség (leggyakrabban ischaemiás szívbetegség) talaján alakult ki. A betegkohorsz demográfiai adatait az 1. táblázatban láthatók.

Férfi (%)	41/52 (79 %)
Életkor (átlag $\pm$ SD, évek)	63,7 $\pm$ 10,1
Etiológia	
ISZB	35/52 (67,3%)
Nem-isch. DCM	16/52 (30,8%)
ARVD	1/52 (1,9%)
Hipertónia	33/52 (63,5%)
BK EF (átlag $\pm$ SD, %)	38 $\pm$ 9,2

NYHA	
I-II	43/52 (83%)
III-IV	9/52 (17,3%)
Együregű ICD	42/52 (80,8%)
Index aritmia ciklushossz (átlag $\pm$ SD, msec)	320 $\pm$ 52,2

2. táblázat: Demográfiai és klinikai változók a vizsgált betegkohorszabban.

4.1.2 Az utánkövetés során jelentkező aritmia epizódok

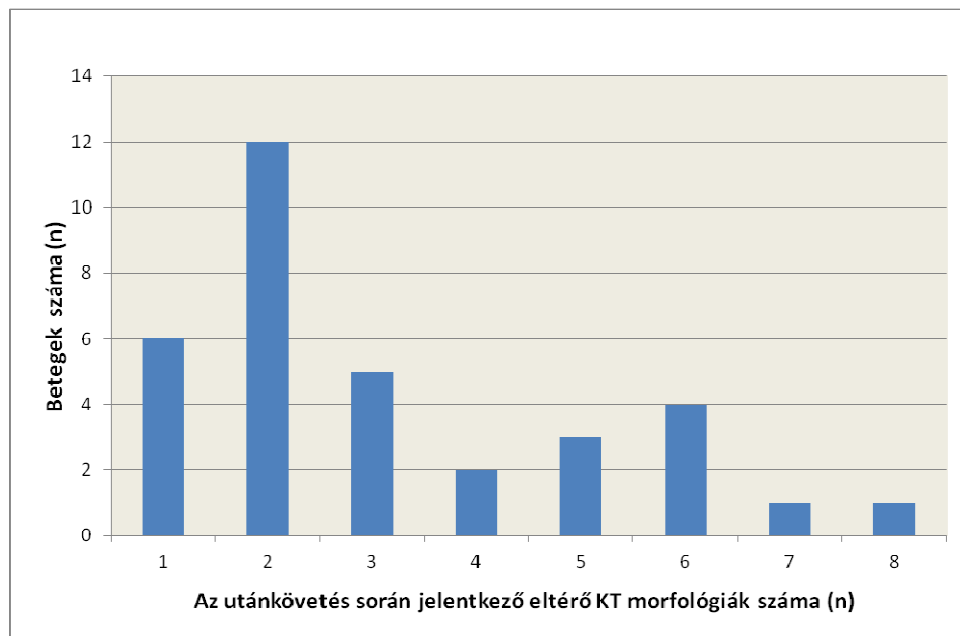
Az utánkövetés (átlag: 30,3 $\pm$ 12,3 hónap) alatt 41 betegnél jelentkezett összesen 1637 monomorf KT esemény, azonban az ICD korlátozott memóriakapacitása miatt 833 esetben állt rendelkezésre az epizódhoz tartozó intracardiális elektrogram. Vizsgálatunkban ezen 833 epizód került elemzésre. Az index aritmia átlagos ciklushossza 320 $\pm$ 52,2 msec volt, míg az utánkövetés során spontán jelentkező KT események esetében ez 320 $\pm$ 62,3 msec-nak adódott. Huszonhat (50,0%) beteg esetében figyeltünk meg az index aritmiától ciklushosszban szignifikánsan eltérő KT epizódot: 13 betegnél hosszabb, 4 betegnél rövidebb, 9 betegnél mind hosszabb mind rövidebb KT ciklushossz előfordult.

Azon betegeinknél (n=34), akiknél, egynél több KT-t regisztráltunk az utánkövetés során, a KT-k morfológiát is elemeztük (2. táblázat). Betegenként az átlagos KT epizódszám 24,5 $\pm$ 20,7 volt és betegenként 3,2 $\pm$ 2,0 morfológia fordult elő; kettő, vagy annál többféle morfológiát 28 betegen (82,4%) regisztráltunk. Egy betegünk esetében az utánkövetés során 8 különböző morfológiát rögzítettünk. (9. ábra).

	1 morfológia	2 morfológia	>3 morfológia	p
Betegszám	6	12	16	NS

Követési idő (hónap)	35,7±13,4	36,1±10,8	26,4±10,5	NS
mKT epizódok száma	960	260	470	NS
Etiológia - CAD - Nem isch. - ARVD	5 (83%) - 1(17%)	8 (67%) 4 (33%) -	9 (56%) 7 (44%) -	
BK ESD (mm)	46,4±7,5	44,6±11,7	41,8±9,2	NS
BK EDD (mm)	61,8±6,7	61,1±8,8	56,3±7,7	NS
BK EF (%)	39,6±11,1	40,3±8,6	39,8±9,7	NS
Beta-block (%)	100	100	100	NS
Amiodarone(%)	14,2	50	43,7	NS

3. táblázat: Klinikai változók az utánkövetés alatt többszörös KT előfordulást mutató betegeken a morfológiai változékonyság függvényében.



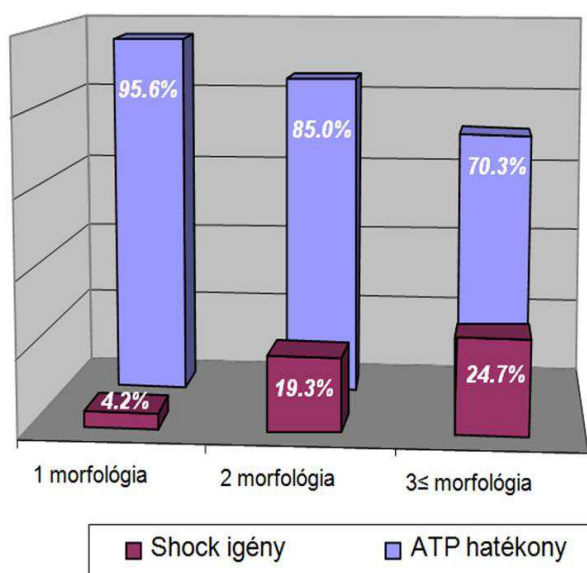
9. ábra: Eltérő KT morfológiák előfordulása 34 betegen.

Minden beteg részesült béta-blokkoló terápiában az utánkövetése során, közülük 18-an amiodaronet is szedtek, mely potenciálisan módosíthatta a kapott eredményeket, emiatt ilyen bontásban is elemeztük adatainkat. Az amiodarone terápiában részesülő betegek esetében a KT események átlagos ciklushossza szignifikánsan hosszabb volt a pusztán béta blokkolót szedő betegekével összehasonlítva ($333,3 \pm 65,0$ msec vs. $309,3 \pm 59,4$ msec, $p=0.036$), és részben ennek következtében az index aritmiától ciklushosszban szignifikánsan eltérő KT epizódok is gyakrabban fordultak elő (72,2% vs. 52,2%). Azonban a betegenként megfigyelt KT morfológiák száma lényegében azonos volt az amiodaronet szedő (3,1/beteg), illetve a béta blokkoló monoterápiára állított betegek (3,2/beteg) összehasonlításában.

4.1.3. A morfológiai változékonyság hatása az ATP hatékonyságára és az ICD sokkok gyakoriságára

A vizsgált 833 KT esemény közül 780 esetben az ICD a ritmuszavart elsőként ATP leadásával próbálta megszüntetni, a többi 53 epizód során primeren sokk terápiával, ez utóbbi esetekben többnyire a ritmuszavar rövid ciklushossza miatt. Az ATP az esetek 78,2 %-ában (610/780) sikeresen terminálta a KT-t. Az ATP-re reagáló KT epizódok átlagos ciklushossza ($346,1 \pm 48,2$ msec) hosszabb volt mint azoké, amelyekben az ATP sikertelen volt ($333,9 \pm 54,0$ msec; $p<0,006$). Érdekesség, hogy azokban a betegeken, akiken többféle KT morfológia fordult elő az utánkövetés során, az ATP hatékonysága a morfológiák számának növekedésével csökkent: 1, 2 és 3 morfológia esetén az ATP 95,6, 85,0 és 70,3 % -ban volt hatékony a ritmuszavar terminálásában ($p<0,0001$; 9. ábra), annak ellenére, hogy klinikai jellemzőkben a 3 csoport között nem volt különbség (2.

táblázat). Ahogy az várható az ATP csökkenő hatékonyságával párhuzamosan szignifikánsan növekedett a sokk terápiával kezelt epizódok aránya ezen betegcsoportokban (4,2%, 19,3% és 24,7%, $p < 0,0001$). Az ICD-vel élő betegeken életminőségi szempontból kritikusnak tekintett 5 vagy több sokk előfordulása ugyancsak összefüggött a KT morfológiák számával (0, 41,6 és 51,2 % volt 1, 2 és 3 KT morfológia esetén, $p < 0,0001$), csakúgy, mint az ATP hatására kialakuló KT akceleráció incidenciája (1%, 3,2% és 8,1%; $p = 0,0035$).



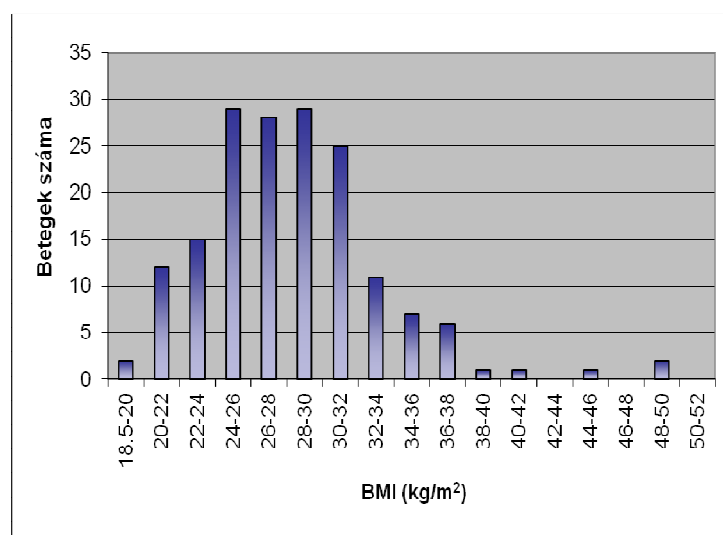
9. ábra: ATP hatékonyság a KT morfológiai változékonyság függvényében. Amennyiben az utánkövetés során több KT morfológia jelentkezik, az ATP hatékonysága csökken, a leadott ICD sokkok gyakorisága növekszik.

4.2 A testtömeg index és a reszponderitás összefüggése CRT után

4.2.1 Általános betegadatok

A vizsgáltba az Intézetünkben biventriculáris pacemaker vagy ICD implantáción átesett 169 beteget (nő: 49 {29,0%}; átlag életkor $60,9 \pm 10,86$ év) vontuk be, az átlagos bal

kamrai ejekciós frakció $27 \pm 6,72\%$ volt. A BMI alapján a betegek mindössze 26,6%-át soroltuk a normális, 41,4%-át a túlsúlyos és 32%-át az obese (BMI ≥ 30 kg/m²) csoportba (10. ábra). A betegek BMI csoport szerinti demográfiai és klinikai adatait a 3. táblázat tartalmazza. A férfiak átlagos BMI értéke $28,7 \pm 5,2$ kg/m², a nőké $27,0 \pm 4,2$ kg/m² volt ($p=0,049$). Az obese betegekben a diabetes előfordulása magasabb volt, de a különbség a statisztikai szignifikanciát nem érte el a vizsgált mintaszám mellett. Mindhárom csoportban a beültetett eszközök közel fele volt reszinkronizációs defibrillátor (CRT-D).



10. ábra: BMI érték szerinti megoszlás betegeink között.

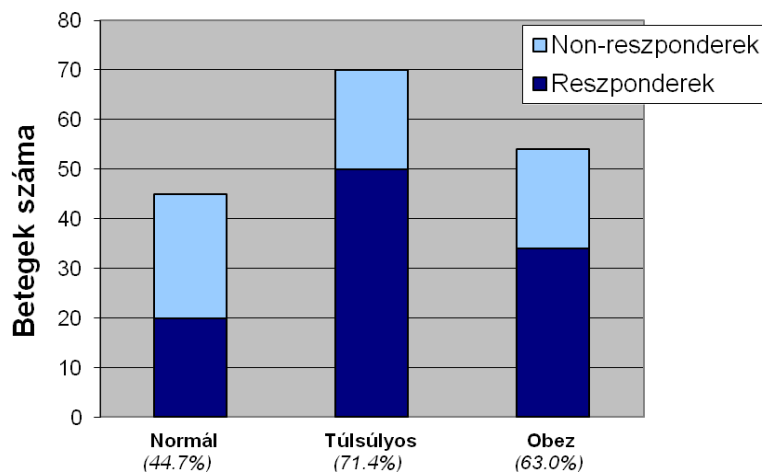
	Normál (BMI 18.5-24.9 kg/m ²)	Túlsúlyos (BMI 25-29.9 kg/m ²)	Obese (BMI ≥ 30 kg/m ²)	p
n (%)	45 (26,6%)	70 (41,4%)	54 (32,0%)	
Férfi (%)	29 (64,4%)	49 (70,0%)	42 (77,8%)	0,34
Életkor (év)	61,1 ($\pm 11,1$)	62,5 ($\pm 11,2$)	58,3 ($\pm 9,9$)	0,10
ISZB (%)	15 (33,4%)	22 (31,4%)	19 (35,2%)	0,91

Diabetes (%)	4 (8,9%)	14 (20,0%)	15 (27,8%)	0,06
Hipertenzió (%)	15 (33,4%)	33 (47,1%)	28 (51,2%)	0,16
NYHA				
II	10 (22,2%)	13 (18,6%)	18 (33,3%)	0,15
III	27 (60%)	46 (65,7%)	29 (53,7%)	0,40
IV	8 (17,8%)	11 (15,7%)	7 (13,0%)	0,80
BK EF (%)	25,8 (±5,5)	26,5 (±8,2)	28,0 (±5,2)	0,25
BKESD (mm)	58,5 (±8,5)	59,2 (±11,3)	57,9 (±8,8)	0,77
BKEDD (mm)	69,6 (±8,5)	70,6 (±10,6)	70,0(±9,1)	0,85
CRT-D (%)	22 (48,9%)	33 (47,1%)	27 (50,0%)	0,95

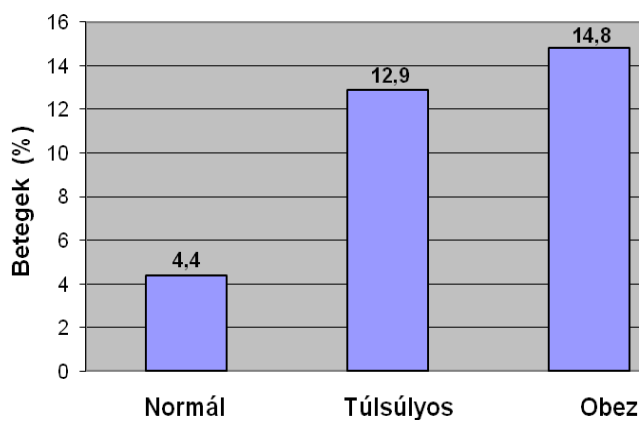
4. táblázat: A betegek klinika adatai BMI csoport besorolásuk szerint.

4.2.2. A BMI hatása a reszponderitásra

A reszponder státuszt az echocardiographiás mérések alapján definiálva (legalább 5%-os abszolút bal kamrai ejekciós frakció növekedés) a teljes betegpopuláció 61,5 %-a (104/169 beteg) volt reszpondernek tekinthető. A normál testsúlyú betegek mindössze 44,7%-a (20/45) bizonyult reszpondernek, míg az emelkedett BMI csoportokban a pozitív válasz valószínűsége nagyobb volt ($p=0,015$): 71,4% (50/70) a túlsúlyos és 63,0% (34/54) az obesez kohorszban. A túlsúlyos betegek 1,6-szoros (95%-os CI: 1,12-2,30) valószínűséget mutattak a pozitív válaszra a normál testsúlyú betegekhez képest (11. ábra). A betegek kisebb részében a CRT kezelés után a BK EF normalizálódott. Bár az esetszám statisztikai értékelést nem tett lehetővé, ezen „hyperreszponder” betegeknek a BMI szerinti megoszlása is hasonló volt (12. ábra).



11. ábra: Reszponderitás a BMI függvényében.



12. ábra: Hyperreszponder betegek aránya BMI szerint.

A 4. táblázat nemi és BMI szerinti megoszlásban mutatja a rezponderitás alakulását. Valamennyi BMI kategóriában trend szintű különbség mutatkozott a magasabb rezponderitásra nők esetében. Szembetűnő, hogy a normál testtömeg indexű férfiak között a rezponderitás aránya mindössze 31 % volt.

	Normál	Túlsúlyos	Obez
Nők (n=49)	8/16 (50,0%)	18/21 (85,7%)	9/12 (75,0%)
Férfiak (n=120)	9/29 (31,0%)	31/49 (63,3%)	25/42 (59,5%)

5. táblázat: A BMI és a reszponderitás összefüggése nemek szerint.

A reszponderitás alakulását megvizsgáltuk a tüneti javulás szempontjából is (reszponder a beteg, amennyiben legalább egy NYHA osztályt javul az állapota) és ez alapján a betegek 59,2%-a volt reszpondernek tekinthető. Az echocardiographiás paraméterek alakulásához hasonlóan a legmagasabb arányban a túlsúlyos betegek váltak reszponderré (68,6%, 48/70), míg ez arány csak 53,3% (24/45) volt a normál testtömegindexű kohorszban és 51,9% (28/54) az obez betegek körében. Bár az arányok alakulása megfelel az echocardiographiás paraméterek alapján vártak a különbség nem bizonyult szignifikánsnak ($p=0,111$).

A 6-50 (átlag $23,4 \pm 11,1$) hónapos utánkövetés során 13 beteg halt meg: a non-reszponderek mortalitása 13,4% (9/65), a reszpondereké 3,8% (4/104 $p=0,0176$) volt. A BMI szerinti megoszlásban 4 (8,9%), 4 (5,7%) és 5 (10,2%) halál fordult elő a normál, a túlsúlyos és az obez csoportokban, statisztikai elemzést ezek az esetszámok nem tesznek lehetővé.

4.3 A SHFM prediktív értékének vizsgálata CRT után

4.3.1. Általános betegadatokat

A vizsgálatba bevont 427 beteg 56,2%-a (240/427) részesült biventriculáris pacemaker és 43,8%-a (187/427) biventriculáris defibrillátor implantációban. A betegek szívelégtelenség bázisterápiáját az eszköz implantációját megelőzően optimalizáltuk: a betegek közel 90%-a szedett béta blokkoló és ACE-gátló/ARB terápiát, és több mint 60-uk részesült aldoszteron antagonistá terápiaiban. Az átlagos utánkövetési idő 24,7 (IQR: 7,4-40,9) hónap volt. A betegkohorszban a betegek 36,0%-a (154/427) nem felelt meg a klasszikus kritériumoknak a CRT indikációját illetően: 79,2%-uk (122/154) NYHA I-II funkcionális stádiumban volt, míg 20,8%-uk (32/154) esetében a bal kamrai ejekciós frakció volt 35% fölötti (medián BK EF: 38%, IQR: 36-40). Az általános betegadatokat az 5. táblázat mutatja be.

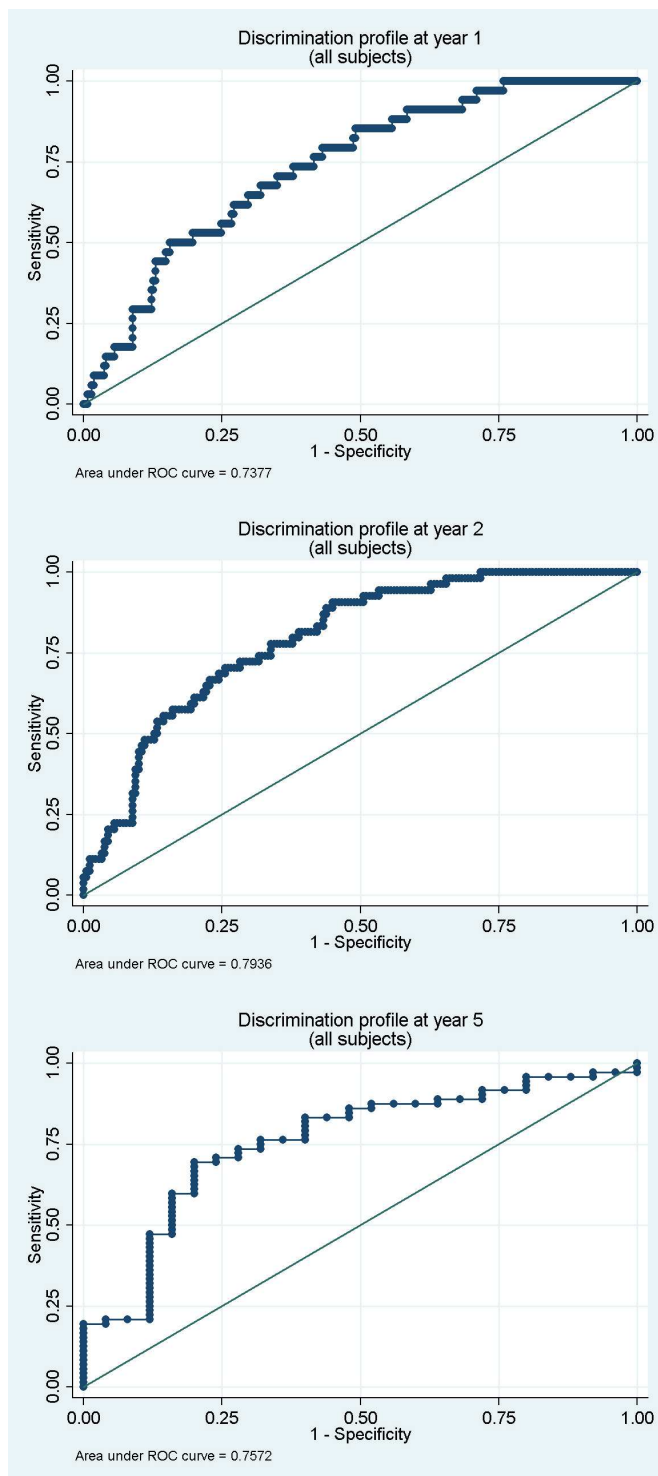
Változó	Eredmény
n	427
Életkor (évek)	61.6 ($\pm 11,1$)
Férfi	313 (73,3%)
NYHA	
I.	26
II.	96
III.	224
IV.	82
ISZB	190 (44,5%)
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	127,4 ($\pm 18,8$)
QRS szélesség (msec)	163,0 ($\pm 31,7$)
BK EF (%)	26,9 ($\pm 6,2$)
ICD (CRT-D)	187 (43,8%)
Primer prevenció	136 (72,7%)
Szekunder prevenció	52 (27,3%)
Gyógyszerelés	
ACE-G	338 (79,2%)
ARB	35 (8,2%)
Béta-blokkoló	379 (88,8%)
Aldoszteon antagonist	277 (64,9%)
Kacsdiuretikum (mg)	27,2 ($\pm 33,3$)
HCTZ (mg)	5,7 ($\pm 12,7$)
Statin	214 (50,1%)
Allopurinol	60 (14,1%)
Laborvizsgálatok	
Nátrium (mmol/l)	143,2 ($\pm 4,2$)
Összkoleszterin (mmol/l)	4,6 ($\pm 1,3$)
Szérum kreatinin (umol/l)	98,3 ($\pm 33,3$)
Szérum urea (mmol/l)	8,6 ($\pm 4,0$)
GFR	68,2 ($\pm 22,0$)
Hemoglobin (g/l)	138,8 ($\pm 16,3$)
Limfocita (%)	23,5 ($\pm 7,7$)
CRP (mmol/l)	10,6($\pm 21,2$)

6. táblázat: Klinikai és demográfiai változók a vizsgált betegpopulációban.

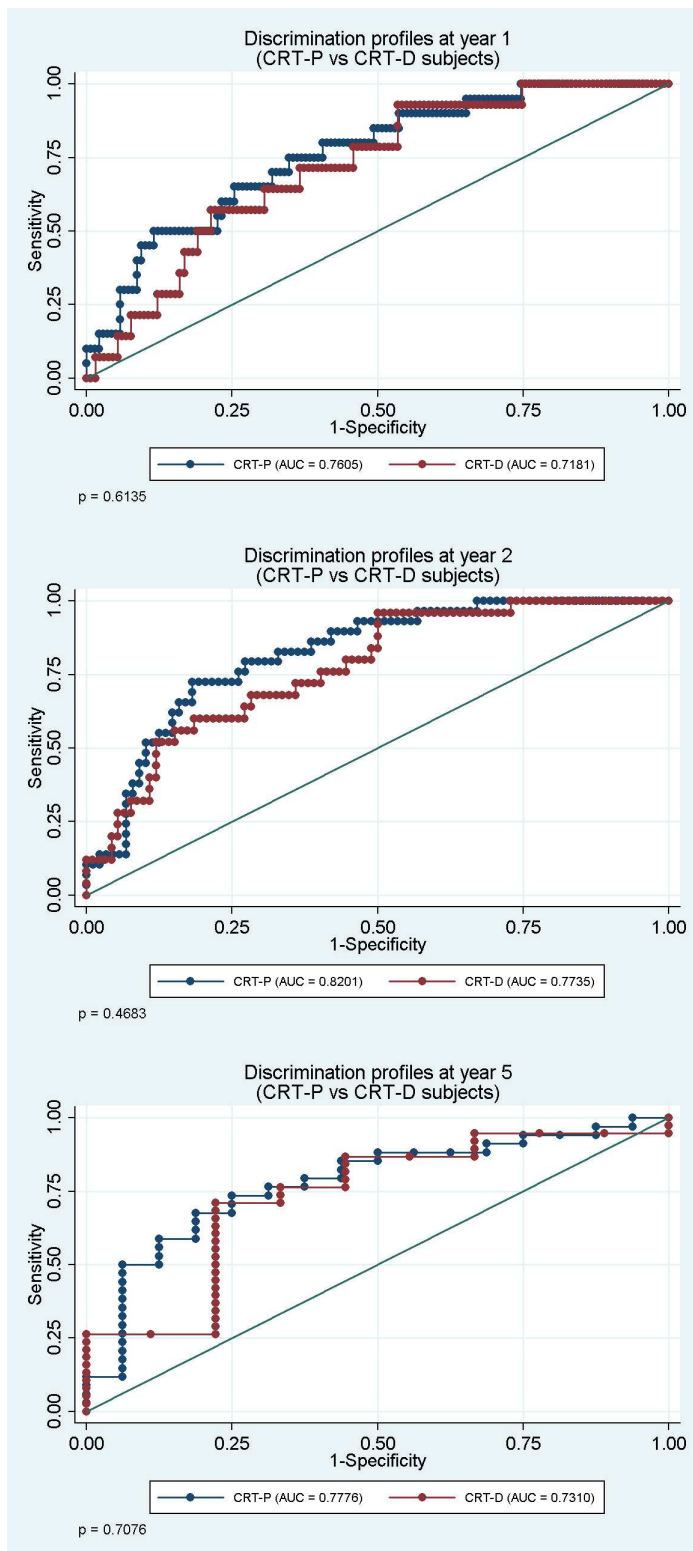
4.3.2 A SHFM kalibrációjának és diszkriminációjának vizsgálata

Az utánkövetési időszak alatt összesen 72 beteg halt meg, a kumulatív mortalitás (72/427) 16.9%-nak adódott (34/303, 54/234, and 72/97 1, 2, és 5 évnél). A teljes betegkohorsz és az egyes alcsoportok tekintetében az elvégzett Hosmer-Lemeshow tesztek a modell megfelelő

kalibrációját igazolták: az SHFM által jósolt és a megfigyelt halálozási ütem nem tért el egymástól szignifikánsan. A modell diszkriminációját illetően a Seattle Heart Failure Score kellő pontosságot biztosított a kimenetel meghatározása szempontjából: az AUC értéke 1 évnél: 0,7377 (95%CI 0,6575;0,8179), 2 évnél: 0,7936 (95%CI 0,7317;0,8556) és 5 évnél 0,7572 (95%CI 0,6455;0,8689) volt (13. ábra).

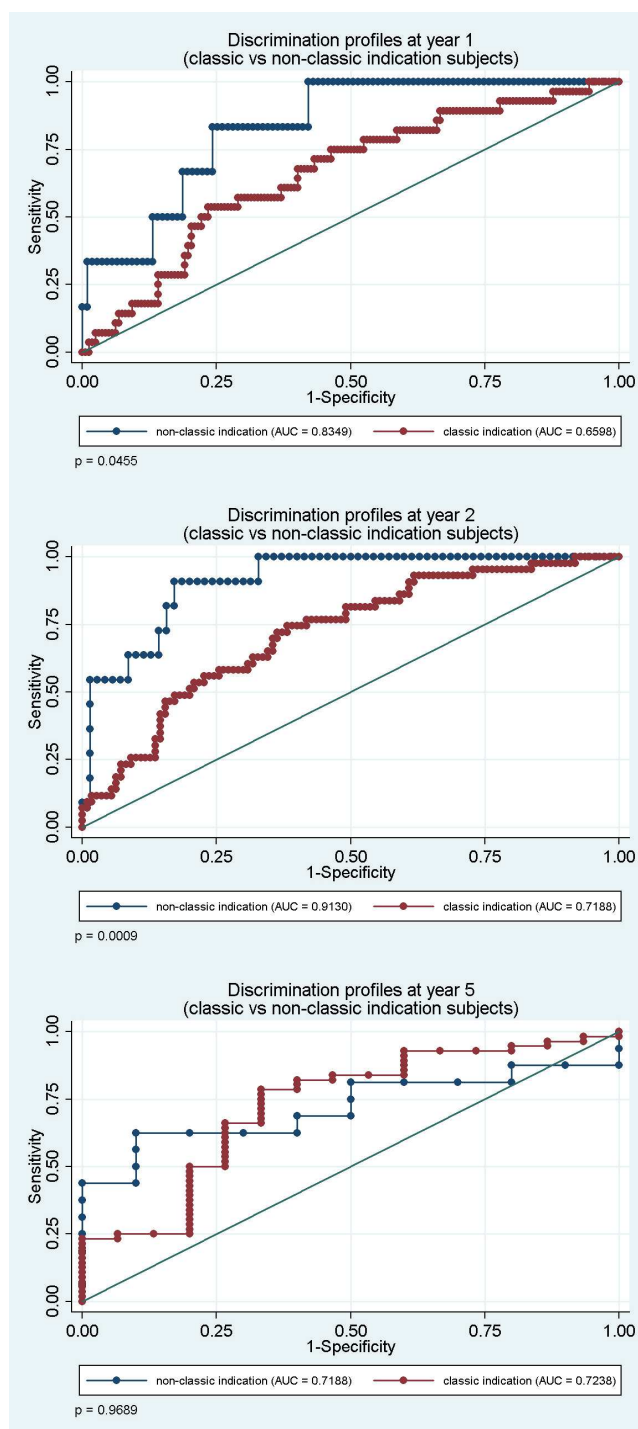


13. ábra: A SHFM diszkriminációs profilja a teljes betegkohorszban 1,2, és 5 évnél.



A biventrikuláris pacemaker és biventrikuláris ICD implantáción átesett betegeket összehasonlítva a modell prediktív értéke hasonló volt a két csoportban: az AUC értékek a CRT-P vs. CRT-D kohorsz vonatkozásában 0,7605 (95%CI 0,6531;0,8679) vs. 0,7181 (95%CI 0,5934;0,8428), $p = 0,614$; 0,8201 (95%CI 0,7386;0,9016) vs. 0,7735 (95%CI 0,6727; 0,8697), $p = 0,468$; and 0,7776 (95%CI 0,6374;0,9178) vs. 0,7310 (95%CI 0,5320;0,9299), $p = 0,708$ volt 1, 2, és 5 évnél (14. ábra).

14. ábra: A SHFM diszkriminációs profilja a biventrikuláris pacemakerrel és biventrikuláris ICD-vel élő betegek összehasonlításában 1,2, és 5 évnél.



Azonban a modell diszkriminációját a klasszikus és nem-klasszikus CRT indikációval rendelkező alcsoportoknál összehasonlítva egyértelműen jobb diszkriminációt figyeltünk meg a nem-klasszikus indikációjú csoportban, ami 2 évnél statisztikailag is szignifikánsnak bizonyult: a ROC AUC értékek 0,6598 (95%CI 0,5532;0,7665) vs. 0,8349 (95%CI 0,7005;0,9693), $p=0,045$; 0,7188 (95%CI 0,6313;0,8064) vs. 0,9130 (95%CI 0,8396;0,9864), $p<0,001$; és 0,7238 (95%CI 0,5689;0,8786) vs. 0,7188 (95%CI 0,5167;0,9207), $p=0,969$ voltak 1, 2 és 5 évnél (15.ábra).

15. ábra: A SHFM diszkriminációs profilja a klasszikus és nem-klasszikus CRT indikáció alapján implantációra kerülő betegek összehasonlításában 1,2, és 5 évnél.

4.3.3. A modell prediktív értékének javítása addicionális paraméterek alkalmazásával

Számos, az SHFM-ben eredetileg nem szereplő, azonban a mortalitást ismerten befolyásoló paramétert (szérum urea, szérum kreatinin, GFR, diabetes mellitus, a bal kamrai elektróda pozíciója, és bal kamrai üregi átmérők) vizsgáltunk milyen mértékben képesek javítani a modell prediktív értékét. A fent felsoroltak közül önmagában egyik paraméter hozzáadása sem javította szignifikánsan a modell prediktív erejét, azonban a végdiasztolés bal kamrai átmérő és a bal kamrai elektróda pozíciója együttesen már képes volt a diszkrimináció javítására 2 évnél, de hosszabb távon ez a hatás már nem volt megfigyelhető (6. táblázat).

	1 year	2 year	5 year
SHFM only	0,7377 (0,6575;0,8179)	0,7936 (0,7317;0,8556)	0,7572 (0,6455;0,8689)
SHFM + diabetes	0,7447 (0,6647;0,8247)	0,7948 (0,7330;0,8565)	0,7583 (0,6408;0,8758)
SHFM + Ds	0,7829 (0,7107;0,8549)	0,8078 (0,7487;0,8670)	0,7572 (0,6470;0,8674)
SHFM + Dd	0,7934 (0,7202;0,8665)	0,8119 (0,7523;0,8715)	0,7622 (0,6521;0,8723)
SHFM + LV lead	0,7681 (0,6903;0,8459)	0,8013 (0,7380;0,8650)	0,7669 (0,6600;0,8737)
SHFM + urea	0,7555 (0,6793;0,8317)	0,8032 (0,7424;0,8640)	0,7517 (0,6394;0,8639)
SHFM + creatinine	0,7422 (0,6640;0,8203)	0,7976 (0,7364;0,8588)	0,7550 (0,6395;0,8705)
SHFM + GFR	0,7590 (0,6849;0,8331)	0,7994 (0,7384;0,8603)	0,7594 (0,6485;0,8703)
SHFM + Dd + LV lead	0,8069 (0,7341;0,8797)	0,8202 (0,7580;0,8823)	0,7754 (0,6702;0,8807)

7. táblázat: A SHFM diszkriminációs profiljának ROC AUC értékei (95%-os konfidencia intervallum) a modellben eredetileg nem szereplő paraméterekkel történő kibővítést követően 1, 2 és 5 évnél.

5. Megbeszélés

5.1 Aritmia profil monomorf KT miatt végzett ICD implantáció után

Bár jól ismert, hogy a monomorf KT miatt ICD implantációban részesülő betegek esetében az utánkövetés során lényegesen gyakrabban jelentkeznek kamrai ritmuszavarok [18,64], ez a betegpopuláció meglepő módon alulreprezentált a szakmai irányelvek megfogalmazása szempontjából kiemelkedő jelentőségű prospektív randomizált vizsgálatokban [19-21]. Az ICD terápia széleskörű elterjedésének kezdetén végeztek olyan vizsgálatokat, melyek a készülék implantációjakor indukált kamrai tachycardia és az utánkövetés során jelentkező spontán (és/vagy indukált) epizódok ciklushosszát hasonlította össze: Gillis és mtsai [65] a kamrai aritmia epizódok indukálhatóságának reprodukálhatóságát vizsgálták és a betegek 62%-ánál jelentős változékonyságot találtak a ritmuszavarok programozott stimulációval történő indukálhatóságában az utánkövetés során. Egy másik, multicentrikus, prospektív, randomizált vizsgálatban (n=374) az újonnan jelentkező lassú kamrai tachycardiák incidenciáját vizsgálták olyan kétüregű ICD implantáción átesett betegek körében, akiknek kórelőzményében lassú KT nem fordult elő korábban[66]. A 11 hónapos utánkövetés során a betegek 30%-ánál jelentkezett lassú KT. Éppen ellenkezőleg, a korábban hemodinamikailag stabil KT-n átesett betegek körében vizsgálta Glikson és mtsai [18] a hemodinamikai instabilitással járó KT-k incidenciáját, mely a közel két éves utánkövetés során 12%-nak adódott.

A jelen vizsgálatunkhoz hasonlóan Monahan és mtsai az ICD memóriából nyert KT morfológiáját hasonlította össze, és azt találták, hogy az implantációt követően a

készüléken keresztül elvégzett programozott stimuláció során indukált és az utánkövetés során elsőként jelentkező spontán KT morfológia a betegek 68%-ában eltér egymástól [67].

Jelen vizsgálatunk célja a monomorf KT miatt ICD implantáción átesett betegek aritmia profiljának hosszú távú vizsgálata volt, külön kiemelve, hogy az index aritmia ciklushossza mennyire prediktív a későbbi aritmia eseményekre. Az eredményeink egyrészt megerősítették, hogy ezen betegek körében az utánkövetés során a KT események gyakori előfordulására kell számítani. Másfelől új eredményként igazoltuk, hogy egyrészt az utánkövetés során jelentkező kamrai tachycardia epizódok jelentős változékonyságot mutatnak mind ciklushossz, mind morfológia tekintetében. Másrészt azon betegek körében, akiknek több KT morfológia jelentkezik az utánkövetés során az ATP hatékonysága csökken és következményesen a sokkok előfordulási gyakorisága nő. Harmadrészt a jelenleg elérhető leghatékonyabb antiaritmiás gyógyszer az amiodarone mellett is gyakoriak a KT-k, hasonló morfológiai változékonysággal.

Eredményeink összhangban vannak azon korai vizsgálatok eredményeivel, ahol a kamrai tachycardiák gyógyszeres elnyomhatóságát sorozatban végzett kamrai programozott stimulációs tesztekkel vizsgálták és ezek kapcsán ugyanazon betegeknél többféle morfológiájú kamrai tachycardia volt indukálható. Illetve, szintén még az ICD-k elterjedését megelőző vizsgálatok igazolták, hogy az esetlegesen spontán jelentkező KT morfológia hasonló eséllyel jelentkezik az utánkövetés során, mint bármelyik másik, programozott stimuláció során indukált morfológia [68-70].

Eredményeink klinikai vonatkozásai monomorf KT miatt szekunder prevenciós ICD implantációban részesülő betegek körében: 1. Az ICD-k programozása során megfontolandó széles detekciós zóna beállítása. 2. A jobb diagnosztika és az indokolatlan

sokkok elkerülése céljából a kétüregű ICD-k implantációja előtérbe kerülhet. 3. Figyelembe véve, hogy az utánkövetés során számos monomorf KT epizód jelentkezik extra ATP szekvenciák programozásával potenciálisan csökkenthető a sokkleadás. 4. Ezen betegpopuláció utánkövetésénél a gyakori kamrai aritmia epizódok miatt szorosabb ellenőrzés szükségessége merül fel.

5.2 A testtömeg index és a reszponderitás összefüggése CRT után

A reszinkronizációs kezelésre non-reszponder betegek a terápia bevezetésétől a kutatások középpontjában vannak és számos kutatás talált már kapcsolatot a reszponderitás és bizonyos kiindulási paraméterek között, mint a bal kamrai elektróda lokalizációja, eszköz programozása, a szívelégtelenség stádiuma, 12 elvezetési EKG-n a QRS morfológia, vagy számos echocardiographiás paraméter vonatkozásában. Jelen vizsgálatunkban egyértelmű összefüggést találtunk az eszköz implantációjakor mért testtömeg index és a CRT-re adott terápiás válasz között: a túlsúlyos vagy obese betegek a normál testalkatúakhoz viszonyítva gyakrabban mutattak javulást echocardiographiás paramétereikben. Különösen meglepő volt a reszponder betegek alacsony aránya (31%) a normál BMI-vel rendelkező férfiak körében. Jelen vizsgálatunkat megelőzően egyedül a CARE-HF vizsgálatban elemezték a BMI mortalitásra gyakorolt hatását, azonban összefüggést nem sikerült kimutatni[28].

Az obezitás önálló kardiovaszkuláris rizikófaktor, azonban ismert, hogy a krónikus szívelégtelenség kórlefolyását kedvezően befolyásolja, ezt a jelenséget nevezik obezitás paradoxonnak[70]. Az obezitásnak ezt a paradox hatását számos más krónikus, sorvasztó betegségben sikerült kimutatni, ahol az obezitás szintén kedvezőbb prognózissal társult [72]. A jelenség pontos patomechanizmusa máig tisztázatlan, de a feltételezések között szerepel

az emelkedett testtömeg indexhez társuló fokozott hemodinamikai stabilitás, az adipokinek védő hatása, az endotoxin-lipoprotein hipotézis, és a zsírszövet toxin raktározó képessége. Az általunk vizsgált populációban a betegek 32%-a volt obesez, míg mindössze 27%-ának volt normál testtömeg indexe. Ezek az arányok lényegében megfelelnek az Amerikai Egyesült Államokban, vagy az Európai Unió számos országában mért adatoknak, ami jól mutatja, hogy az obezitás a populáció jelentős részét érinti [45]. Az obezitás paradoxon jelensége felveti annak szükségességét, hogy bizonyos krónikus betegségben szenvedők számára egészséges társaiktól eltérő étrendi és súly célértékek legyenek megfogalmazva.

5.3 A SHFM prediktív értékének vizsgálata CRT után

A SHFM 2006-os publikálása óta számos szívelégtelen populáción történt már meg a modell utólagos validálása [60,62,63], melyekben a mortalitás előrejelzése egy vizsgálat kivételével megfelelő volt: Kalogeropoulos és mtsai eredményei alapján az SHFM előrehaladott szívelégtelen populációban megfelelő diszkrimináció ellenére alulbecsli a várható halálozást[61]. A modell validitását ICD-vel rendelkező betegek körében is vizsgálták [72], azonban, korábban nem állt rendelkezésünkre validációs vizsgálat, hogy az SHFM mennyire pontosan becsli a halálozást CRT implantáció után. Jelen vizsgálatunkban azt igazoltuk, hogy az SHFM kellő pontossággal jelzi előre a mortalitást CRT-vel rendelkező betegek körében, a korábbi vizsgálatokban leírtakhoz hasonló diszkriminációs potenciállal (ROC AUC >0,7). A biventriculáris pacemakerrel és biventriculáris ICD-vel rendelkező betegek esetében a diszkrimináció hasonlóan bizonyult, azonban szignifikánsan pontosabb volt a halálozás előrejelzése nem-klasszikus CRT indikáció esetén a klasszikus indikációval implantációra kerülő betegekkel összehasonlítva. Nem klasszikus CRT indikációjú betegek

vagy jobb funkcionális kapacitással rendelkeztek (NYHA I-II), vagy a bal kamrai ejekciós frakció volt 35% fölött, miáltal összességében esetükben a szívelégtelenség kevésbé volt előrehaladott stádiumban. Nincs pontos magyarázatunk a megfigyelésre, de egy hasonló adat az SHFM elsődleges validálása kapcsán is publikálásra került: a 6 betegpopuláció közül az Olasz Szívelégtelenség Regiszter betegeinek volt a legalacsonyabb az átlagos NYHA stádiuma (2.2) és a legmagasabb az átlagos bal kamrai ejekciós frakciója (35%), az esetükben becsült diszkriminációs potenciál (ROC AUC 0,749) pedig átlagot meghaladó pontosságú mortalitás előrejelzést jelentett[60]. Az újabb vizsgálatok és legújabb irányelvek alapján a reszinkronizációs kezelés a kevésbé előrehaladott szívelégtelen betegek körében történő további terjedése várható, ami különösen érdekessé teszi ezt a megfigyelést [74,75].

A modell diszkriminációjának javítása céljából számos olyan paramétert (vesefunkció, diabetes mellitus, bal kamrai átmérők és a bal kamrai elektróda pozíciója) teszteltünk, melyek ismertén befolyásolják a mortalitást, de a SHFM nem tartalmazza [76-83]. A fenti vizsgált paraméterek közül önmagában egy sem volt képes javítani a modellt. A SHFM kiegészítése vesefunkciós paraméterekkel már korábban is elemzésre került: Giamouzis és mtsai általános szívelégtelen populációt vizsgált, ahol bár a beszűkült vesefunkció a mortalitás önálló rizikófaktora volt a modell diszkriminációját nem javította szignifikánsan [84]. Hasonlóképpen sem a vesefunkció, sem a diabetes mellitus ismerete nem javította az SHFM diszkriminációját egy szívelégtelen regiszter betegeinek esetében[62]. Vizsgálatunkban a bal kamrai végdiasztolés átmérő és a bal kamrai elektróda pozíciójának ismerete valamelyest (2 évnél szignifikánsan) javította a modell diszkriminációját, azonban tekintve az elvégzett összehasonlítások nagy számát nem zárható ki, hogy egy I-es típusú statisztikai hibáról van szó.

6. Összefoglalás

Jelen értekezésemben az implantálható defibrillátor és kardiális reszinkronizációs terápiával kapcsolatban végzett kutatási eredményeinket kívántam összefoglalni. Új megállapításaink:

1. Vizsgálataink megerősítették azt a korábbi megfigyelést miszerint a KT előfordulás gyakori azon ICD implantált betegekben, akiknél az eszközös terapia indikációja tartós, monomorf kamrai tachycardia volt. Igazoltuk, hogy a KT-k ciklushossza és morfológiája változékony és a klinikai "index" aritmia sem morfológiáját sem ciklushosszát tekintve nem prediktív a későbbi aritmiákra.

2. Igazoltuk, hogy a fenti beteg kohorszban többféle KT morfológia előfordulása esetén az ATP-k hatékonysága alacsonyabb, gyakoribb a sokk terápiát igénylő ritmuszavar.

3. Vizsgálataink arra utalnak, hogy az obezitas paradoxon érvényesül a reszinkronizációs PM/ICD implantáció utáni reszponderitásra vonatkozóan a 6 hónapos utánekövetésnél mért bal kamrai ejekciós frakció változás alapján.

4. A SHFM kellő pontossággal jelzi előre a mortalitást reszinkronizációs kezelésben részesülő betegek körében. A modell diszkriminációja hasonló biventrikuláris pacemaker és biventrikuláris ICD implantáció után, azonban az előrejelzés pontosabb kevésbé előrehaladott szívelégtelenség esetén.

5. Az SHFM diszkriminációját addicionális paraméterek (vesefunkció, diabetes mellitus, bal kamrai átmérők és a bal kamrai elektróda pozíciója) hozzáadása nem javította lényegesen.

Summary

The summary of our research investigating implantable cardioverter defibrillator and cardiac resynchronization therapy was given in this thesis. Our new observations:

1. We could confirm that ventricular tachycardia episodes are frequent during follow-up in patients receiving an ICD following sustained monomorphic ventricular tachycardia. As a new finding we could demonstrate a significant variability in cycle length and morphology of ventricular tachycardia episodes during follow-up and that the cycle length of the index arrhythmia is not predictive for subsequent spontaneous arrhythmia episodes.

2. In patients with multiple ventricular tachycardia morphologies during follow-up a lower ATP efficacy and a higher shock burden was observed.

3. A favourable effect of an elevated BMI on mortality is suggested in patients with a biventricular pacemaker or ICD based on an improvement in the left ventricular ejection fraction at 6 months.

4. The SHFM offers an accurate prediction of mortality in CRT patients with results similar to those found by earlier validation studies in non-CRT patients. Accuracy of survival prediction is similar in patients with biventricular pacemakers and biventricular defibrillators; however, better in patients with non-classical indication for CRT as compared to those with classical indication.

5. Other parameters and clinical variables including renal function, diabetic status, left ventricular diameters, left ventricular lead position do not provide a substantial improvement in model performance.

7. Hivatkozások jegyzéke

1. Clemens M, Gellér L, Csanádi Z, et al. Pacemaker implantációk számának alakulása hazánkban 2009-2010. Card Hung 2011;41:156-159.
2. Merkely Béla. Pacemaker és implantálható cardioverter defibrillátor terápia Medicina könyvkiadó, Budapest, 2007.
3. Maisel WH, Kramer DB. Implantable cardioverter-defibrillator lead performance Circulation 2008;117(21):2721-3.
4. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med 1997;337:1576–1583.
5. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) (a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone). Circulation 2000;101:1297–1302.
5. CASH investigators Siebels J, Cappato R, Rüppel R, et al. Preliminary results of the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Am J Cardiol 1993;72(suppl 16):109F–113F.
6. Cappato R. Secondary prevention of sudden death: the Dutch Study, the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator Trial, the Cardiac Arrest Study Hamburg, and the Canadian Implantable Defibrillator Study. Am J Cardiol. 1999 Mar 11;83(5B):68D-73D.

7. Domanski MJ, Sakseena S, Epstein AE, et al. Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. AVID Investigators. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators. J Am Coll Cardiol 1999;34(4):1090-5.
8. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device based therapy of cardiac rhythm abnormalities. Circulation 2008;117:2820-40.
9. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. N Engl J Med 1996;335:1933-40.
10. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002;346:877-83.
11. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1999;341:1882-90.
12. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator in congestive heart failure. N Engl J Med 2005;352:225-37.
13. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2004;351:2481-8.

14. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:1427-36.
15. Larsen GK, Evans J, Lambert WE, et al. Shock burden and increased mortality in implantable cardioverter-defibrillator patients. *Heart Rhythm*. 2011;8(12):1881-6.
16. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1009-17.
17. Glikson M, Lipchenca I, Viskin S, et al. Long-term outcome of patients who received implantable cardioverter defibrillators for stable ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:658-664.
18. Wilkoff BL, Ousdigian KT, Sterns LD, et al. EMPIRIC trial investigators. A comparison of empiric to physician-tailored programming of implantable cardioverter-defibrillators. Results from the prospective randomized multicenter EMPIRIC trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:330–339.
19. Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO, et al. Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: pacing fast ventricular tachycardia reduces shock therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation* 2004;110:2591-2596.
20. Wilkoff BL, Williamson BD, Stern RS, et al. Strategic programming of detection and therapy parameters in implantable cardioverter-defibrillators reduces shocks in primary prevention patients. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:541-550.

21. Bänsch D, Castrucci M, Böcker D, et al. Ventricular tachycardias above the initially programmed tachycardia detection interval in patients with implantable cardioverter defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:557-565.

22. Spragg DD, Berger RD. How to avoid inappropriate shocks. *Heart Rhythm* 2008;5:762-765.

23. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1845-53.

24. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA*. 2003;289(20):2685-94.

25. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001;344(12):873-80

26. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2140-50.

27. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. N Engl J Med. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. 2005;352(15):1539-49.
28. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. Eur Heart J. 2006;16:1928-32.
29. Bax JJ, Gorcsan J 3rd. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. J Am Coll Cardiol. 2009;53(21):1933-43.
30. Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, et al. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol. 2007;99(5):657-60.
31. Ypenburg C, Sieders A, Bleeker GB, et al. Myocardial contractile reserve predicts improvement in left ventricular function after cardiac resynchronization therapy. Am Heart J. 2007;154(6):1160-5.
32. Birnie DH, Tang ASL. The problem of non-response to cardiac resynchronization therapy. Curr Opin Cardiol 2006;21:20-26.
33. Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V, et al. Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodelling and survival after cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol. 2008;52(17):1402-9.

34. D'Ilvernois C, Lesage J, Blanc P. Resynchronization: what if the left ventricular lead cannot reach the lateral or posterolateral wall? *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31(8):1041-5.
35. Stevenson WG, Hernandez AF, Carson PE, et al. Heart Failure Society of America Guideline Committee. Indications for cardiac resynchronization therapy: 2011 update from the Heart Failure Society of America Guideline Committee. *J Card Fail*. 2012;18(2):94-106.
36. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation* 2006;113:e85-e151.
37. Roger VL, Weston MA, Redfield MM, et al. Trends in Heart Failure Incidence and Survival in a Community-Based Population. *JAMA* 2004;292(3):344-350.
38. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608-2616.
39. Mollema SA, Bleeker GB, van der Wall EE, et al. Usefulness of QRS duration to predict response to predict response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Am J Cardiol* 2007;100(11):1665-70.
40. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, et al. Is the left ventricular lateral wall the best lead implantation site for cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(1 Pt 2):162-168.
41. Haghjoo M, Bonakdar HR, Jorat MV, et al. Effect of right ventricular lead location on response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Europace* 2009 Jan 9. [Epub ahead of print] doi:10.1093/europace/eun375

42. Achilli A, Peraldo C, Sassara M et al. Prediction of response to cardiac resynchronization therapy: the selection of candidates for CRT (SCART) study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29(Suppl 2):S11-9.
43. Molhoek SG, Bax JJ, van Erven L, et al. Comparison of benefits from cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;93(7):860-3.
44. World Health Organization: Global database of body mass index. Available at: <http://www.who.int/bmi/index.jsp>. Accessed January 20, 2009
45. Krauss RM, Winston M: Obesity: impact on cardiovascular disease. *Circulation* 1998;98:1472-6.
46. Kenchiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-313.
47. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the obesity committee of the Council of Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898-918.
48. Divitiis O, Fazio S, Maurizio P, et al. Obesity and cardiac function. *Circulation* 1981;64:477-82.
49. Alpert MA, Terry BE, Mulekar M, et al. Cardiac morphology and left ventricular function in normotensive morbidly obese patients with and without congestive heart failure, and effect of weight loss. *Am J Cardiol* 2005;80:736-40.

50. Curtis JP, Selter JG, Wang Q, et al. The obesity paradox body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005;165:55-61.
51. Bozkurt B, Deswal A Obesity as a Prognostic Factor in Chronic Symptomatic Heart Failure. *Am Heart J* 2005;150:1233-9.
52. Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Body mass and survival in patients with chronic heart failure without cachexia: the importance of obesity. *J Card Fail* 2003;91:891-894.
53. Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, et al. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and in-hospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J* 2007;153:74-81.
54. Scherthaner C, Pichler M, Strohmer B. Lower Body Mass Index and Atrial Fibrillation as Independent Predictors for Mortality in Patients with Implantable Cardioverter Defibrillator. *Croat Med J* 2007;48:59-67.
55. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95:2660-2667.
56. Rose EA, Moskowitz AJ, Packer M, et al. The REMATCH trial: rationale design and end points. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the treatment of Congestive Heart Failure. *Ann Thorac Surg* 1999;67:723-730.
57. Lund LH, Aaronson KD, Mancini DM. Predicting survival in patients with severe heart failure on beta-blocker therapy. *Am J Cardiol* 2003;92:1350-1354.

58. Koelling TM, Joseph S, Aaronson KD. Heart failure survival score continues to predict clinical outcomes in patients with heart failure receiving beta-blocker. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1414-1422.
59. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Modell: Prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424-1433.
60. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Giamouzis G, et al. Utility of the Seattle Heart Failure Modell in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:334-342.
61. May HT, Horne BD, Levy WC, et al. Validation of the Seattle Heart Failure Modell in a community-based heart failure population and enhancement by adding B-type natriuretic peptide. *Am J Cardiol* 2007;100:697-700.
62. Nutter AL, Tanawuttiwat T, Silver MA. Evaluation of 6 prognostic models to calculate mortality rates in elderly heart failure patients with a fatal heart failure admission. doi: 10.1111/j.1751-7133.2010.00180.x.
63. Arya A, Haghjoo M, Nikoo MH, et al. Effect of first ventricular tachycardia cycle length on rate of ventricular arrhythmia recurrence in patients with implantable cardioverter-defibrillator. *J Electrocardiol* 2006;39:404-408.
64. Gillis AM, Sheldon RS, Wyse G, et al. Long-term reproducibility of ventricular tachycardia induction in patients with implantable cardioverter/defibrillators. *Circulation* 1995;91:2605-2613.

65. Sadoul N, Mletzko R, Anselme F, et al. Incidence and clinical relevance of slow ventricular tachycardia in implantable cardioverter-defibrillator recipients: an international multicenter study. *Circulation* 2005;112:946-953.
66. Monahan K, Hadjis, T, Hallett N, et al. Relation of induced to spontaneous ventricular tachycardia from analysis of stored far-field implantable defibrillator electrograms. *Am J Cardiol* 1999;83:349-353.
67. Miller JM, Kienzle MG, Alden HH, et al. Morphologically distinct sustained ventricular tachycardias in coronary artery disease: significance and surgical results. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:1073-9.
68. Mitrani RD, Biblo LA, Carlson MD, et al. Multiple monomorphic ventricular tachycardia configurations predict failure of antiarrhythmic drug therapy guided by electrophysiologic study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1117-22.
69. Waspe LE, Brodman R, Kim SG, et al. Activation mapping in patients with coronary artery disease with multiple ventricular tachycardia configurations: occurrence and therapeutic implications of widely separate apparent sites of origin. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1075-86.
70. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al: The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:789-95.
71. Kalantar-Zadeh K, et al: Risk factor paradox in wasting diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:433-442.
72. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, et al. Prediction of mode of death in heart failure: The Seattle Heart Failure Model. *Circulation* 2007;116:392-398.

73. Bogale N, Priori S, Gitt A, et al. on behalf of the Scientific Committee, National coordinators, and the investigators. The European cardiac resynchronization therapy survey: patient selection and implantation practice vary according to centre volume. *Europace* 2011 Sep 5. [Epub ahead of print].
74. Kenneth Dickstein (Chairperson), Panos E. Vardas (Chairperson), Angelo Auricchio, et al. 2010 focused update of ESC guidelines on device therapy in heart failure. *European Heart Journal* 2010;31:2677–2687.
75. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:681-9.
76. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al; Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671-8.
77. Lin G, Gersh BJ, Greene EL, et al. Renal function and mortality following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2011;32(2):184-190.
78. Rickard J, Gorodeski EZ, Baranowski B, et al. Pre-implant left ventricular dilation is an important predictor of response in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:A4.E32.
79. Chen-Tournoux A, Nandigam V, Tournoux F, et al. Severe Left Ventricular Dilation is Associated with Lack of Long-Term Clinical Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circulation*. 2007;116:II_603.

80. Merchant FM, Heist EK, McCarty D, et al. Impact of segmental left ventricle lead position on cardiac resynchronization therapy outcomes. *Heart Rhythm* 2010;7(5):639-44.
81. Morgan JM, Delgado V. Lead positioning for cardiac resynchronization therapy: techniques and priorities. *Europace* 2009;11:v22-28.
82. Martin DT, McNitt S, Nesto RW, et al. Cardiac resynchronization therapy reduces the risk of cardiac events in patients with diabetes enrolled in the multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT). *Circ Heart Fail* 2011;4(3):332-8.
83. Giamouzis G, Kalogeropoulos AP, Vasiliki VG, et al. Incremental value of renal function in risk prediction with the Seattle Heart Failure Modell. *Am Heart J* 2009;157:299-305.

8. Saját közlemények jegyzéke



DEBRECENI EGYETEM EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
KENÉZY ÉLETTUDOMÁNYI KÖNYVTÁRA

Iktatószám: DEENKÉTK/271/2012.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

Jelölt: Clemens Marcell

Neptun kód: WM254X

Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Clemens, M.**, Szegedi, Z., Kardos, L., Nagy-Baló, E., Sándorfi, G., Édes, I., Csanádi, Z.: The Seattle Heart Failure Model Predicts Survival in Patients With Cardiac Resynchronization Therapy: A Validation Study.
J. Card. Fail. 18 (9), 682-687, 2012.
IF:3.66 (2011)
2. **Clemens, M.**, Nagy-Baló, E., Herczku, C., Kun, C., Édes, I., Csanádi, Z.: Long-term arrhythmia variability after monomorphic ventricular tachycardia in patients with an implantable cardioverter defibrillator.
Pacing Clin. Electrophysiol. 34 (10), 1185-1191, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8159.2011.03139.x>
IF:1.351
3. **Clemens, M.**, Nagy-Baló, E., Herczku, C., Karányi, Z., Édes, I., Csanádi, Z.: Correlation of body mass index and responder status in heart failure patients after cardiac resynchronization therapy: Does the obesity paradox exist?
Intervent. Med. Applied Sci. 2 (1), 17-21, 2010.

További Közlemények

4. **Clemens M.**, Csanádi Z.: Az ICD-terápia indikációjának kérdései.
Cardiol. Hung. 42 (1), 1-3, 2012.
5. **Clemens M.**: Antikoaguláció, billentyűimplantáció: Új gyógyszerek, új terápiák a kardiológiában.
Med. Tribune 2, 10, 2012.



4032 Debrecen, Egyetem tér 1.

e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

6. **Clemens M.**: Szöveti átépülés pitvarfibrillációban, a kardioverzió javallatai: Kommentár.
Orvotvábbk. Szle. 19 (5), 7-8, 2012.
7. **Clemens M.**, Gellér L., Csanádi Z., Zima E.: Pacemaker-implantációk számának alakulása hazánkban 2009-2010.
Cardiol. Hung. 41 (3), 156-159, 2011.
8. **Clemens M.**, Gellér L., Csanádi Z., Zima E.: A szív-elektrofiziológiai vizsgálatok és katéterablációk számának alakulása Magyarországon (2009-2010).
Cardiol. Hung. 41, 315-318, 2011.
9. Nagy-Baló E., Tint D., Beke I., Dévényi K., Veisz R., **Clemens M.**, Édes I., Csanádi Z.: A pitvarfibrilláció rádiófrekvenciás ablációs kezelése anatómiai tervezésű katéterekkel: Rövid távú eredmények az első 48 beteg alapján.
Cardiol. Hung. 41 (1), 2-7, 2011.
10. **Clemens M.**, Csanádi Z.: Atrial fibrillation following slow pathway modification?
Intervent. Med. Applied Sci. 2 (4), 184-185, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/IMAS.2.2010.4.8>
11. **Clemens M.**: A pitvarfibrilláció kezelése: Gyógyszeres, katéteres vagy műtéti beavatkozást válasszunk (kommentár).
Orvotvábbk. Szle. 17 (9), 28-29, 2010.
12. Herczku C., **Clemens M.**, Édes I., Csanádi Z.: Pacemaker-mediated tachycardia over the upper rate limit in a biventricular pacemaker system: What is the mechanism?
Pacing Clin. Electrophysiol. 33 (11), 1421-1424, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8159.2010.02803.x>
IF:1.352
13. Tóth Z., Nagy-Baló E., Kertész A., **Clemens M.**, Herczku C., Tint D., Kun C., Édes I., Csanádi Z.: Pitvarfibrilláció kezelése a pulmonalis vénák krioballon-izolációjával: Középtávú eredmények az első 55 beteg alapján.
Orv. Hetil. 151 (5), 163-171, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2010.28798>
14. Nagy-Baló E., Herczku C., **Clemens M.**, Tóth Z.: Pitvarfibrilláció, pitvarlebegés strukturálisan ép szívű betegen - Mi legyen az elsődleges ablációs célpont? 2 - Meddig antikoaguláljunk?
Cardiol. Hung. 39 (4), 333-336, 2009.

15. Tóth Z., Clemens M., Nagy-Baló E., Édes I., Csanádi Z.: Biventricularis ICD-implantáció perisztálós bal oldali vena cava superior mellett.
Cardiol. Hung. 39, 46-47, 2009.
16. Clemens, M., Herczku, C., Kun, C., Édes, I., Csanádi, Z.: Reduction in ventricular pacing after AV node modification in a patient with dual-chamber pacemaker: What is the mechanism?
J. Cardiovasc. Electrophysiol. 19 (10), 1116-1117, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01296.x>
IF:3.798

Összesített impakt faktor: 10.161

Összesített impakt faktor: (értekezés alapjául szolgáló közlemények esetén): 5.011

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2012.09.05



9. Tárgyszavak

Implantálható cardioverter defibrillátor

Kardiális reszinkronizációs terápia

Kamrai tachycardia

Obezitás paradoxon

Mortalitás

Reszponderitás

Seattle Heart Failure Modell

Key words

Implantable cardioverter defibrillator

Cardiac resynchronization therapy

Ventricular tachycardia

Obesity paradox

Mortality

Responder status

Seattle Heart Failure Modell

10. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek dr. Csanádi Zoltán Tanár Úrnak, hogy megismertette velem a tudományos gondolkodás és munka alapjait és a kezdetektől irányította és támogatatta kutatómunkámat.

Köszönöm dr. Édes István Professzor Úrnak, a Kardiológiai Intézet igazgatójának szakmai segítségnyújtását és azt, hogy lehetővé tette számomra intézetében a vizsgálatok megvalósítását.

Hálával tartozom közvetlen kollégáimnak Dr. Nagy-Baló Edinának, aki már orvostanhallgatóként részt vett a vizsgálatok elvégzésében, valamint Szegedi Zoltánnak, Dr. Kun Csabának és Dr. Sándorfi Gábornak az általuk nyújtott segítségért, továbbá Dr. Kardos Lászlónak a statisztikai számítások elvégzéséért.

Végül, de nem utolsó sorban hálával tartozom családomnak: szüleimnek, feleségemnek és lányaimnak: Annának és Villőnek.

11. Rövidítések jegyzéke

AP - anteroposterior

ARB – angiotenzin receptor blokkoló

ARVD – aritmogén jobb kamrai diszplázia

ATP- antitachycardia pacing

AUC – area under the curve

BK – bal kamra

BMI – Body Mass Index

CI – konfidencia intervallum

CRT- cardiális reszinkronizációs terápia

CRT-D – biventriculáris ICD

CRT-P – biventriculáris pacemaker

EDD – végdiasztolés átmérő

EF – ejekciós frakció

ESD – végszisztolés átmérő

GFR – glomeruláris filtrációs ráta

ICD – implanthálható cardioverter defibrillátor

IEGM – intracardiális elektrogram

IQR – interkvartilis range

ISZB – iszkémiás szívbetegség

KT – kamrai tachycardia

mKT – monomorf kamrai tachycardia

msec - milliszekundum

NYHA – New York Heart Class

PM – pacemaker

ROC – receiver operating characteristic curve

SHFM – Seattle Heart Failure Modell

WHO – World Health Organization

12. Függelék

A függelék az értekezés alapjául szolgáló *in extenso* közlemények különlenyomatait tartalmazza.