

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2696.

KATONA GÁBOR

Szív- és érrendszeri betegségek élettana és klinikuma
című program

Programvezető: Dr. Merkely Béla, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Vereckei András, egyetemi docens

**Új elektrokardiographiás módszerek szerepe a szívelégtelen betegek kardiális
reszinkronizációs terápiára történő jobb kiválasztásában**

Doktori értekezés

Dr. Katona Gábor

Semmelweis Egyetem

Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Vereckei András, DSc., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Zubek László, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Kardos Attila, Ph.D., osztályvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Kellermayer Miklós, DSc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Nyolczas Noémi, Ph.D., c. egyetemi docens

Dr. Osztheimer István, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest

2022

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke	5
1. Bevezetés	8
1.1 Általános bevezetés	8
1.2 Szívelégtelenség és intraventrikuláris disszinkrónia	8
1.3 Történeti áttekintés	8
1.4 A reszinkronizációs eszköz beültetése	9
1.5 A reszinkronizációs eszköz működése	11
1.6 A CRT eszköz optimális programozása	12
1.7 A CRT kezelés szövődményei	13
1.8 A CRT kezelés indikációi	13
1.9 A CRT kezelés kedvezőtlen kimenetelének okai nem LBBB morfológiájú betegek esetén	15
1.10 Új reszinkronizációs technikák	16
2. Célkitűzés	21
3. Módszerek	23
3.1 Az új EKG disszinkrónia kritériumok alkalmazása a CRT-re történő betegkiválasztás javítására vizsgálat	23
3.1.1 Betegek	23
3.1.2 Az új EKG kamrai disszinkrónia kritériumok	23
3.1.3 A két új intra- és interventrikuláris disszinkrónia kritérium gyakorlati alkalmazása	25
3.1.4 Az új EKG disszinkrónia kritériumok magyarázata	25
3.1.5 Az intraventrikuláris vezetési zavarok meghatározása	28
3.1.6 Statisztikai elemzés	28
3.2 Új EKG kritérium a legkésőbb aktiválódó LV terület lokalizációjának becslésére	28
3.2.1 Betegek	28

3.2.2	Az intraventriculáris vezetési zavarok definíciója	29
3.2.3	A bal kamrai legkésőbb aktiválódó terület megbecslésére kifejlesztett EKG módszer magyarázata	30
3.2.4	Echokardiographiás vizsgálatok	32
3.2.5	Az elektrokardiographiával és echokardiographiával meghatározott legkésőbb aktiválódó bal kamrai területek összevetése	34
3.2.6	Statisztikai értékelés	34
4.	Eredmények	35
4.1	Az új EKG disszinkronia kritériumok alkalmazása a CRT-re történő betegkiválasztás javítására vizsgálatunk eredményei	35
4.1.1	A betegcsoportok jellemzői	35
4.1.2	Teszt pontosság	36
4.1.3	Szenzitivitás, specificitás, prediktív értékek	37
4.2	Az új EKG kritérium a legkésőbb aktiválódó LV terület lokalizációjának becslésére vizsgálat eredményei	39
5.	Megbeszélés	47
5.1	Új EKG disszinkronia kritériumok alkalmazása a CRT-re történő betegkiválasztás javítására vizsgálat	47
5.1.1	A vizsgálat fő eredményei	47
5.1.2	Az eredményeket támogató irodalmi adatok	48
5.1.3	3D QRS area meghatározása vektorcardiographiával	51
5.1.4	Vizsgálatunk korlátai	52
5.2	Új EKG kritérium a legkésőbb aktiválódó LV terület lokalizációjának becslésére	52
5.2.1	A vizsgálat fő eredményei	52
5.2.2	A kamrai aktivációs sorrend NICD morfológiájú betegekben	54
5.2.3	Vizsgálatunk korlátai	55
5.3	Eredményeink klinikai jelentősége	56

6. Következtetések	58
7. Összefoglalás	59
8. Summary	60
9. Irodalomjegyzék	61
10. Saját publikációk jegyzéke	71
10.1 A disszertációhoz kapcsolódó közlemények	71
10.2 A disszertációtól független közlemények	72
11. Köszönetnyilvánítás	73

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACC: American College of Cardiology - Amerikai Kardiológus Kollégium

ACCF: American College of Cardiology Foundation - Amerikai Kardiológus Kollégium Alapítványa

ADV: activation delay vector - aktivációs késési vektor

AHA: American Heart Association -Amerikai Kardiológiai Társaság

AP-S: anteroposterior-septalis

AV: atrio-ventricular - pitvar-kamrai

aVF: augmented Vector Foot

aVL: augmented Vector Left

BMI: body mass index - testtömeg index

CRT: Cardiac Resynchronization Therapy - kardiális reszinkronizációs terápia

dp/dt: időegységre eső nyomásváltozás

EKG: electrocardiographia - elektrokardiográfia

HBP: His-bundle pacing - His-köteg ingerlés

HF: heart failure - szívelégtelenség

HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction - csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség

HRS: Heart Rhythm Society - Amerikai Aritmológiai Társaság

interD: interventricular delay - kamrák közötti késés

intraD: intraventricular delay - kamrán belüli késés

ICD: implantable cardioverter defibrillator - beültethető kardioverter defibrillátor

ID: intrinsicoid deflection

IVMD: interventricular mechanical delay - kamrák közötti mechanikus disszinkronia

LAF: left anterior fascicle - bal anterior fasciculus

LAVI: left atrial volume index - bal pitvari volumen index

LALVS: latest activated left ventricular site - legkésőbb aktiválódó bal kamrai terület

LBB: left bundle branch - bal Tawara-szár

LBBAP: left bundle branch area pacing - bal Tawara-szár terület stimuláció

LBBB: left bundle branch block - bal Tawara-szár blokk

LPF: left posterior fascicle - bal posterior fasciculus

LV: left ventricle - bal kamra

LVEDV: left ventricular end diastolic volume - bal kamrai végdiasztolés térfogat

LVEF: left ventricular ejection fraction - bal kamrai ejekciós frakció

LVESD: left ventricular end-systolic diameter - bal kamrai végszisztolés átmérő

LVESV: left ventricular end-systolic volume - bal kamra végszisztolés térfogat

LVOT VTI: left ventricular outflow tract velocity-time integral - bal kamrai kiáramlási pályában mért sebesség-idő integrál

LVTAT: left ventricular total activation time - teljes bal kamrai aktivációs idő

MBBB: masquerading bundle branch block

NICD: non-specific intraventricular conduction disturbance - nem specifikus intraventrikuláris vezetési zavar

NPV: negative predictive value - negatív prediktív érték

NR: non-responder - nem reagáló

NYHA: New York Heart Association

PPV: positive predictive value - pozitív prediktív érték

QRSd: QRS duration - QRS időtartam

R: responder - válaszoló

RDW: red blood cell distribution width - vörösvértest megoszlási szélesség

RBB: right bundle branch - jobb Tawara-szár

RBBB: right bundle branch block - jobb Tawara-szár blokk

RVTAT: right ventricular total activation time - teljes jobb kamrai aktivációs idő

SDI: systolic dyssynchrony index – szisztolés disszinkronia index

STI: speckle-tracking imaging - speckle-tracking képalkotás

TA: test accuracy - teszt pontosság

TAVI: transcatheter aortic valve implantation - transzkatóéteres aorta billentyű beültetés

TC: traditional criteria - tradicionális kritériumok

VED: ventricular electrical delay - kamrai elektromos késés

VEU: ventricular electrical uncoupling - kamrai elektromos szétkapcsolási idő

VV: interventricularis - interventrikuláris

1. BEVEZETÉS

1.1 Általános bevezetés

A gyógyszeres terápiában elért fejlődés ellenére a szívelégtelenség (HF) magas prevalenciájú, még mindig rossz prognózisú betegség. A halálozás nagy részét HF betegeknél a hirtelen szívhalál és a progresszív HF okozza. Az utóbbi évtizedekben mindkét terület kezelésében jelentős fejlődés következett be.

Az implantálható kardioverter defibrillátor (ICD) a malignus kamrai tachyaritmiák, a kardiális reszinkronizációs kezelés (CRT) a súlyos HF-fel gyakran társuló elektromechanikus disszinkrónia hatékony kezelési módja. A reszinkronizációs kezeléssel kombinált ICD (CRT-D) a két kezelés előnyeit egyesíti (1,2).

1.2 Szívelégtelenség és intraventrikuláris disszinkrónia

Csökkent ejekciós frakciójú HF-ben a szisztolés bal kamra funkciót a társuló intraventrikuláris vezetési zavar tovább rontja. Ez a betegek mintegy 15%-ánál igazolható, súlyos HF esetén (NYHA III-IV) előfordulása meghaladja a 30%-ot (3).

Kamrai elektromechanikus disszinkrónia esetén az EKG-n típusos esetben széles QRS látható (>110 msec), leggyakoribb a bal Tawara-szár blokk (LBBB) morfológia. Az időben elhúzódó kamrai elektromos aktiváció a falmozgások disszinkroniáját okozza; csökken a kontraktilitás és a diasztolés telődési idő, súlyosbodik a mitrális regurgitáció (3). A VEST vizsgálat igazolta, hogy a QRS időtartamának növekedésével arányosan növekszik a HF betegek mortalitása (4).

1.3 Történeti áttekintés

A fiziológias stimuláció igényét felismerve már az 1960-as években megjelentek a VDD, majd az 1970-es évektől a DDD-pacemakerek. E készülékek képesek voltak a pitvar-kamrai szinkronitás helyreállítására AV blokkos betegeknél, a jobb kamra csúcsában történő stimuláció azonban a kamrai aktivációt időben elhúzódóvá tette, a várt hemodinamikai és klinikai javulás elmaradt a várakozástól. A kamrai aktivációs sorrend helyreállítására biventrikuláris szimultán jobb és bal kamrai stimulációt először

Befeler alkalmazott 1979-ben (5). A CRT fogalom Dr. Mower nevéhez fűződik (6), a fogalmat 1990-ben alkotta meg. Cazeau és munkatársai 1994-ben kedvező akut hemodinamikai változást észleltek egy HF, LBBB morfológiájú beteg utánkövetése során, akinél korábban négyüregű stimulációra képes eszközt ültettek be (7). Az 1990-as évek végén, a klinikai tanulmányok eredményei alapján kezdtek elterjedni az intraventrikuláris vezetési zavarral szövődött súlyos HF kezelésére alkalmas biventriculáris pacemakerek.

1.4 A reszinkronizációs eszköz beültetése

A jobb pitvari elektródát a jobb pitvari fülcsébe, a jobb kamrai elektródát a jobb kamra csúcsába vagy a septum területére helyezik. A beavatkozás kritikus pontja a bal kamrai elektróda pozícionálása, amely a sikerességet leginkább befolyásolja. Az optimális lokalizáció a legkésőbb aktiválódó bal kamrai régió, amely az LBBB morfológiájú betegek többségében a bazális postero-laterális területet jelenti. A CRT indikációjának felállítása, majd a bal kamrai elektróda célterületének meghatározása után a következő, és egyben legnehezebb feladat a bal kamrai elektróda pozícionálása. Az esetek többségében (kb. 90%-ban) a sinus coronarius oldalága alkalmas a bal kamrai elektróda elhelyezésére. A sinus coronarius kanülálása elzáródás vagy jobb pitvari dilatáció esetén nehéz, vagy nem lehetséges. A sinus coronarius kanülálásakor egy speciális végű elektródával rugalmas rögzítést érünk el a vénában, bár ritkán előfordulhat, hogy a stabil pozíciót ezzel nem lehet biztosítani, ilyenkor más módszerekre van szükség, pl. stent beültetésére. A CRT implantációk mindennapos nehézségét a sinus coronarius ágrendszerének egyedi variabilitása adja, ugyanis a legkésőbb aktiválódó területre sokszor nem vezet az elektróda rögzítésére használható oldalvéna, sőt ritkán az is előfordul, hogy egyáltalán nem találunk stabil elektródapozíciót a vénás rendszerben. Nem optimális vénás anatómia esetén jelenleg a következő lehetőségek állnak rendelkezésre a bal kamrai elektróda pozícionálására (az esetek kb. 10%-a):

- transseptális rögzítés (az interatriális septum punkcióját követően, a bal kamra endokardiumában való rögzítés)
- thoracotomiás vagy thorascopiás sebészi rögzítés az epikardiumban (8).

A CRT implantációk sikeraránya rövid távon 90-95%-os.

A hosszú távú sikerességet meghatározó tényezők egy részét relatíve nagy esetszámú tanulmányoknak köszönhetően már régóta ismerjük (9) (1. táblázat).

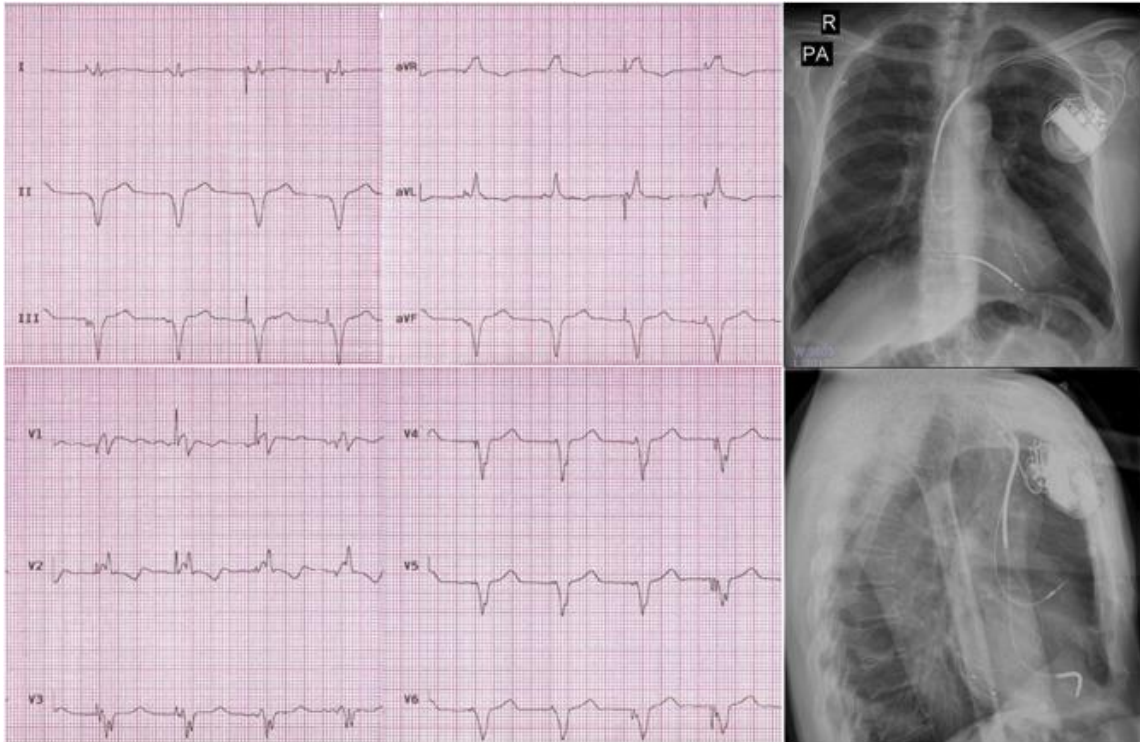
1. táblázat CRT implantációk hosszú távú sikerességét meghatározó tényezők

Több paraméter együttes alkalmazása esetén magas a prediktív érték, de önálló prediktorokként is használhatók. (Megjegyzés: az adatok egy része alcsoport-analízisekből származik. Rövidítések: AP-S késés: anteroposterior-septális késés, BMI: testtömegindex, DCM: dilatatív cardiomyopathia, GFR: glomerulus filtrációs ráta, IVMD: interventrikuláris mechanikus késés, LAVI: bal pitvari térfogat index, LVEF: bal kamrai ejekciós frakció, LVESD: bal kamrai végszisztolés átmérő, RDW: vörösvértest eloszlási szélesség, SDI: szisztolés disszinkronia index) (9).

Jellemző	Jó válasz várható	Roszbabb válasz várható
Nem	nő	férfi
DCM fennállás ideje	rövid (<24 hónap)	hosszú (≥24 hónap)
DCM típusa	non-ischemiás	ischemiás
QRS fragmentáltság	nem fragmentált	fragmentált
QRS morfológia	LBBB	RBBB, NICD
QRS időtartam	≥150 ms	<150 ms
PQ szakasz	hosszú (>200 ms)	normális (≤200 ms)
RDW	normális	magas
BMI	<30 kg/m ²	≥30 kg/m ²
LAVI	alacsony (<40 ml/m ²)	magas (≥40 ml/m ²)
LVESD (mm)	relatíve kicsi (<48 mm)	relatíve nagy (≥48 mm)
AP-S késés	+	-
IVMD	+	-
SDI	8-10,7%	<7%
Vesefunkció (GFR)	>50 ml/min	≤50 ml/min

1.5 A reszinkronizációs eszköz működése

A reszinkronizációs kezelést megvalósító atrio-biventrikuláris pacemaker a szív három üregében képes stimulálni (1. ábra).



1. ábra Egy biventriculáris pacemakerrel (CRT-D) rendelkező beteg nyugalmi 12 elvezetéses EKG és mellkasröntgen (P-A és laterális) felvétele (10)

A bal kamrai elektróda a v. coronaria postero-laterális ágában, a jobb kamrai elektróda a jobb kamra csúcsában helyezkedik el.

Hatásos reszinkronizálás során akutan nő a pulzustérfogat és a bal kamrai kiáramlási sebesség, csökken a bal kamrai intra- és interventrikuláris disszinkrónia, csökken a praesystolés mitrális regurgitáció, csökken a pulmonális kapilláris éknyomás, nő a szívindex, megnő a beteg fizikai terhelhetősége. Hosszú távon javul az életminőség, a NYHA stádium, valamint a terápiára reagáló (responder) betegeknek a bal kamra reverz remodelációja (csökkenő végszisztolés-, és végdiasztolés bal kamrai átmérő) figyelhető meg (8). A CRT csökkenti a szimpatikus tónust, növeli a szívfrekvencia variabilitást (11). Az effektív kezelés ezek mellett antiaritmiás hatású. Ennek háttérében a javuló

hemodinamikai helyzet, a csökkenő falfeszülés és a szimpatikus tónus mérséklődése mellett döntő szerep jut a strukturális reverz remodellingnek. Az antiaritmiás hatást a szívfrekvencia variabilitás növekedése, a kamrai extrasystolék számának csökkenése, valamint az elektrofiziológiai vizsgálat során a tartós kamrai tachycardia nehezebb kiválthatósága is igazolja (12-14).

1.6 A CRT eszköz optimális programozása

Az eszköz optimális programozása segít a non-responderség megelőzésében és kezelésében; a cél, hogy elérjük a 100%-os biventrikuláris stimulációt. Az eszköz megméri a biventrikuláris stimuláció arányát, ezt a számot fúziós és pseudofúziós ütések csökkenthetik. Ennek megítélésére 24 órás EKG-t és terheléses EKG-t végezhetünk. A testfelszíni EKG-n a stimulált QRS morfológia és időtartam fontos tényezők az elektromos reszinkronizáció minősége megítélése céljából. A röviden stimulált QRS mutatja a CRT-re adott legjobb választ. V1-ben magas R-hullám majdnem mindig hatékony CRT-re történő választ jelez (15,16).

A legfontosabb beállítási módok: a stimuláció módja, az alsó-és felső fekvencia határok, a stimulált jel kimenet, a stimulált vektorok alakja, az atrio-ventriculáris (AV) és interventrikuláris (VV) intervallumok. A back up rate érték alacsony szintre állításával elkerülhetjük a szükségtelen pitvari stimulációt. Az upper tracking rate kellően magas értékre beállításával elkerülhetjük fizikai aktivitás során a biventrikuláris stimuláció elvesztését. A rate responsive funkciót pitvari chronotrop inkompetencia esetén óvatosan alkalmazzuk, hogy ne terheljük a szívet. A bal kamrai stimuláció alsó küszöb értékét úgy kell beállítani, hogy konzisztens biventrikuláris capture legyen, az új generációs készülékek autocapture funkcióval rendelkeznek.

Vizsgálatok igazolták, hogy az AV, VV késések szuboptimális programozása meghatározó tényezője a CRT-re adott alacsony válasznak. A Doppler echokardiographia a referencia módszer az AV és VV intervallumok optimalizálásában.

Az optimális AV késési idő a legnagyobb mért LVOT VTI érték mellett található. A transzmitrális beáramlási görbén optimális AV késési idő esetén az A-hullám végét közvetlenül követi a mitrális billentyű záródása.

Ezt a technikát sokáig széles körben használták. Nagy, multicentrikus vizsgálatok azt igazolták, hogy a rutinszerűen echokardiographiával végzett optimalizálások többnyire nem hatékonyak, szemben a gyárilag beállított 100-120 ms AV késés érzékelési idővel és szimultán történő biventrikuláris stimulációval (17).

1.7 A CRT kezelés szövődményei

A CRT implantációt követően, a hagyományos pacemaker behelyezéshez hasonlóan, akut szövődmények (hematoma, pneumothorax, fertőzés, légembólia) és krónikus szövődmények (perforáció, diszlokáció, fertőzés) is jelentkezhetnek. A pacemaker telep körül kialakuló hematoma általában konzervatív kezelést igényel, 1-2%-ban szükséges evakuáció. Fertőzés esetén az eszköz teljes eltávolítása és reimplantáció csak teljes gyógyulást követően, más régióban javasolt. A korai telepkimerülést általában elektróda hiba okozza. A leggyakrabban jelentkező mellékhatás a rekeszizomrángás, mely az epikardiálisan elhelyezett bal kamrai elektróda és nervus phrenicus közelsége miatt alakul ki a betegek kb. 5-10%-ánál. Instabil elektródapozíció esetén az implantációt követően is kialakulhat (5). Ennek kiküszöbölésére megoldást jelenthetnek a négypólusú (quadripoláris) elektródák, amelyek használatával számos ingerlési konfiguráció közül választhatunk, így megtalálható az a beállítás, amely mellett hatékony bal kamra ingerlés érhető el, rekeszrángás nélkül. Biventrikuláris pacemakernél a pitvari jelek áthallása a bal kamrai elektródán felfüggesztheti a kamrai stimulációt, ennek kivédésére a bal kamrai érzékelési küszöb megemelése, vagy kizárólagos jobb kamrai érzékelés alkalmazható.

1.8 A CRT kezelés indikációi

Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) érvényes irányelvei a CRT kezelésre kerülő betegek kiválasztásában csak a QRS időtartamot és a QRS morfológiát javasolják (12). Olyan csökkent ejekciós frakcióval (LVEF \leq 35%) járó, optimális gyógyszeres kezelésre refrakter HF betegeknél, akiknél a QRSd \geq 150 ms vagy QRSd \geq 130 ms és LBBB morfológia látható, illetve akiknél a QRSd \geq 150 ms és non-LBBB morfológia látható; a CRT kezelés indokolt (I- és IIa osztályú ajánlás).

A nagy, randomizált vizsgálatok a CRT előnyét igazolták LBBB morfológia vagy QRSd \geq 150 ms esetén; de olyan betegek esetében nem csökkentették az ösztörtalitást

és a nem fatális HF miatt bekövetkezett eseményeket, akiknél non-LBBB morfológia látható és a QRSd: 130-149 ms (13-18). Az EchoCRT vizsgálat igazolta, hogy a QRSd<130 ms esetén a CRT káros is lehet, emiatt a jelenlegi ESC irányelv nem javasolja a CRT-t az ilyen betegeknek (19). A CRT kezelés indikációja non-LBBB morfológia és QRSd:130-149 ms esetén kérdéses (IIb osztályú ajánlás). Sajnos a jelenlegi CRT beválogatási kritériumok nem optimálisak, CRT kezelés után a kezelésre nem reagáló (non-responder) betegek aránya még mindig magas (20-40%).

Ennek oka lehet: 1) a nem optimális lokalizációjú LV elektróda, 2) transmuralis heg fölé helyezett LV elektróda, 3) nincs disszinkronia 4) nem jó AV, VV késés beállítás, 5) túl súlyos szívbetegség. A CRT hatékonyságát legjobban a megfelelő betegkiválasztással lehet javítani. A szignifikáns kamrai elektromos disszinkronia jelenléte, illetve hiánya meghatározó tényező a CRT kezelésre kerülő betegek kiválasztásában és a terápiás hatékonyság elérésében. Azt gondoljuk, hogy a QRS morfológiának, mint CRT-re történő betegbeválogatási kritériumnak némileg túlhangsúlyozott a szerepe. A randomizált CRT vizsgálatok nemrégén végzett meta-analízise (20), amely összesített betegadatokat helyett egyéni betegadatokat használt, a QRS szélességet találta a CRT-re adott válasz (a CRT mortalitásra és HF hospitalizációra gyakorolt hatása) egyetlen független előrejelzőjének. Különösen a QRSd>140 ms jelezte a kedvező CRT-re adott válasz nagy valószínűségét. Analízisünkben a QRS szélességre történt illesztés után a QRS morfológia nem bizonyult a CRT-re adott klinikai válasz meghatározójának. A PARADIGM-HF és ATMOSPHERE vizsgálatokban 11861 olyan beteget vizsgáltak, akiknek nem volt szívbe implantált elektromos eszközük (21). A vizsgált betegek közül 1789 főnél (15,1%) LBBB morfológia, 524 főnél (4,4%) RBBB morfológia, valamint 454 főnél (3,8%) nem specifikus intraventriculáris vezetési zavar (NICD) morfológia igazolódott; 2588 főnél (21,8%) mérsékelten kóros QRS (QRSd:110-129 ms) és 6506 főnél (54,9%) a QRSd<110 ms volt. Két és fél éves átlagos utánkövetési idő alatt az elsődleges végpontok (kardiovaszkuláris halálozás és HF miatti hospitalizáció) és az összhálaózás jelentősen magasabb volt a QRSd \geq 110 ms betegcsoportban, mint a QRSd<110 ms betegcsoportban, a QRS morfológiától függetlenül. A vizsgált végpontok mindhárom vizsgált QRS morfológiájú betegcsoportban (LBBB, RBBB, NICD) magasak voltak, ami ellentmond annak, hogy a CRT kezelésből csak azok a HFREF betegek profitálnának, akiknél QRSd \geq 130 ms és LBBB morfológia áll fent.

A QRSd a QRS morfológiától és az ejekciós frakciótól függetlenül is robusztus és független jelzője a CRT utáni válasznak, mortalitásnak és morbiditásnak HF betegekben, de a QRSd csak durva jelzője a disszinkroniának, és gyengén korrelál a CRT-re adott válasszal (20,22). Ennek megfelelően $QRSd \geq 150$ ms megbízhatóbban jelzi a szignifikáns disszinkroniát, mint a $QRSd:130-149$ ms. A non-LBBB morfológiájú betegek CRT-re adott kedvezőtlenebb válasza a bennük jelenlévő kisebb mértékű disszinkroniának, amire a rövidebb QRS szélességük utal, és egyes kedvezőtlen beteg jellemzőknek tulajdonítható, mint a gyakoribb ischaemiás etiológia, a férfiak túlsúlya a non-LBBB morfológiájú betegek között. A non-LBBB morfológiájú betegek CRT-re adott kedvezőtlenebb válaszanak másik fontos oka, hogy a jelenlegi CRT technikát az LBBB-ben jelenlévő disszinkronia megszüntetésére fejlesztették ki, ezért izolált RBBB morfológia esetén, ha nem jár együtt bal hemiblokkal, vagy nem atípusos RBBB [amire a mély, kiszélesedett S-hullámok (az R-hullámnál szélesebb S-hullám, vagy >40 ms szélességű S-hullám) hiánya jellemző I, aVL elvezetésekben] hatástalan, és NICD morfológia esetében pedig nem tudjuk, hogy alkalmas-e a kamrai elektromos disszinkronia kezelésére. A CRT-re adott válasz legfőbb meghatározója nem a QRS morfológia lehet, hanem a szignifikáns elektromos kamrai disszinkronia jelenléte (vagy hiánya), és az alkalmazott CRT technika képessége a disszinkronia megszüntetésére (23). Ezt a feltételezést több vizsgálat is alátámasztotta. Ha speckle-tracking echokardiográfiával interventrikuláris vagy LV intraventrikuláris disszinkronia volt kimutatható, vagy ha az LV elektródát a legkésőbb aktiválódó LV régióba, vagy annak közvetlen szomszédságába helyezték, akkor a kemény végpontokkal mért CRT-re adott válasz ugyanolyan jó volt non-LBBB (akár NICD, akár RBBB) morfológiájú betegekben, mint LBBB morfológia és/vagy ≥ 150 ms-os QRS szélesség esetén (22-26).

1.9 A CRT kezelés kedvezőtlen kimenetelének okai nem LBBB morfológiájú betegek esetén

Non-LBBB morfológiájú betegeknél a CRT kezelés kimenetele rosszabb lehet, mint LBBB morfológiájú betegeknél, mert az elektromos disszinkronia bennük kisebb fokú, amit a rövidebb QRSd-jük jelez, és non-LBBB morfológia esetén gyakoribb a CRT-re adott választ kedvezőtlenül befolyásoló ischaemiás etiológia és a férfi betegek túlsúlya

(22,23,27-31). A nagy randomizált vizsgálatokban a jelenlegi LBBB morfológiájú betegekre kifejlesztett CRT technika alkalmazásával talált rosszabb eredmények non-LBBB morfológiájú betegekben az LBBB morfológiájú betegekhez képest egyáltalán nem meglepőek, mivel az alkalmazott CRT technika típusos, izolált RBBB morfológiájú betegekben egyáltalán nem lehet hatásos, az NICD morfológiájú betegekben, pedig, mivel a kamrai aktiváció sorrendjét náluk nem vagy alig ismerjük, a jelenlegi CRT technika nem tudjuk hatásos-e. Ezért mivel egy kezelési módszer hatásosságának különböző betegcsoportokban történő korrekt értékelésének az az előfeltétele, hogy elvben a vizsgált betegcsoportokban a várható hatásossága közel egyforma legyen, a jelenlegi LBBB morfológiára kifejlesztett technika alkalmazásával végzett nagy randomizált vizsgálatok eredményei csak azt mutatták, ami a vizsgálatok elkezdése előtt is előrelátható volt, hogy a jelenlegi CRT technika típusos, izolált RBBB morfológia esetén egyáltalán nem hatékony, NICD morfológia esetén kevésbé hatékony, mint LBBB morfológia esetén (23).

1.10 Új reszinkronizációs technikák

A His-köteg stimulációt (HBP) azért tudjuk alkalmazni Tawara-szár blokk esetén, ami látszólag distálisabb laesionak felel meg, mert a Tawara-szárakat alkotó rostok funkcionális longitudinális disszociációját figyelték meg, ami azt jelenti, hogy az egyes Tawara-szárakat alkotó rostok már a proximális His-kötegben elkülönülnek egymástól aszerint, hogy melyik Tawara-szárat, fasciculust fogják alkotni (predesztinálódnak, ezért a fokális, proximális His-köteget érintő laesiok is Tawara-szár blokk formájában jelentkeznek). Ilyenkor a His-köteg laesiotól distális részének ingerlésével a Tawara-szár blokk megszüntethető, a keskeny QRS-komplexus visszaállítható. Ezek alapján a His-köteget úgy lehet elképzelni, mint egy olyan elektromos kábelt, amiben több egymástól elkülönülő szigetelt vezeték halad. A HBP bár technikailag nem könnyű és megfelelő gyakorlatot igényel, kb. 90%-ban sikeres (12,32). A HBP 56-76%-ban volt sikeres az LBBB és 78%-ban az RBBB tartós megszüntetésében (32,33). Egyelőre még nincsenek randomizált vizsgálatokból származó adatok, amelyek alátámasztanák a HBP alkalmazását elsőként választandó kezelésként CRT indikáció fennállása esetén. Ezért egyelőre a HBP alkalmazása akkor javasolt, ha a konvencionális biventrikuláris ingerléssel végzett pacemaker implantáció során nincsen megfelelő sinus coronarius ág

az LV elektróda behelyezésére, ha nem megszüntethető a rekesz ingerlés, vagy a beteg a konvencionális CRT-re non-responder, vagy tiszta, izolált RBBB morfológia esetén, amikor a jelenlegi konvencionális biventrikuláris CRT hatástalan, és RV ingerlés által indukált cardiomyopathia megelőzésére, megőrzött szisztolés bal kamra funkciójú betegekben, különösen, ha az RV ingerlés mértéke $\geq 20\%$. A HBP előnye, hogy szelektív HBP esetén a fiziológias ingerületvezetési viszonyokat helyreállítva képes az elektromos kamrai disszinkroniát teljesen megszüntetni. Hátrányai, hogy a célterület anatómiailag kis terület, amit nem könnyű megtalálni és oda rögzíteni az elektródát, az ingerlési küszöb általában magasabb, és az érzékelési amplitúdók alacsonyabbak. A magasabb ingerlési küszöb HBP esetén a pacemaker telep gyorsabb kimerüléséhez vezet, ezenkívül a magas, illetve a követés alatt emelkedő ingerlési küszöb miatt gyakrabban (7%-ig terjedően) van szükség a pacemaker elektróda helyzetének revíziójára. További hátránya a HBP-nek, hogy érzékelési problémák is felléphetnek a kamrai elektromos aktivitás undersensing-je és a pitvari elektromos aktivitás vagy His-potenciálok oversensing-je miatt, ami pacemaker dependens betegben súlyos szövődményhez, akár halálhoz is vezethet. Biztonsági okokból back up RV elektróda használata javasolt HBP esetén pacemaker dependens betegekben (magas fokú vagy infranodális AV blokk esetén), magas ingerlési küszöb, tervezett AV-junkció abláció (ami a HBP-t esetleg kedvezőtlenül befolyásolhatja), érzékelési problémák esetében (16). Bizonyos esetekben a HBP alkalmazása erősen meggondolandó vagy nem ajánlott, ilyen esetek: 1. tricuspídális műbillentyű (mechanikus vagy bioprotézis) jelenléte a billentyű esetleges károsodása miatt, 2. CoreValve (Medtronic) billentyűvel végzett transzkatóteres aorta műbillentyű implantáció (TAVI) esetén (a billentyű öntáguló tulajdonsága, és a bal Tawara-szárra (LBB) gyakorolt esetleges nyomó hatása miatt, 3. septumot érintő betegség, mint sarcoidosis esetén (34).

Az ingerületvezetés ingerlés másik ígéretes fajtája az LBB area ingerlés (LBBAP). Bár az LBBAP-vel végzett vizsgálatok eredményei biztatóak, egyelőre nagy randomizált vizsgálatokban nem igazolták a hatásosságát és biztonságosságát, a pacemaker elektróda szükség esetén történő biztonságos eltávolítása is kérdéses vagy nem kellően igazolt, ezért ajánlások még jelenleg nem fogalmazhatóak meg az LBBAP alkalmazására. LBBAP során az elektródát a His-potenciál érzékelési helytől 1-3 cm-re distálisan mélyen az interventrikuláris septumba helyezik becsavarással a septum bal

oldalára, az LV endokardium közelébe, ahol az LBB-t vagy valamelyik bal fasciculust tudjuk ingerelni (35,36). A HBP annyival előnyösebb, mint az LBBAP, hogy fiziológiásabb az ingerlés, mert az ingerületvezető rendszer komplex aktiválását hozza létre. Viszont az unipoláris LBBAP is nagyobb áramerőséggel végezve, vagy a bipoláris LBBAP képes lehet az RBB aktiválására is a blokk zónán keresztül is ható stimulációval, ezáltal az LBBAP is képes lehet fiziológiás vagy ahhoz közeli módon ingerelni. Viszont az LBBAP-nak számos előnye van a HBP-vel szemben. A célterület, ahová az elektródát kell helyezni, nagyobb, mint HBP esetén, ezért technikailag könnyebb a végzése. Szemben a HBP-vel az LBBAP során az ingerlési küszöb alacsony és stabil, nem lépnek fel jelentősebb érzékelési problémák és a pacemaker elektróda stabilitása is kiváló. Elektróda revízióra ezért sokkal ritkábban (kb. 1%-ban) van szükség LBBAP esetében, és az LBBAP kb. 90%-ban sikeresen végezhető. Az LBBB megszüntetésére 70-94%-ban, az RBBB megszüntetésére 62,5%-ban volt hatásos (33,35,36). Az LBBAP-nak az az előnye is megvan, hogy a distális vezető rendszer betegség által okozott szár blokkok kezelésében hatásosabb, mint a HBP az ingerlő elektróda distalisabb pozíciója következtében. Ennek megfelelően a TAVI által létrehozott AV blokk ingerlésében is hatásosabb a HBP-nél. Ha AV-junkció ablációt tervezünk, az LBBAP biztonságosabb, mint a HBP. Az LBBAP szövődményei lehetnek: a septális perforáció, LBB sérülés, a pacemaker elektróda kimozdulása, a LAD septális ágának sérülése, és ha az elektróda vége az LV üregébe bekerül, akkor thromboembóliás szövődmények is létrejöhetnek (35).

Huang és munkatársai LBBAP alkalmazásával egy prospektív multicentrikus vizsgálatban (63 beteg, non-ischemiás cardiomyopathia és LBBB-morfológia) 97%-ban normalizált LVEF-et (LVEF>50%) igazoltak az egy éves utánkövetési idő elteltével (37).

Zhang és munkatársai LBBB morfológiájú HFrEF betegekben LBBAP-t alkalmazva a kamrai kontrakció reszinkronizációját írták le kamrai reverz remodelációval és a klinikai tünetek jelentős javulásával (38). Vijayaraman és munkatársai az ezidáig legnagyobb betegszámú vizsgálatukban (35) LBBAP-vel a CRT-re alkalmas 325 betegből 277 betegnél érték el sikeres kardiális reszinkronizációt (85%-os sikerességi ráta), a betegek 44%-a ischaemiás cardiomyopathiában szenvedett. A vizsgálatban a

QRS morfológia a következők szerint oszlott meg 39%-ban LBBB, 17%-ban RBBB, 15%-ban NICD morfológia.

A bal Tawara-szár stimuláció a QRS időtartamban jelentős csökkenést eredményezett [152 ± 32 ms \rightarrow 137 ± 22 ms ($p < 0.01$)]. Az LVEF javult [$33 \pm 10\%$ \rightarrow $44 \pm 11\%$ ($p < 0.01$)]. Az LVEF-ben javulást észleltek mind ischaemiás, mind non-ischaemiás betegekben, valamint az LBBB morfológiájú és non-LBBB morfológiájú betegekben. A bal kamrai végszisztolés és végdiasztolés volumen értékek jelentősen csökkentek. Klinikai választ (NYHA funkcionális stádiumban legalább egy osztályú javulás) a betegek 72%-ában, echokardiographiás választ ($\geq 5\%$ LVEF emelkedés) a betegek 73%-ában figyeltek meg. A betegek 31%-a bizonyult szuper-respondernek (szuper-responder: a kiindulási $LVEF \leq 35\%$ \rightarrow $LVEF > 50\%$). Nem észleltek major szövődeményeket (elektroda érzékelési hiba, stimulációs küszöb emelkedés, intramurális hematoma, thromboembóliás események). A szerzők megállapították, hogy az LBBAP biztonságos és hatékony CRT technika.

Az LV endokardiális ingerlés alkalmazása felmerült olyan betegekben, akiknél a sinus coronarius anatómia nem volt megfelelő a konvencionális CRT alkalmazására. Az LV endokardiális ingerlést transseptális punkcióval a mitrális billentyű vitorlák között átvezetett pacemaker elektródával végzik, és technikailag 90%-ban sikeres. Bár reszinkronizációs hatása kiváló, a mellékhatásként jelentkező thromboembóliás szövődemények, infekciók, mitrális regurgitáció miatt mégsem számít vonzó reszinkronizációs technikának (39).

A multisite ingerlés során a myocardiumot több helyről ingerlik, további jobb- és/vagy bal kamrai elektróda beültetésével. A működés elvi alapja, hogy a bal kamrában a stimulációs helyek számának növelése fiziológiásabb és összehangoltabb myokardiális szisztolét eredményez. Egy klinikai vizsgálatban olyan betegeket vizsgáltak multisite ingerléssel, akik a korábbi biventrikuláris stimulációval szemben non-responderek lettek. A vizsgálatban sem klinikai, sem echokardiographiás előny nem igazolódott, ellenben a szövődemények aránya magas volt, különösen a fertőzéseké (40). A multisite ingerlés még nem számít rutinszerűen használt technikának.

A multipoint ingerlést egy egyedi, quadripoláris bal kamrai elektróda segítségével végzik, a stimuláció két különböző dipólusból ered. Ezt a bal kamrai elektróda beültetést hagyományos módon végzik. Rövid ideig tartó hemodinamikai vizsgálatokban a bal kamrai kontraktilitást jelző dp/dt érték nagyobbnak bizonyult, mint a standard biventrikuláris ingerlésnél (33). Egy kis randomizált vizsgálatban multipoint ingerléssel a non-responder betegek aránya csökkent (41).

2. CÉLKITŰZÉS

A CRT terápiára adott kedvező válasz elmaradásának okai részben ismertek, ahogy a bevezetésben ismertettük, részben viszont nem teljesen tisztázottak. Kutatásaink arra irányultak, hogy a konvencionális biventrikuláris CRT-re történő betegkiválasztás kritériumainak pontosításával a kezelés eredményességét javítsuk.

Első vizsgálatunkban (28) feltételeztük, hogy a jelenlegi ajánlásokkal ellentétben a CRT-re adott válasz fő meghatározója nem a QRS morfológia, hanem a szignifikáns elektromos kamrai disszinkrónia jelenléte vagy hiánya, és az, hogy az alkalmazott CRT kezelés képes-e ezt megszüntetni. Az interventrikuláris és bal kamrai intraventrikuláris disszinkrónia megítélésére új EKG kritériumokat kívántunk felállítani. Azt kívántuk vizsgálni, hogy ha ezeket az új EKG kritériumokat együtt alkalmazzuk a CRT-re történő betegkiválasztásra ajánlott hagyományos kritériumokkal, akkor a csak hagyományos kritériumok alkalmazásához képest tudják-e javítani a CRT-re történő betegkiválasztást azáltal, hogy jobban előrejelzik a várható non-responder és responder betegeket. Mivel a mechanikus disszinkrónia CRT kezelése primer elektromos disszinkrónia hiányában (pl. gyulladás, myokardiális ischaemia, myokardiális heg esetén) nem lesz eredményes, ezért azt is feltételeztük, hogy az EKG legalább annyira vagy jobban tudja jelezni a disszinkróniát, mint a képalkotó vizsgálatok.

Második vizsgálatunkban (42) feltételeztük, hogy az NICD EKG morfológiájú betegek CRT-re adott az LBBB morfológiájú betegekenél kedvezőtlenebb válasza részben azzal magyarázható, hogy egy részüknél a legkésőbb aktiválódó bal kamrai régió (LALVS) igen távol esik az LBBB betegek LALVS-étől, mely miatt a jelenlegi LBBB morfológiájú betegek disszinkróniájának megszüntetésére kidolgozott CRT technika nem alkalmas náluk a disszinkrónia megszüntetésére.

Ennek megítélésére új EKG módszert dolgoztunk ki abból a célból, hogy a legkésőbb aktiválódó bal kamra terület közelítő helyét megbecsüljük. Az új EKG módszer alapelve, hogy a széles QRS komplexusokhoz társuló szekunder ST eltérések térbeli eredő ST vektora a legkésőbb aktiválódó bal kamra területtől 180°-kal elfelé mutat. Így az eredő térbeli szekunder ST vektor meghatározásával a legkésőbb aktiválódó LV terület közelítő lokalizációja is megbecsülhető. A hipotézis helyességének ellenőrzése céljából NICD és LBBB EKG morfológiájú HF betegek térbeli szekunder ST vektorainak meghatározását, és ezekből a legkésőbb aktiválódó LV terület lokalizációjának becslését tűztük ki célul.

3. MÓDSZEREK

3.1 Az új EKG disszinkrónia kritériumok alkalmazása a CRT-re történő beteg kiválasztás javítására vizsgálat

3.1.1 Betegek

Olyan 124 konszekutív, a Semmelweis Egyetem Szív- és Érgyógyászati Klinikáján CRT-ben részesült beteg adatait és EKG-it elemeztük, akiknek megvolt a biventrikuláris pacemaker beültetés előtti EKG-juk, valamint rendelkezésre álltak az implantáció előtti és a 6 hónapos követéses vizsgálat megfelelő adatai, amelyekből meg tudtuk ítélni a CRT-re adott válaszukat (28). Klinikai respondernek minősítettük azokat a betegeket, akiknek a 6 hónapos követéses vizsgálatnál a NYHA osztályuk ≥ 1 -gyel javult, éltek, és akiket a követési idő alatt nem kellett HF miatt hospitalizálni. Ezt a klinikai responder definíciót Packer (43) javasolta és több klinikai vizsgálatban (44-46) is alkalmazták a CRT-re adott válasz értékelésére. A betegeket a CRT-re a vizsgálat idején érvényben lévő ajánlások alapján válogattuk, vagyis LVEF-juk $\leq 35\%$, a QRSd ≥ 120 ms, és optimális gyógyszeres kezelésre nem reagáló NYHA III-IV funkcionális osztályú HF-ük kellett, hogy legyen, amely utóbbi nem volt javítható coronaria revaszkularizációval vagy szívbillentyű műtéttel (tradicionális kritériumok=TC). Ezért önmagában a beteg CRT-re történő kiválasztását a tradicionális kritériumok (TC) alapján vizsgálatunkban úgy értékeltük, hogy a TC-ok alkalmazásával az adott betegben várható responder diagnózist állítottunk fel. Tehát ez alapján, ha a beteg klinikai respondernek bizonyult, akkor a TC-ok alkalmazásával helyes diagnózist, ha klinikai non-respondernek bizonyult, akkor helytelen diagnózist állítottunk fel. A HF etiológiáját ischaemiásnak tartottuk szignifikáns coronaria betegség ($>50\%$ -os stenosis egy vagy több nagyobb epicardiális coronaria ágban) jelenléte esetén és/vagy az anamnézisben szereplő myokardiális infarktus vagy korábbi revaszkularizáció esetén.

3.1.2 Az új EKG kamrai disszinkrónia kritériumok

Két új 12-elvezetéses felszíni EKG kritériumot dolgoztunk ki az LV disszinkrónia (intraD) és az interventrikuláris disszinkrónia (interD) értékelésére.

Az LV intraD becslésére az LV laterális és inferior falának elektromos potenciáljait tükröző aVL és aVF elvezetésekben az intrinsicoid deflection (ID) kezdetéig eltelt

időtartamok különbségének abszolút értékét számítottuk ki, és elosztottuk a QRS szélességgel (QRSd):

$$[\mathbf{aVLID-aVFID}]/\mathbf{QRSd} \text{ (\%)}$$

Az interD becslésére a LV és jobb kamra elektromos potenciáljait tükröző V5 és V1 elvezetésekben az intrinsicoid deflection (ID) kezdetéig eltelt időtartamok különbségének abszolút értékét számítottuk ki, és elosztottuk a QRS szélességgel (QRSd):

$$[\mathbf{V5ID-V1ID}]/\mathbf{QRSd} \text{ (\%)}$$

Az új EKG kritériumokat a CRT-re tradicionális kritériumok alapján kiválasztott betegek, biventrikuláris pacemaker beültetés előtti EKG-in alkalmaztuk.

Mindkét kritérium esetében, ha az értékük >25% volt, akkor elektromos disszinkroniát (ED+) véleményeztünk, ≤25%-os értékek esetén nem állt fent elektromos disszinkronia (ED-). Ha az interD és LV intraD kritériumokat együtt értékeltük, akkor ED+ diagnózist állítottunk fel, amennyiben a két kritérium közül az egyik ED+ diagnózist adott, és ekkor a beteget várható respondernek tekintettük. ED- diagnózist akkor állítottunk fel, ha mindkét kritérium alkalmazása ED- diagnózist adott, ekkor a beteget várható non-respondernek tekintettük. Az EKG disszinkronia kritériumok optimális cut-off értékeit 68 másik, ismert CRT-re adott válaszá, a vizsgálatban résztvevő 124 betegből különböző beteg CRT előtt készített 12 elvezetéses EKG-inak elemzéseivel határoztuk meg. Ezeket az EKG-kat a vizsgálat eredményeinek értékeléséhez nem használtuk. A 25 mm/s-os papírsebeséggel készült EKG-kat a CRT-re adott választ nem ismerő két vizsgáló elemezte egymástól függetlenül retrospektíven az LV intraventriculáris és interventriculáris disszinkronia kritériumokat együtt (intra+interDC) alkalmazva. Kezdetben 12 beteg esetében a két vizsgáló diagnózisai eltértek egymástól, de a 12 vitás EKG újra átnézése után minden esetben konszenzusos diagnózist tudtak felállítani. Vizsgálatunk eredményeiben ezeket a konszenzusos adatokat mutatjuk be.

3.1.3 A két új intra- és interventrikuláris disszinkrónia kritérium gyakorlati alkalmazása

Az ID kezdetéig eltelt idő meghatározására a QRS-komplexus kezdetétől az R-hullám csúcsáig terjedő időintervallumot használtuk. Ha akár aVF vagy aVL elvezetésben QS-komplexus volt, akkor a QRS kezdetétől az S-hullám nadírig terjedő intervallumot használtuk, ami csak elhanyagolhatóan (≤ 10 ms-mal) hosszabb volt, mint a QRS kezdetétől az R-hullám csúcsáig terjedő időtartam. Ha a V1 vagy V5 elvezetésben QS-komplexus volt jelen, akkor a V1 ID helyett a V2 ID-t, illetve V5 ID helyett V6 ID-t használtuk. Ha mind a V1, mind a V2 elvezetésekben, illetve mind a V5, V6 elvezetésekben QS-komplexusok voltak jelen, akkor a QRS kezdetétől az S-hullám nadírig terjedő időintervallumot használtuk a QRS kezdetétől az R-hullám csúcsáig terjedő intervallum helyett. Ha a QRS-komplexuson belül több R-hullám volt, akkor a QRS leszálló szára előtti R-hullámot választottuk ki az ID kezdetének meghatározására. A QRS kezdetét az egyidőben felvett 3 vagy 6 EKG elvezetésben határoztuk meg, amelyek magukban foglalták az aVL és aVF vagy V1 és V5 elvezetéseket. A QRS szélességet minden olyan elvezetésben ellenőriztük, ahol a QRS-komplexus kezdete és vége jól látható volt, és a számoláshoz a leghosszabb QRS szélességet választottuk, mivel a QRS szélességnek minden elvezetésben egyenlőnek kell lennie.

3.1.4 Az új EKG disszinkrónia kritériumok magyarázatai

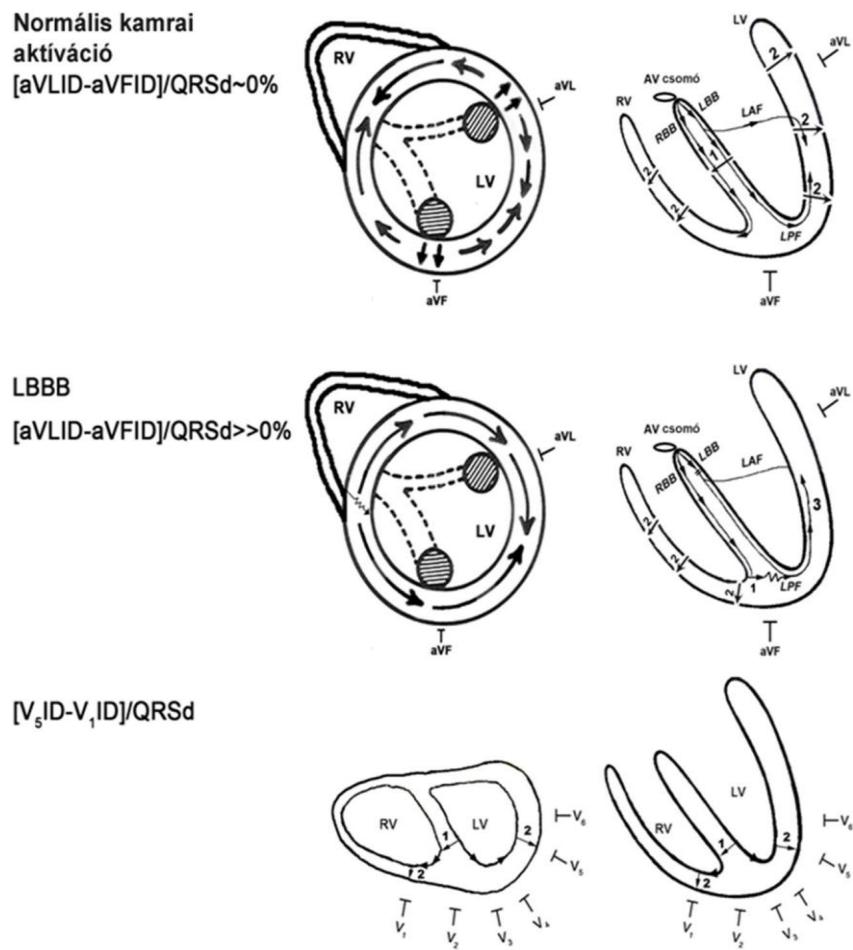
Egy unipoláris elvezetésben az ID kezdetéig eltelt idő megfelel a kamrai aktiváció kezdetétől addig eltelt időnek, amíg az elektromos ingerület eléri a vizsgáló unipoláris elektróda alatt elhelyezkedő myokardium területet. Fiziológiásan a bal kamrában először és egy időben az anterior és posterior papilláris izmok aktiválódnak a bal anterior és posterior fasciculusokon keresztül, ezt követi minimális késéssel a bal kamra többi területének közel egyidejű aktivációja (2. ábra felső része). A 2. ábra bal felső része hasonlít az echokardiografiával készített papilláris izom szintű parasternális rövid tengely metszethez. Ebből látható, hogy az aVL és aVF unipoláris elvezetések az anterior és posterior papilláris izmokhoz egészen közel helyezkednek el, ezért az aVLID és aVFID jól reprezentálja a bal kamrai elektromos aktiváció kezdetétől a papilláris izmok aktivációjáig eltelt időket (47). Mivel fiziológiásan az anterior és posterior papilláris izmok szinkron aktiválódnak, így az aVLID és aVFID különbség nulla vagy

nagyon közel van nullához. Az LV intraD, amikor legalább egy bal kamrai terület később aktiválódik, mint ahogy ez a normális LV myokardiális aktiváció során történik, általában az egyik papilláris izom későbbi aktivációját eredményezi a másikhoz képest. Ezáltal vagy az aVLID vagy aVFID hosszabb lesz a másikonál, így a különbség abszolút értéke $\gg 0$ lesz. Ezáltal az [aVLID-aVFID] bármilyen típusú LV intraD jó markere lehet, függetlenül attól, hogy milyen intraventrikuláris vezetési zavar okozza.

LBBB esetén a jobb kamra aktiválódik először, majd a bal kamra a jobb kamra felől az interventrikuláris septumon keresztül aktiválódik, amelyet a septum bal felétől kezdődően lassú izomvezetés miatt meglassult elektromos aktiváció követ egészen addig, amíg az elektromos ingerület eljut a septum bal oldalához legközelebb elhelyezkedő Purkinje-rostokig (2. ábra középső panel). Így LBBB esetén a septum bal felének legkorábban aktiválódó helye lényegesen közelebb lesz a posterior papilláris izomhoz, mint az anterior papilláris izomhoz, ezért LBBB esetén a bal kamra anterior és laterális fala később aktiválódik, mint az inferior fala, ez jelentősen hosszabb aVLID-t eredményez, mint AVFID-t, következésképpen az [aVLID-aVFID] $\gg 0$ ms lesz (21).

A 2. ábra alsó panele magyarázza meg az interD EKG kritériumot.

A V1 és V5 elvezetésekben az ID kezdetéig eltelt idő közelítőleg a kamrai aktiváció kezdetétől a jobb kamra és bal kamra aktivációjáig eltelt időt mutatja. A V5ID és V1ID között a különbség csekély, de nem nulla (kb. 20 ms) normális kamrai aktiváció esetén, mert V1 és V2 elvezetésben az $ID \leq 30$ ms és V5 és V6 elvezetésben az $ID \leq 50$ ms (45). Ezért normális kamrai aktiváció és/vagy interventrikuláris disszinkronia hiánya esetén az interventrikuláris disszinkronia kritérium értéke így is alacsony $\leq 25\%$ lesz, míg interventrikuláris disszinkronia jelenléte esetén $>25\%$ lesz, mivel a [V5ID-V1ID] $\gg 20$ ms lesz.



2. ábra Az új EKG disszinkronia kritériumok magyarázata

Az ábra jobb oldalán a szív sematikus hosszszelvényi nézetek láthatóak. A bal oldali felső és középső sematikus rövid tengelyű metszetei a szívnek a transthoracális echokardiographia során nyerhető papilláris izmok szintjén készült parasternális rövid tengelyű metszeteknek felelnek meg közelítőleg. A bal alsó rajz a szív sematikus horizontális metszete. A bevonalkázott körök az anterior és posterior papilláris izmokat jelzik, amelyek elektromos aktivációja a szaggatott vonallal jelölt bal anterior és posterior fasciculusok útján jön létre. Az egyenes vonallal rajzolt nyilak normális ingerületvezetési sebességet jelölnek, míg az egyes nyilak hullámos vonallal jelölt részei meglassult ingerületvezetési sebességet jelölnek. LAF=bal anterior fasciculus, LBB=bal Tawara-szár, LBBB=bal Tawara-szár blokk, LPF=bal posterior fasciculus, LV=bal kamra, RBB=jobb Tawara-szár, RV=jobb kamra (28,29).

3.1.5 Az intraventrikuláris vezetési zavarok meghatározása

Az intraventrikuláris vezetési zavarokat a 2009-ben publikált AHA/ACCF/HRS ajánlás (47) szerint definiáltuk. A 124 vizsgált beteg közül 70-nek LBBB, 43-nak NICD, 7-nek RBBB+bal anterior hemiblokk, 2-nek masquerading-szár blokk morfológiája volt, 2-nek a QRS szélessége normális volt. Csak az LBBB és NICD alcsoportok adatait értékeltük, mivel a többi EKG morfológia kis száma miatt a többi alcsoport adatai nem voltak alkalmasak statisztikai értékelésre.

3.1.6 Statisztikai elemzés

Az LBBB és NICD alcsoportok jellemző tulajdonságait Student félé nem párosított kétmintás t-tesztel, az alcsoportok nemi megoszlását és az etiológiát χ^2 tesztel hasonlítottuk össze. A diagnosztikus pontosságot, amelyet az összes felállított diagnózis százalékában fejeztünk ki, úgy vizsgáltuk, hogy először 2x2-es kereszttáblázatokat alkottunk, amelyek mutatták, hogy a két alkalmazott módszer hol adott egyező vagy eltérő diagnózisokat, ezután a non-parametrikus McNemar teszt alkalmazásával döntöttük el, hogy melyik módszer diagnosztikus pontossága a jobb. Az ED+ diagnózis pozitív prediktív értékeinek alcsoportok közötti összehasonlítását Z-tesztel végeztük. A $p < 0,05$ értéket tartottuk statisztikailag szignifikánsnak. A folytonos változókat átlag \pm SD formában adtuk meg, kivéve ahol külön jeleztük, hogy más formában adjuk meg az értékeket. Az interobszerver egyezés vizsgálatára Kappa statisztikát végeztünk, amit közel teljesnek értékeltünk $\kappa > 0,8$, jónak $\kappa = 0,61-0,8$, mérsékeltnek $\kappa = 0,41-0,6$, elfogadhatónak $\kappa = 0,21-0,4$ és gyengének $\kappa \leq 0,2$ értékek esetén. A statisztikai elemzéseket a GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) program segítségével végeztük.

3.2 Új EKG kritérium a legkésőbb aktiválódó LV terület lokalizációjának becslésére

3.2.1 Betegek

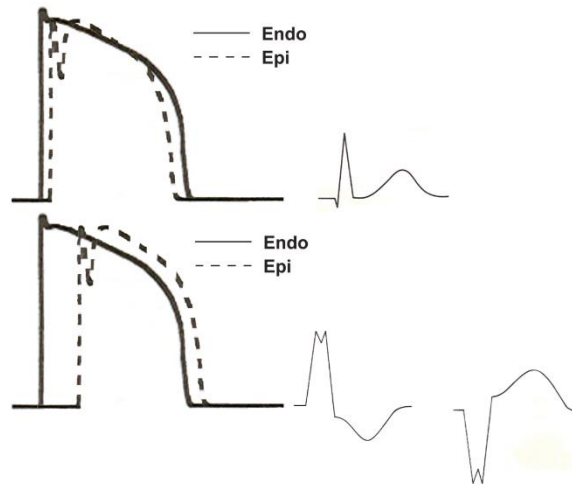
Az új, a legkésőbb aktiválódó bal kamrai terület becslésére kidolgozott módszerünket, amelynek alapelve az, hogy a térbeli eredő szekunder ST vektor a legkésőbb aktiválódó

LV régiótól 180°-kal elfelé mutat, 187 HF betegen (110 LBBB és 77 NICD morfológiájú) alkalmaztuk, akiknél CRT nem történt. Először 119 LBBB és 99 NICD morfológiájú beteg EKG-it elemeztük, azonban 9/119 (8%) LBBB morfológiájú és 22/99 (22%) NICD morfológiájú EKG-t kizártunk az elemzésből, vagy azért, mert az ST eltérések primerek voltak, nem szekunderek, vagy azért, mert nem volt kimutatható ST szakasz eltérés (az ST szakaszok isoelektromosak voltak). Echokardiographiás vizsgálatokat is végeztünk a legkésőbb aktiválódó bal kamrai terület közelítő meghatározása és az új EKG módszerrel történt legkésőbb aktiválódó bal kamrai terület becslésének validálása céljából a vizsgált 187 betegből 42 betegen (22 LBBB és 20 NICD morfológiájú betegen) (42). A vizsgálatot az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (ETT-TUKEB IV/1370-2/2020/EKU).

3.2.2 Az intraventrikuláris vezetési zavarok definíciója

Az intraventrikuláris vezetési zavarokat a 2009-es AHA/ACCF/HRS ajánlás szerint definiáltuk bizonyos módosításokkal, amelyeket Strauss és mtsai javasoltak a LBBB meghatározására (47-50). A komplett LBBB kritériumai a következők voltak: 1) QRS szélesség ≥ 130 ms, 2) Széles, hasadt vagy slurred (meglassult) R-hullámok I-ben, aVL-ben, V5-ben, V6-ban, esetleg az eltolódott QRS átcsapási zóna miatt RS komplexusok is lehetnek V5-ben, V6-ban, ahol az R/S arány akár < 1 is lehet, és/vagy QS vagy rS komplexusok V1-ben, V2-ben, és/vagy V1-ben, V2-ben a Q vagy S hullám nadírján hasadtság van. A QRS középső részén hasadtság kell, hogy jelen legyen ≥ 2 elvezetésben a V1, V2, V5, V6, I, aVL elvezetések közül, 3) A QRS kezdetétől az R hullám csúcsáig terjedő időtartam (az ID kezdetéig eltelt idő) V5, V6 elvezetésekben > 60 ms, míg V1, V2, és V3 elvezetésekben normális, ha ezekben az elvezetésekben vannak r-hullámok. Az inkomplett LBBB kritériumai: 1) A QRS szélesség 110-119 ms, 2) LV hypertrophia EKG jelei láthatóak, 3) A QRS kezdetétől az R-hullám csúcsáig terjedő időtartam (ID kezdetéig eltelt idő) V5, V6 elvezetésekben > 60 ms. NICD-t akkor diagnosztizáltunk, ha a QRS időtartam > 110 ms volt, valamint sem az LBBB, sem az RBBB kritériumai nem teljesültek.

3.2.3 A bal kamrai legkésőbb aktiválódó terület megbecsülésére kifejlesztett EKG módszer magyarázata



3. ábra A bal kamrai legkésőbb aktiválódó terület megbecsülésére kifejlesztett EKG módszer magyarázata

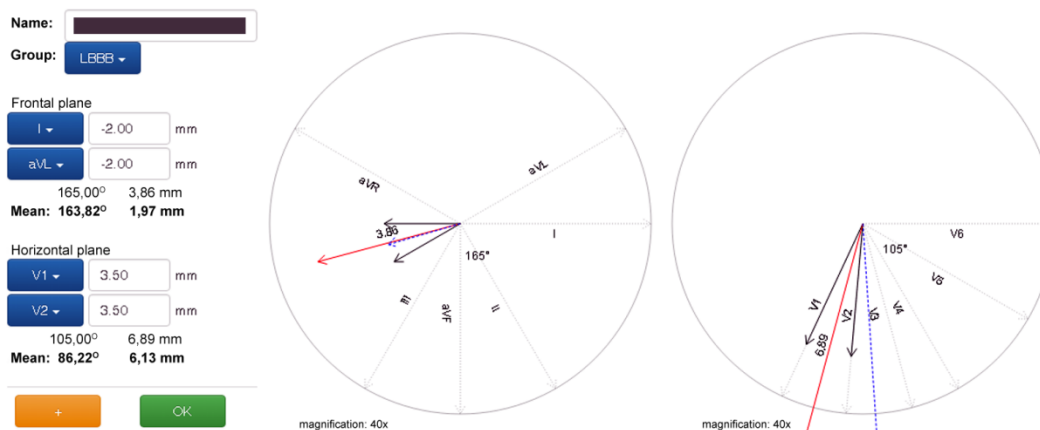
Endo=endokardiális akciós potenciál, Epi=epikardiális akciós potenciál

A szekunder ST-T eltérések mechanizmusa a legkorábban és a legkésőbb aktiválódó kamrai területek akciós potenciáljainak potenciál különbségén alapul. A legkorábban és legkésőbb aktiválódó kamraterületek akciós potenciáljainak fázis 0 depolarizációi közötti időkülönbség határozza meg az EKG QRS komplexusainak szélességét. A 3. ábra felső panele azt mutatja, hogy normális esetben a legkorábban aktiválódó endokardiális és a legkésőbb aktiválódó epikardiális akciós potenciálok fázis 0 depolarizációi közötti időkülönbség kicsi, ezért a QRS komplexusok keskenyek. Az akciós potenciálok plateau szakaszai közötti potenciálkülönbség iránya és nagysága határozza meg az ST szakasz deviációjának az irányát és nagyságát. Normál körülmények között a legkorábban aktiválódó endokardiális terület és a legkésőbb aktiválódó epikardiális terület akciós potenciáljainak plateau-i között nincs potenciál különbség, mert az epikardiális akciós potenciál rövidebb időtartama miatt az endokardiális akciós potenciál később végződik, mint az epikardiális akciós potenciál, ezért a ST szakasz isoelektromos lesz. Széles QRS komplexus esetén a legkésőbb aktiválódó epikardiális terület akciós potenciáljának fázis 0 depolarizációja olyan jelentős mértékben késik a legkorábban aktiválódó endokardiális terület fázis 0 depolarizációjához képest, hogy az epikardiális akciós potenciál rövidebb tartama ellenére ebben az esetben az epikardiális akciós potenciál az endokardiális akciós potenciál után végződik, ezért a plateau-ja is magasabb lesz az endokardiális akciós potenciálénál (3. ábra alsó panel). Ebből adódóan az ST vektor, amely a magasabb potenciálú terület felől az alacsonyabb potenciálú terület felé mutat, a legkésőbb aktiválódó epikardiális régió felől a legkorábban aktiválódó endokardiális régió felé fog mutatni, azaz a legkésőbb aktiválódó területtől elfelé. 12 elvezetéses EKG-val meg tudjuk határozni frontális és horizontális síkokban az eredő szekunder ST vektorokat és ebből meg tudjuk szerkeszteni vektorösszeadás segítségével a térbeli, eredő szekunder ST vektort, mely a legkésőbb aktiválódó bal kamrai területtől elfelé mutat (42).

Kifejlesztettünk egy szoftvert (4. ábra), mely automatikusan és sokkal pontosabban számítja az eredő szekunder ST vektort, mint a hagyományos EKG módszer. Ezzel nemcsak a vektor irányát, hanem a nagyságát is meg tudjuk mondani.

Minden betegnél manuálisan megmértük az ST vektorok polaritását és amplitúdóját két tetszőleges frontális és horizontális elvezetésben, majd az így kapott adatokat bevittük a szoftverbe. Ezután a szoftver pontosan kiszámolta az egyéni és a betegcsoportok átlagos frontális síkú eredő vektorait és hozzávetőlegesen az egyéni és a betegcsoportok átlagos horizontális síkú eredő vektorait. Majd ezekből vektoriális összeadás segítségével kiszámolta az egyes betegek egyéni és az egyes betegcsoportok térbeli eredő szekunder ST vektorait.

Azt feltételeztük, hogy a mellkasi elvezetések a horizontális síkban megközelítőleg az alábbi lokalizációkban helyezkednek el: a V1 115°-nál, a V2 95°-nál, a V3 75°-nál, a V4 60°-nál, a V5 30°-nál és a V6 0°-nál (48,51).



4. ábra Az általunk kifejlesztett szoftver bemutatása

Az ábra bal panelja mutatja a frontális-, a jobb panel mutatja a horizontális síkot. Minden egyes EKG esetén manuálisan mértük a szekunder ST vektor polaritását és nagyságát két tetszőleges frontális és horizontális elvezetésben (az ábrán fekete nyilak jelzik), majd bevittük az adatokat a szoftverbe (az ábra bal oldalán látszik). A piros nyilak jelölik a szoftver által kiszámolt, az adott betegre jellemző eredő frontális és horizontális síkú szekunder ST vektorokat. A kék szaggatott nyilak annak a betegcsoportnak az átlagos frontális és horizontális síkú eredő szekunder ST vektorait jelzik, amelybe a vizsgált beteg tartozik, ezeknek a vektoroknak az iránya és nagysága az ábra bal oldalán félkövér betűkkel van feltüntetve. Ezután a szoftver kiszámolja és megszerkeszti a vizsgált beteg és betegcsoport térbeli eredő szekunder ST vektorát az egyéni és betegcsoport átlagos frontális és horizontális síkú eredő szekunder ST vektorokból vektoriális összeadás segítségével (ezt az ábra nem mutatja) (42).

3.2.4 Echokardiographiás vizsgálatok

Az echokardiographiás vizsgálatok célja az volt, hogy meghatározzuk a legkésőbb aktiválódó bal kamrai terület megközelítő helyét, illetve, hogy megnézzük, hogy milyen egyezést mutatnak az echokardiographiás és elektrokardiographiás módszerekkel meghatározott legkésőbb aktiválódó bal kamrai területek. Tehát echokardiographia segítségével kívántuk validálni az elektrokardiographiás legkésőbb aktiválódó bal kamrai terület meghatározást. Az echokardiographiát X5-1 xMATRIX transducerrel felszerelt Philips Epiq 7c típusú berendezéssel 42 betegen (22 LBBB és 20 NICD morfológiájú betegen) végeztük el. Minden betegnél rutin echokardiographiás vizsgálatot végeztünk, azután online felvételeket készítettünk offline QLAB11-es szoftverrel történő 3D parametrikus imaging és 2D speckle-tracking echokardiographia

végzése céljából. Online üzemmódban három dimenziós teljes volumen (4-6 szubvolumen mérésével) felvételeket vettünk fel csúcsi négyüregi nézetből, a QLAB11 szoftver három dimenziós parametrikus imaging alkalmazással elemeztük a regionális myokardiális funkciót offline üzemmódban.

A parametrikus képalkotás során több, mint 800 endokardiális pont adatait használjuk a bal kamrai endokardiális felszín úgynevezett polar map-jének megalkotásához. A parametrikus képalkotás során különböző színárnyalatok jelzik az endokardium mozgását: kék (normális és hypokinetikus szegmensek), fekete (akinetikus szegmensek), piros (diszkinetikus szegmensek), valamint jelzi a regionális endokardiális mozgás idejét is (a maximális végszisztolés kitérésig eltelt idő), zölddel az átlagos időt, késsel az átlagosnál rövidebb időt, és pirossal az átlagosnál hosszabb időt, ezáltal jelezve a legkésőbb aktiválódó bal kamrai szegmentumokat. A polar mapping a myokardium regionális finom mozgásairól ad információt, ami az Amerikai Kardiológusok Társasága által meghatározott 17 szegmentumos modellre rávetítve bull's eye plot-ként jeleníthető meg (52). Meghatároztuk a myokardiális szegmentumok minimális térfogatának eléréséig szükséges leghosszabb időt is a 17 szegmentumos bal kamrai modellen 3D parametrikus imaging segítségével, ami szintén azonosítja a legkésőbb aktiválódó bal kamrai szegmentumot. A myokardium deformációt két dimenziós speckle-tracking képalkotással mértük. A speckle-tracking képalkotáshoz két dimenziós fekete-fehér képeket vettünk fel 60-80 Hz-es képváltási frekvenciával úgy, hogy 3 szív ciklust rögzítettünk a csúcsi négyüregi, csúcsi kétüregi, háromüregi, valamint parasternális rövid tengelyű bazális, közép-papilláris izom és apikális szintű metszetekben. A fekete-fehér képfelvételeket offline üzemmódban QLAB11 szoftver alkalmazásával értékeltük. A bal kamrát 17 szegmensre osztottuk fel, minden szegmentumot külön elemeztünk. Minden szegmensnél kiszámítottuk a három csúcsi nézetből a maximális longitudinális strain értékig eltelt időt és a három parasternális rövid tengelyi nézetből a maximális circumferenciális strain értékig eltelt időt és ezek az értékek bull's eye plot ábraként jelentek meg, a leghosszabb idő azonosította a legkésőbb aktiválódó bal kamrai területet.

3.2.5 Az elektrokardiographiával és echokardiographiával meghatározott legkésőbb aktiválódó bal kamrai területek összevetése

Az EKG módszerrel a legkésőbb aktiválódó bal kamrai terület helyét ott állapítjuk meg, ahol az eredő térbeli szekunder ST vektor retrográd meghosszabbítása metszi a sematikus szív ábrát, mivel a térbeli szekunder ST vektor a legkésőbb aktiválódó bal kamrai területtől 180°-kal elfelé mutat. Az echokardiographiával meghatározott legkésőbb aktiválódó bal kamrai terület helyét az American Heart Association 17 szegmentumos bal kamrai modelljéhez nagyon hasonló, bal kamrai sematikus metszeteken alapuló, a bal kamra szegmentális analizisét szemléltető szívábrán mutatjuk be, amelyet az Amerikai Echokardiographiás Társaság ajánlott a szívüregek kvantifikálására (53). Összevetettük a mindkét módszerrel meghatározott legkésőbb aktiválódó bal kamrai területek lokalizációját, és egyezést (teljes vagy részleges) akkor állapítottunk meg, ha a lokalizációjuk azonos vagy szomszédos bal kamrai szegmentumokban volt.

3.2.6 Statisztikai értékelés

Az LBBB- és NICD betegcsoportok alapvető jellemzői közötti különbségeket folyamatos változók esetében Student-féle nem párosított, kétmintás t-teszttel, diszkrét változók esetén a Mann-Whitney U teszttel vizsgáltuk. A két betegcsoportban a nemi megoszlást és az etiológiát χ^2 teszttel hasonlítottuk össze. Az átlagos frontális és horizontális eredő szekunder ST vektor adatok csoportok közötti összehasonlítására a Kruskal-Wallis próbát, majd ezt követően a Dunn-féle többszöri összehasonlítási tesztet alkalmaztuk. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. A folyamatos változókat, ahol másképpen nem jelöltük, átlag \pm SD formában adtuk meg.

A statisztikai elemzést a GraphPad Prism 6.0-os programmal végeztük.

4. EREDMÉNYEK

4.1 Az új EKG disszinkrónia kritériumok alkalmazása a CRT-re történő beteg kiválasztás javítására vizsgálatunk eredményei

4.1.1 A betegcsoportok jellemzői

Az LBBB és NICD alcsoportok között nem volt szignifikáns különbség korban, etiológiában, QRS szélességben, ejekciós frakcióban és a pacemaker implantáció előtti alapritmusban, a QRS szélesség azonban a szignifikancia határát megközelítő mértékben trendszerűen ($p=0,0617$) megnyúlt volt az LBBB alcsoportban. Az NICD alcsoportban szignifikánsan ($p=0,01$) több férfi beteg volt, mint az LBBB alcsoportban (2. táblázat).

2. táblázat A legfontosabb betegcsoport jellemzők (28)

ICM=ischaemiás cardiomyopathia, LBBB=bal Tawara-szár blokk, LV=bal kamra, NICD=non-specificikus intraventrikuláris vezetési zavar, NICM=non-ischaemiás cardiomyopathia. A szignifikáns különbségeket félkövér számokkal jelöltük. * p=0,01 vs. LBBB alcsoport, † p=0,0617 vs. LBBB alcsoport

	Összes beteg n=124	LBBB csoport n=70	NICD csoport n=43
Életkor (év)	67,72±9.16	68,6±9.5	66,9±7,9
Nem (nő/férfi)	26/98	22/48	4/39*
Etiológia (ICM/NICM)	58/66	30/40	21/22
QRS időtartam (ms)	166,15±25,63	171±23,45	162,2±24,97 [†]
LV ejekciós frakció (%)	27,1±6.6	27,6±6,9	26,4±6,1
Alapritmus			
sinus ritmus	97(78%)	60(86%)	33(77%)
pitvarfibrilláció	25(20%)	9(13%)	9(21%)
pitvari tachycardia	2(2%)	1(1%)	1(2%)

4.1.2 Teszt pontosság

A 124 páciensből 89 fő (72%) volt responder, 35 fő (28%) volt non-responder, a tradicionális kritériumok teszt pontossága (TA) 72%-nak bizonyult. A 35 non-responderből 12 beteg meghalt, 28 beteget HF miatt hospitalizáltak és 29 beteg NYHA osztálya romlott vagy változatlan maradt a 6 hónapos utánkövetés alatt. Már az EKG-k elsődleges értékelése során is a két vizsgáló nagyon hasonló eredményeket kapott, az interobserver variabilitás jó volt [0,792 (0,681-0,903 95% CI)]. Itt a két vizsgáló

konszenzusos eredményeit ismertetjük. Az intraD és interD kritériumok teszt pontossága a tradicionális kritériumokkal együtt alkalmazva (intra+interDC+TC) az összes betegben alkalmazva jobbnak bizonyult, mint a tradicionális kritériumokat (TC) önmagában alkalmazva (3. táblázat). Az intra+interDC+TC jobb TA-a az NICD alcsoportban elért jobb TA eredmény következménye volt. Az LBBB intra+interDC+TC TA-a nem volt jobb, mint a csak TC-é, mivel az LBBB csoport amúgy is jól reagált a CRT-re (3. táblázat).

3. táblázat Az intra+interDC TC-vel együtt történő alkalmazásának és a csak TC alkalmazásának teszt pontossága az összes betegben és az alcsoportokban (28)

dg=diagnózis, intra+interDC=intraventriculáris és interventriculáris disszinkronia kritériumok, LBBB=bal Tawara-szár blokk, NICD=non-specifikus intraventriculáris vezetési zavar, TC=hagyományos kritériumok. A szignifikáns különbségeket félkövér számokkal jelöltük. † p<0,05, †† p<0,01, ††† p<0,001 a csak TC alkalmazásához képest

Kritériumok	Klinikai responder státusz helyes dg (%)		
	Összes beteg n=124	LBBB alcsoport n=70/124(56%)	NICD alcsoport n=43/124(35%)
Intra+interDC+TC	100/124(81)^{†††}	54/70(77)	36/43(84)[†]
TC	89/124(72)	56/70(80)	29/43(67)

4.1.3 Szenzitivitás, specificitás, prediktív értékek

A 4. táblázat a különböző módszerekkel felállított ED+ diagnózis szenzitivitását, specificitását és prediktív értékeit mutatja. A TC-ok szenzitivitása 100%, specificitása 0% és negatív prediktív értéke (NPV) 0%, mert a betegek CRT-re történő kiválasztása a TC-ok alkalmazásával történt. Ezért statisztikailag csak a három módszer pozitív prediktív értékeit (PPV) lehet összehasonlítani.

Az intra+interDC+TC PPV-e csak trendszerűen volt nagyobb a csak TC-énál (77,9% vs. 71,8%), ami az NICD alcsoportban elért szintén csak trendszerűen jobb PPV (80,6% vs. 67,4%) következménye volt. Az LBBB alcsoportban a különböző módszerek PPV-e között nem volt különbség (4. táblázat). Az ED+ diagnózis szenzitivitás, specificitás, PPV és NPV értékei megegyeznek az ED- diagnózis specificitás, szenzitivitás, NPV és PPV értékeivel. Mivel az NICD alcsoportban az új EKG kritériumokkal felállított végső ED+ diagnózis szenzitivitása és NPV-e 100% volt, ebből következik, hogy az új EKG kritériumok által felállított ED- végső diagnózis specificitása és PPV-e 100% volt, ami azt jelenti, hogy minden NICD alcsoportba tartozó beteg, akiket az új EKG kritériumok együttes alkalmazásával várható non-respondernek diagnosztizáltunk, a 6 hónapos utánkövetés után valóban non-respondernek bizonyult (28).

4. táblázat Az elektronikus disszinkronia jelen van (ED+) diagnózis szenzitivitása, specificitása és prediktív értékei az intra+interDC+TC és a csak TC alkalmazása esetén az összes betegben és az alcsoportokban (28)

Intra+interDC=intraventriculáris és interventriculáris disszinkronia kritériumok, LBBB=bal Tawara-szár blokk, NICD=nem specifikus intraventriculáris vezetési zavar, NPV=negatív prediktív érték, PPV=pozitív prediktív érték, Sens.=szenzitivitás, Spec.=specificitás, TC=tradicionális kritériumok. A TC-ok szenzitivitása mindig 100%, specificitása és NPV-e mindig 0% volt, mert a betegek CRT-re történő kiválasztása a TC-ok alapján történt.

Kritérium-alcsoport	Sens.(%)	Spec.(%)	PPV(%)	NPV(%)
Intra+interDC+TC összes beteg	95,7	35,9	77,9	77,8
TC összes beteg	100	0	71,8	0
Intra+interDC+TC LBBB	100	14,3	82,4	100
TC LBBB	100	0	80	0
Intra+interDC+TC NICD	100	50	80,6	100
TC NICD	100	0	67,4	0

4.2 Az új EKG kritérium a legkésőbb aktiválódó LV terület lokalizációjának becslésére vizsgálat eredményei

Az 5. táblázat mutatja a legfontosabb betegcsoport jellemzőket (42).

5. táblázat A legfontosabb betegcsoport jellemzők

ICM=ischaemiás kardiomyopathia, LBBB=bal Tawara-szár blokk, LV=bal kamra, NICD=nem specifikus intraventrikuláris vezetési zavar, NICM=non-ischaemiás kardiomyopathia. A szignifikáns különbségek félkövér számokkal vannak feltüntetve. * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 vs. LBBB csoport

Jellemzők	LBBB csoport n=110	NICD csoport n=77
Életkor (év)	71,29±10,74	66,35±12,7**
Nem (nő/férfi)	46/64	27/50
Etiológia (ICM/NICM)	70/40	49/28
QRS időtartam (ms)	161,6±22,6	140,5±23,8***
LV ejekciós frakció (%)	37,47±13,5	34,3±14,3
Alapritmus		
sinus ritmus	97(88%)	58(75%)*
pitvarfibrilláció	12(11%)	18(23%)*
pitvari tachycardia	1(0,9%)	1(1,3%)

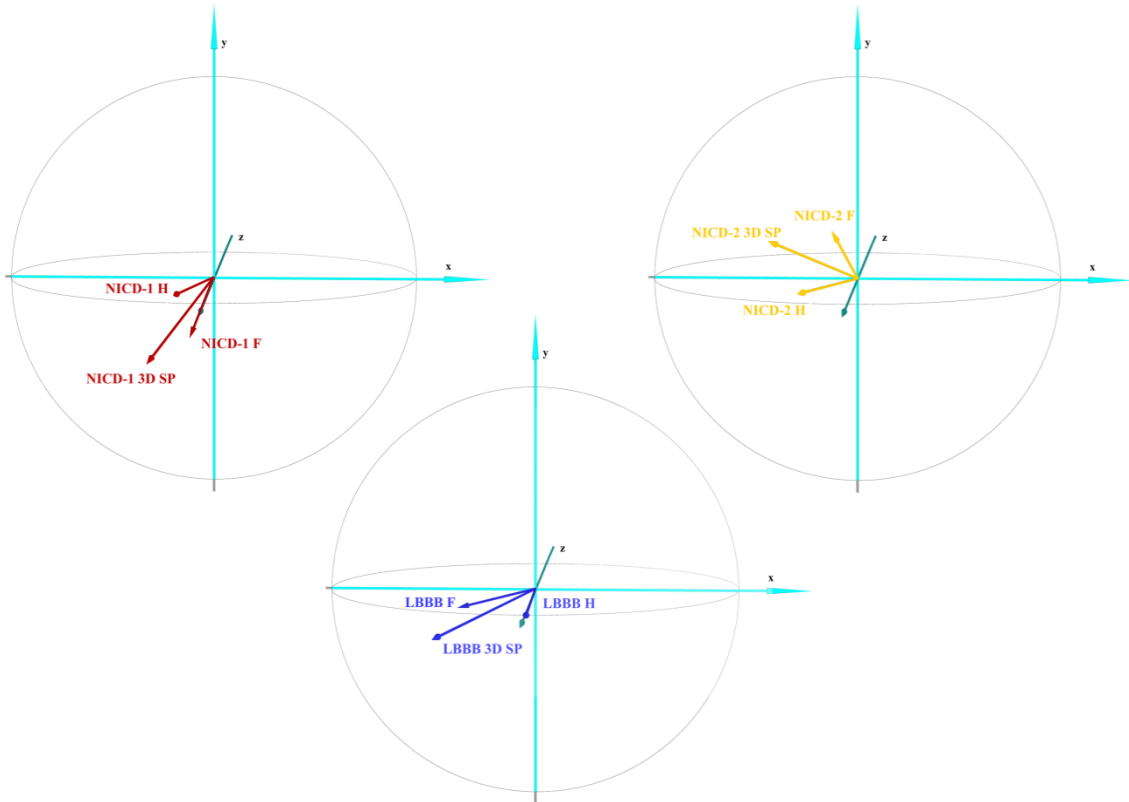
Az NICD csoport betegei fiatalabbak voltak az LBBB csoport betegeihez képest, a QRS időtartamuk is rövidebb volt és az alapritmusuk gyakrabban volt pitvarfibrilláció és kevésbé gyakran sinus ritmus. Egyéb jellemzők (nő/férfi arány, HF etiológia, LVEF) tekintetében nem volt szignifikáns különbség a betegcsoportok között. Az NICD morfológiájú betegcsoportot további két alcsoportra osztottuk egymással átfedést nem mutató frontális síkú eredő szekunder ST vektor tartomány értékeik alapján. Az NICD-1 (n=44) alcsoportban a frontális síkú eredő szekunder ST vektor tartomány: (+)60°-(+)160°, az NICD-2 (n=33) alcsoportban: (-)30°-(-)175° volt. Ezt az alcsoportokra történő felosztást támogatta, hogy az NICD-1 és NICD-2 alcsoportok átlagos frontális síkú eredő szekunder ST vektor pozíciói között (NICD-1: $111,11 \pm 3,79^\circ$ vs. NICD-2: $-118,7 \pm 8,12^\circ$) szignifikáns különbséget ($p < 0,001$) találtunk (6. táblázat).

6. táblázat A frontális, horizontális és térbeli eredő szekunder ST vektorok koordinátái a különböző betegcsoportokban (42)

Az átlagos frontális és horizontális síkú eredő szekunder ST vektor irányát és nagyságát átlag \pm SEM értékekkel fejezzük ki. * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 vs. NICD-2 csoport, †† p<0,01, ††† p<0,001 vs. másik két csoport

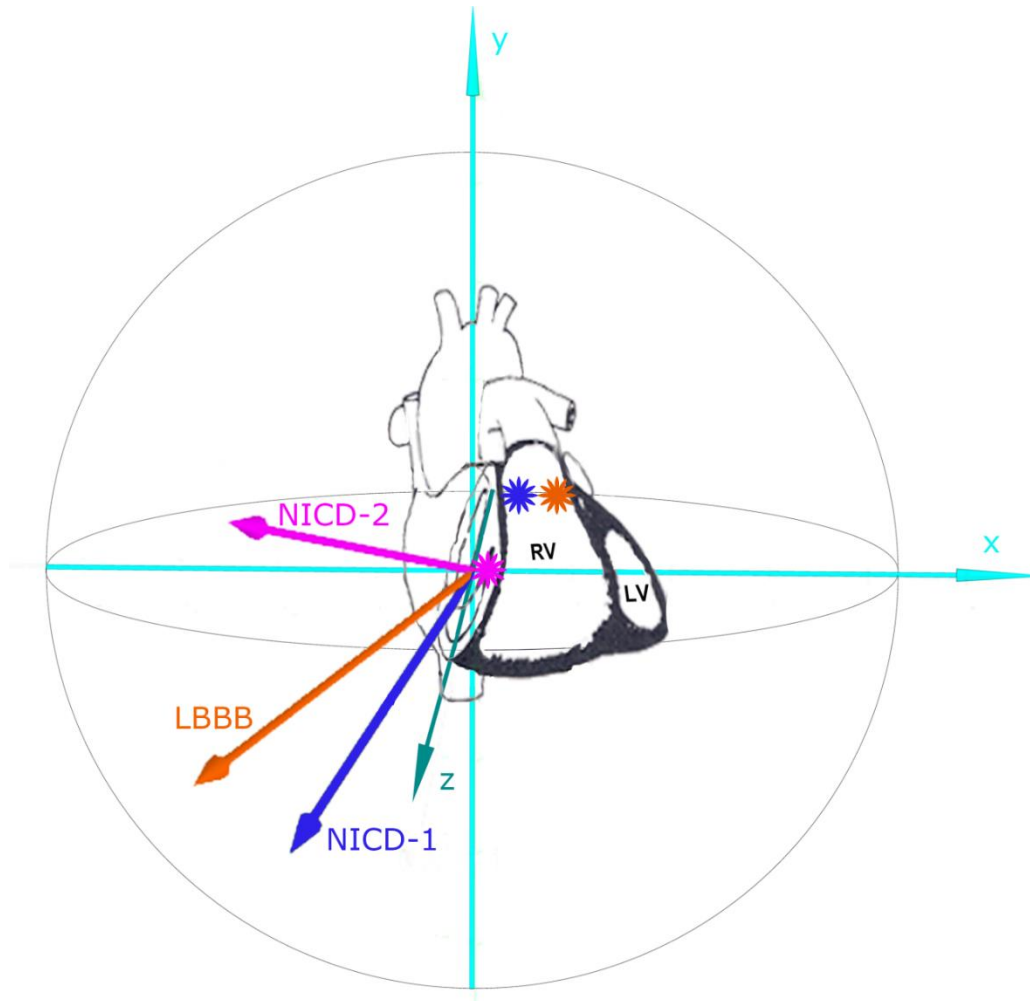
vektor név	LBBB csoport (n=110)	NICD-1 csoport (n=44)	NICD-2 csoport (n=33)
átlagos frontális síkú eredő szekunder ST vektor			
pozíció	165,69 \pm 4,26° †††	111,11 \pm 3,79° †††	-118,7 \pm 8,12° †††
amplitúdó (mV)	0,232 \pm 0,015	0,19 \pm 0,019	0,155 \pm 0,018
átlagos horizontális síkú eredő szekunder ST vektor			
pozíció	90,4 \pm 1,31° *	102,29 \pm 9,91°	112,16 \pm 9,45°
amplitúdó (mV)	0,576 \pm 0,044	0,414 \pm 0,07	0,379 \pm 0,065
térbeli eredő szekunder ST vektor koordinátái			
x tengely (mV)	-0,229	-0,157	-0,2174
y tengely (mV)	-0,057	-0,177	0,136
z tengely (mV)	0,576	0,405	0,351

A LBBB csoport átlagos frontális síkú eredő szekunder ST vektor pozíciója szintén szignifikánsan különbözött az NICD-2 alcsoporttól ($165,69 \pm 4,26^\circ$ vs. $-118,7 \pm 8,12^\circ$, $p < 0,001$) és az NICD-1 alcsoporttól is ($165,69 \pm 4,26^\circ$ vs. $111,11 \pm 3,79^\circ$, $p < 0,001$) (6. táblázat). Az LBBB csoport átlagos horizontális síkú eredő szekunder ST vektor pozíciója is szignifikánsan különbözött az NICD-2 alcsoporttól ($90,4 \pm 1,31^\circ$ vs. $112,16 \pm 9,45^\circ$, $p < 0,05$). A LBBB csoportban a térbeli eredő szekunder ST vektor jobb, anterior, enyhén lefelé, az NICD-1 alcsoportban jobb, enyhén anterior, lefelé, az NICD-2 alcsoportban enyhén jobb, anterior és felfelé irányba mutatott (5. ábra). A becsült legkésőbb aktiválódó LV régiók az egyes csoportokban ott vannak, ahol a térbeli eredő ST vektor hátrafelé történő meghosszabbítása metszi egy sematikus szív ábra kontúráját, mivel a térbeli eredő ST vektorok 180° -kal elfelé mutatnak a legkésőbb aktiválódó LV területtől (6. ábra). Az LBBB csoportban a legkésőbb aktiválódó LV terület így a várható bal, superior, postero-laterális régióban volt, az NICD-1 alcsoportban a közeli, enyhén bal oldali, enyhén posterior, superior LV régióban, míg az NICD-2 alcsoportban az enyhén bal oldali, postero-inferior LV régióban volt. Az NICD-2 alcsoportban a legkésőbb aktiválódó LV régió távol, az NICD-1 alcsoportban elég közel volt az LBBB csoport legkésőbb aktiválódó bal kamra régió lokalizációjához (42).



5. ábra Az egyes betegcsoportok átlagos eredő frontális (F), horizontális (H) síkú és térbeli (3D SP) szekunder ST vektorai (42)

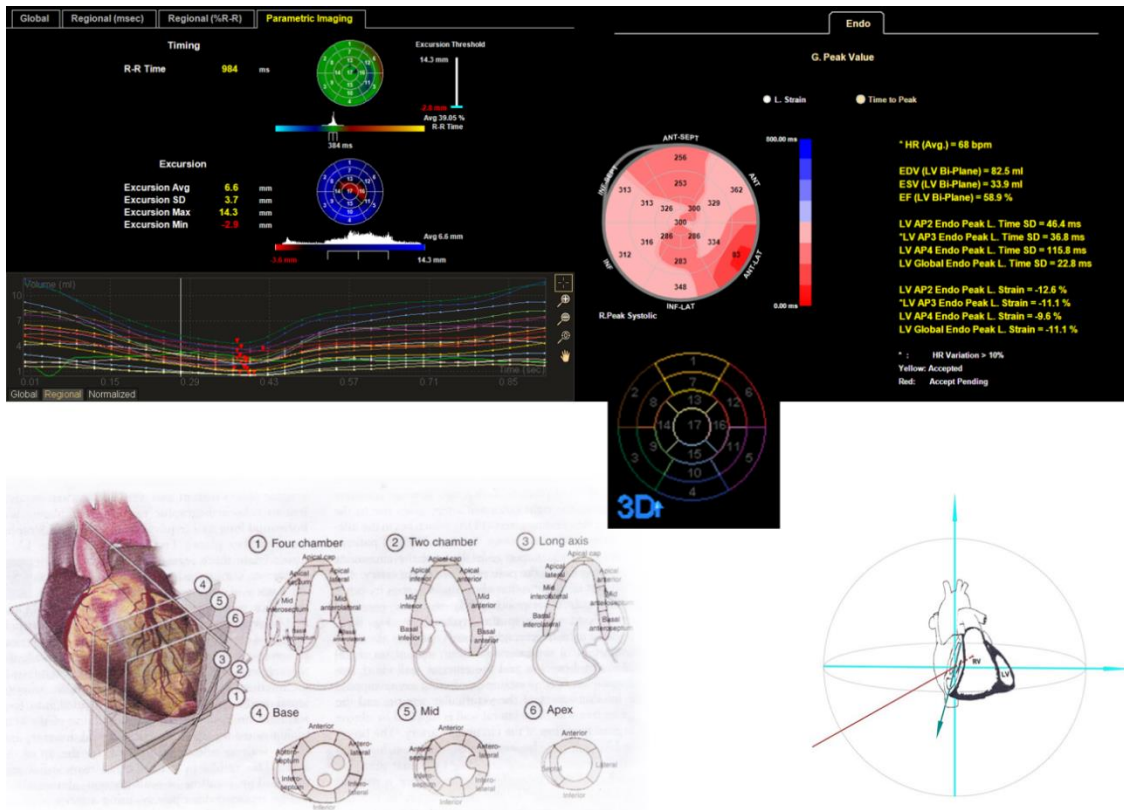
A vektorok koordinátái a 6. táblázatban láthatóak.



6. ábra Az egyes betegcsoportok térbeli eredő szekunder ST vektorai és a legkésőbb aktiválódó LV régióinak becsült közelítő helyei (42)

Az egyes betegcsoportok térbeli eredő szekunder ST vektorait és a legkésőbb aktiválódó LV régióinak becsült közelítő helyét (csillagok jelölik) kék-, lila- és narancssárga színekkel jelöltük. x , y , z =a 3D koordináta rendszer tengelyei, amelyeket zöld színnel jelöltünk. LV=bal kamra, RV=jobb kamra.

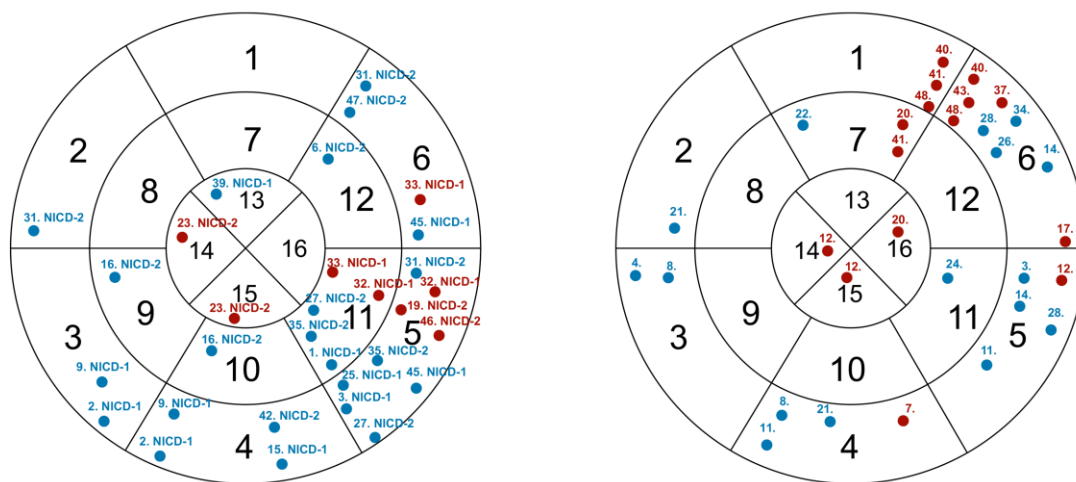
Az EKG-val és echokardiografiával meghatározott legkésőbb aktiválódó bal kamrai terület megegyezett egymással (teljes vagy közelítő egyezést mutatott) 2 beteg kivételével minden vizsgált betegben. A 7. ábra mutatja egy betegnél az EKG-val és echokardiografiával becsült legkésőbb aktiválódó LV terület helyét.



7. ábra EKG és echokardiographiás módszerekkel meghatározott legkésőbb aktiválódó bal kamrai területek (LALVS) egy LBBB morfológiájú betegnél (42)

A parametrikus képalkotás eredményei az ábra felső részén bal oldalon láthatóak, ahol a felső bull's eye plot-ban az a szegmentum a legkésőbb aktiválódó szegmentum, amiben a legtöbb piros színárnyalat van, ez jelen esetben a 6-os szegmentum (basális antero-laterális). A felső bal ábrarész bal oldali alsó szélén, ahol az egyes LV szegmentumok minimális térfogatának eléréséig eltelt időket mutató görbék láthatóak, a legkésőbbi piros nyílhegy is a 6-os szegmentumhoz tartozó görbénél van (a minimális térfogat eléréséig eltelt leghosszabb idő: 418 ms). A kis bull's eye plot a jobb felső ábrarész alsó részén mutatja szinkóddal, hogy melyik szegmentumhoz melyik legkisebb térfogat eléréséig szükséges időt mutató görbe tartozik. Az ábra jobb felső részén látható bull's eye plot az egyes szegmentumok maximális longitudinális strain eléréséig eltelt időintervallumait mutatja, itt is a leghosszabb idő (362 ms) a 6-os szegmentumhoz tartozik. Tehát echokardiographiával egybehangzóan a 6-os szegmentumban van a legkésőbb aktiválódó bal kamrai terület. Az ábra jobb oldalán, alul látható a betegnél az EKG módszerrel, az alkalmazott szoftver segítségével meghatározott eredő, térbeli szekunder ST vektor (folyamatos vörös vonal), valamint ez a vonal hátrafelé meghosszabbítva (szaggatott vonal) ahogy X-pontban (a szaggatott vonal vége) metszi a sematikus szívábrát, ez a metszéspont felel meg a legkésőbb aktiválódó bal kamrai területnek. Ez a legkésőbb aktiválódó bal kamrai terület hozzávetőlegesen a 6-os szegmentumnak (bazális antero-laterális) felel meg, mert ha összevetjük a térbeli eredő ST vektor által a szemtikus szívábrán kimetszett pont lokalizációját a bazális antero-laterális szegmentum lokalizációjával az Amerikai Echokardiographiás Társaság (ASE) 17 szegmentumos modelljén, amelyet az ábra bal alsó részén látható sematikus ábra mutat (lásd a sematikus szívábrát metsző 1-es síkot), akkor ezek lokalizációja közel megegyeznek. Tehát ennél a betegnél elektrokardiographiás és echokardiographiás módszerrel meghatározott bal kamrai területek egymással teljesen megegyeznek. RV=right ventricle (jobb kamra).

Amikor az LBBB- és az NICD csoportokat ≥ 150 ms QRS szélességű és < 150 ms QRS szélességű alcsoportokra osztottuk, a legkésőbb aktiválódó bal kamrai területek a ≥ 150 ms alcsoportban majdnem kizárólag az antero-laterális, (anterior) és infero-laterális területeken voltak, míg a < 150 ms alcsoportban részben az előbb említett területeken voltak, részben máshol, olykor ezektől távoli területeken (8. ábra) (42).



8. ábra A vizsgált betegek betegcsoport szerinti, echokardiographiával meghatározott legkésőbb aktiválódó bal kamrai területeinek ábrázolása (42)

Echokardiographiával meghatároztuk a legkésőbb aktiválódó bal kamrai területet és ábráztuk egy 16 szegmensből álló bull's eye plot-on az NICD- (bal oldali bull's eye plot) és az LBBB csoportokban (jobb oldali bull's eye plot), felosztva QRS időtartam alapján két részre: ≥ 150 ms QRS időtartamú (vörös pontok) betegek, és < 150 ms QRS időtartamú (kék pontok) betegek. A pontok feletti számok az adott beteget jelzik, egy beteg esetében egynél több valószínű legkésőbb aktiválódó bal kamrai terület is lehetséges. Septális szegmentumok: 2, 3, 8, 9, 14; laterális szegmentumok: 5, 6, 11, 12, 16.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1 Új EKG disszinkrónia kritériumok alkalmazása a CRT-re történő beteg kiválasztás javítására vizsgálat

5.1.1 A vizsgálat fő eredményei

Igazoltuk, hogy az új intraventrikuláris és interventrikuláris disszinkrónia EKG kritériumok együttes alkalmazása a hagyományos kritériumokkal (intra+interDC+TC) 6 hónapos követés után jobban megjósolta a CRT-re adott választ, mint a csak hagyományos kritériumok (TC) alkalmazása a CRT-re TC-ok alapján kiválasztott betegekben, ami az NICD alcsoportban elért jobb teszt pontosság következménye volt. Az LBBB alcsoportban, ami jól reagál CRT-re, az intra+interDC+TC nem jelezte előre jobban a CRT-re adott választ, mint a csak TC-ok alkalmazása.

Vizsgálatunk leglényegesebb új eredménye az új EKG disszinkrónia kritériumok nagy klinikai értéke azoknak a 130-149 ms QRS szélességű, NICD morfológiájú betegeknek a CRT-re történő kiválasztásában, akiknél a CRT hatékony lehet, mert a jelenlegi ajánlások szerint a CRT indikációja ebben a betegcsoportban kérdéses. Vizsgálatunk igazolta, hogy az NICD alcsoportban az intra+interDC+TC-okkal felállított végső ED-diagnózis specificitása és PPV-je is 100% volt. Tehát minden NICD morfológiájú beteg, akinél az intra+interDC+TC alkalmazásával ED-diagnózist állítottunk fel, a CRT után 6 hónappal klinikai non-respondernek bizonyult. Másrészt, ha az NICD morfológiájú betegekben az intra+interDC+TC-ok alkalmazásával ED+ végső diagnózist állítottunk fel, akkor az ED+ diagnózis PPV-e 80,6% volt, ami azt jelenti, hogy a várható non-responder arány ezekben a betegekben <20%, ami azonos az LBBB morfológiájú betegek várható non-responder arányával. Tehát az új EKG disszinkrónia kritériumokkal várható respondernek diagnosztizált NICD morfológiájú betegek esélye, hogy klinikai non-respondernek lesznek, megegyezik a CRT-re jól reagáló LBBB morfológiájú betegek várható non-responder arányával. Amennyiben eredményeinket a jövőben prospektív, multicentrikus, nagyobb számú beteget bevonó vizsgálatokban független vizsgálók megerősítik, akkor az új EKG disszinkrónia kritériumokat alkalmazhatjuk annak eldöntésére, hogy a 130-149 ms QRS szélességű és NICD morfológiájú betegek közül ki részesüljön CRT-ban (28).

5.1.2 Az eredményeket támogató irodalmi adatok

Az új LV intraventriculáris EKG kritériumot 2010-ben fejlesztettük ki. Egy nemrég közölt tanulmányban (54) a laterális EKG elvezetésekben a késői ID kezdet jó előrejelzője volt a CRT utáni bal kamrai reverz remodelling-nek.

A vizsgálatban az LBBB és NICD morfológiájú betegekben többváltozós logisztikus regressziós analízis elvégzését követően a CRT előtti hosszabb ID az I-es és aVL elvezetésekben, az I-es elvezetésben mért megnyúlt ID/QRS szélesség arány és az I-es elvezetésben megnyúlt ID és V1ID különbsége bizonyultak a CRT-re adott válasz prediktorainak.

Ploux és munkatársai (55) LBBB és NICD morfológiájú betegeket vizsgáltak, akiket a mi vizsgálatunkban alkalmazott kritériumokkal teljesen megegyező kritériumok alapján választottak ki CRT-re, és a mieinkhez nagyon hasonló eredményeket közöltek. Vizsgálatukban EKG imaging technikát alkalmaztak, amely kombinálja a testfelszíni EKG térképezést (~250 elektródát tartalmazó mellény alkalmazásával), az elektródák helyzetét a szív-testfelszín geometriájához képest jelző kontrasztanyag adása nélküli mellkasi CT-t, és egy az úgynevezett inverz problémát megoldó, a regisztrált testfelszíni elektrogrammokról az epikardiális elektrogrammokat számítással meghatározó speciális szoftvert. Így egy epikardiális aktivációs térképet készít a berendezés, ezáltal az EKG imaging egy nagy feloldó képességű, non-invazív epikardiális elektrofiziológiai vizsgálatnak felel meg. A két betegcsoportban a teljes jobb kamrai aktivációs idő (RVTAT) hasonló volt, de a teljes bal kamrai aktivációs idő (LVTAT) és a ventrikuláris elektromos szétkapcsolódási idő (ventricular electric uncoupling=VEU), ami az átlagos LVTAT és RVTAT értékek különbségének felelt meg, hosszabb volt az LBBB csoportban. A VEU mind az interventrikuláris mind az LV intraventriculáris disszinkronia jelzője, mert értéke megnő akkor is, ha a LV aktiváció kezdete késik a RV aktiváció kezdetéhez képest, amely késést döntően a transseptális aktivációs idő határozza meg, és LV intraventriculáris aktiváció késés esetén is. A VEU>50 ms-os cut-off értéke jobban megjósolta a CRT-re adott választ, mint a QRS szélesség, 90%-os szenzitivitással, 82%-os specificitással, 90%-os PPV-vel és 82%-os NPV-vel, függetlenül attól, hogy LBBB morfológia jelen volt-e vagy sem. A mi eredményeinkkel egyezően az EKG imaging alkalmazása nem javította a CRT-re adott klinikai válasz

előrejelzését az LBBB csoportban, de az NICD csoportban 3/5 (60%) betegben megjósolta a klinikai választ és 9/9 (100%) betegben pedig megjósolta a klinikai non-responderséget. Tehát vizsgálatukban az NICD morfológiájú betegek profitáltak a VEU meghatározásából.

Gold és munkatársai (56,57) a CRT vizsgálat során alkalmazott LV stimulációs hely LV elektrogramjának első nagy csúcsa és a felszíni EKG QRS-ének kezdete közötti időtartamot (QLV) mérték. A hosszabb QLV idő jobb CRT-re adott válasszal járt, az eredmények QRS szélességre és LBBB-re történő illesztése után is, és a $QLV > 95$ ms-os cut-off érték a kedvező CRT-re adott válasz előrejelzőjének bizonyult.

A PEGASUS vizsgálatban (57), amelyben 1342 CRT-D implantáción átesett beteget vizsgáltak, a nem stimulált RV-LV időtartam sinus ritmusban, ami az interventrikuláris késést jellemzi, a kemény klinikai végpontokkal meghatározott CRT-re adott klinikai válasz erős, független előrejelzőjének bizonyult.

A SMART-AV vizsgálat (17) keretein belül 419 fő részesült CRT-D kezelésben, a vizsgálatban QLV és RV-LV időtartam meghatározást végeztek és a bal kamrai végszisztolés volumen (LVESV) $> 15\%$ -os csökkenést tekintették a CRT-re adott kedvező válasznak.

A betegek között 74%-ban LBBB morfológia, 13,1%-ban RBBB morfológia, 12,9%-ban NICD morfológia igazolódott. Egy sokváltozós modellben nem a QLV időtartam, hanem az RV-LV időtartam maradt a CRT-re adott válasz meghatározója az összes betegben és a különböző QRS morfológiájú alcsoportokban is. Ebben a vizsgálatban az $RV-LV \geq 70$ ms esetén észleltek CRT-re kedvező választ, míg $RV-LV: 45-65$ ms esetén a két paraméter együttes használatával tapasztaltak kedvezőbb választ.

A QR_{max} index [a végtagi elvezetésekben a QRS kezdetétől az R-hullám végéig (az R-hullám leszálló szárának az isoelektromos alapvonallal történő metszéspontjáig) terjedő időtartam] (58,59) egy másik vizsgálatban (59) 178 CRT-n átesett non-LBBB (NICD vagy RBBB) morfológiájú HF-ben szenvedő betegben az LV intraD (QLV időtartam)

QRS szélességtől független jó markerének bizonyult. A QR_{max} index a QRS szélességnél jobban korrelált a QLV időtartammal, és a QRS szélességnél jobb előrejelzője volt a CRT-re adott válasznak. A QR_{max} index >120 ms-os cut-off értéke az RBBB csoportban 86,6%-os PPV-vel, az NICD csoportban 81,4%-os PPV-vel jelezte előre a CRT-re adott választ (javította a primer klinikai végpontot, ami az első HF hospitalizációig eltelt idő volt, és az összetett a másodlagos klinikai végpontot, ami az összhalálózásból vagy HF hospitalizációból vagy LV keringéstámogató eszköz beültetéséből állt).

Plesinger és munkatársai (60) a MADIT-CRT vizsgálat CRT-D vizsgálati ágán a kamrai elektromos késést (VED) határozták meg. A VED a laterális (V5,V6) és septális (V1,V2) mellkasi elvezetések maximális QRS amplitúdói közötti maximális időtartamot jelenti, amelyet a CRT előtt készített digitális felszíni EKG-ból végzett magas frekvenciájú QRS térképek készítésével határoztak meg 12 elvezetéses Holter készülék segítségével. 676 LBBB, 113 RBBB és 160 NICD morfológiájú beteget vizsgáltak. VED quartiliseket vizsgáltak LBBB morfológiájú betegekben, az első quartilis (Q1) értéke 31,2 ms volt. Az első quartilisben levő VED értékek ($<31,2$ ms) kisebb elektromos disszinkronia jelenlétére utaltak. Kimutatták, hogy a MADIT-CRT vizsgálat alacsony VED értékű ($<31,2$ ms) LBBB morfológiájú betegeinél nagyobb a kockázata a vizsgálat kombinált végpontja (HF vagy összhalálózás) kialakulásának, mint a magasabb VED értékű ($\geq 31,2$ ms) betegeknél. A VED a CRT-re adott válasz erősebb előrejelzője volt ezekben az LBBB morfológiájú betegekben, mint a QRS szélesség, de a VED és QRS szélesség kombinált alkalmazása volt a CRT-re adott válasz legjobb előrejelzője. Vizsgálatuk eredményei megerősítik a mi interventrikuláris EKG kritériumunk klinikai hasznosságát, amelyet a V5ID és V1ID különbségének abszolút értékéből számolunk ki (ami gyakorlatilag a VED-del megegyezik). A VED a CRT-re adott válasz független előrejelzőjének bizonyult, és nem állt kölcsönhatásban a CRT-ra adott válasz egyéb klinikai markereivel, mint az életkor, ischaemia, LVEF, LV végdiasztolés volumen (LVEDV), LVESV. Az alacsony ($<31,2$ ms) VED értékű betegek rosszabb CRT-re adott válaszra utaló kisebb mértékű LVEDV, LVESV és bal pitvari volumen csökkenést, LVEF növekedést és LV disszinkronia csökkenést mutattak az echokardiographia során, és gyakoribb VT/VF előfordulást, mint a magasabb ($\geq 31,2$ ms) VED értékű betegek. Az RBBB és NICD alcsoportokban az LBBB alcsoportéval

ellentétes eredményeket találtak, ezekben az alcsoportokban az alacsonyabb abszolút VED értékű betegekben a kombinált végpontok rizikója alacsonyabb volt, mint a magasabb VED értékű betegekben. Két független vizsgálatban közvetlenül is megerősítették az új EKG disszinkronia kritériumaink diagnosztikus értékét. Bonomini és munkatársai (61,62) meghatározták az alap EKG QRS komplexusainak és a nem szelektív His-köteg ingerléssel normalizált QRS komplexusoknak a térbeli varianciáját különböző EKG elvezetés párokban, abból a célból, hogy megbecsüljék a kamrai disszinkronia mértékét. Azt találták, hogy a mi LV intraventriculáris disszinkronia kritériumunk hasonlóan jól ($AUC=0,81$) tudta jelezni az intraventriculáris disszinkroniát, mint az általuk alkalmazott II-V6 EKG-elvezetés pár, ami az ő vizsgálatukban a legjobban jellemezte a depolarizáció térbeli varianciáját. Ez nem meglepő eredmény, mert a II és V6 elvezetések, valamint az LV intraventriculáris disszinkronia meghatározására általunk használt aVF és aVL elvezetések elhelyezkedése eléggé hasonló, mindkét esetben az egyik elvezetés inferior, a másik elvezetés laterális lokalizációjú. A másik vizsgálatban a szerzők a MADIT-CRT vizsgálat 269 CRT-D beültetésén átesett (58) non-LBBB morfológiájú (157 NICD és 112 RBBB morfológiájú) betegén vizsgálták a két új EKG disszinkronia kritériumunk hasznosságát. Az átlagos 5,6 éves utánkövetés során intraD jelenléte mellett a kombinált HF/halálozás végpont rizikója ($HR=0,80$, $p=0,276$) hasonló volt, mint intraD hiányában, de a halálozás kockázata ($HR=0,53$, $p=0,031$) alacsonyabb volt intraD jelenléte, mint intraD hiánya esetén. InterD jelenléte vagy hiánya esetén a HF/halálozás ($HR=1,1$, $p=0,657$) és a halálozás ($HR=1,27$, $p=0,447$) kockázata hasonló volt. A szélesebb QRS-ű ($QRSd \geq 150$ ms) alcsoportban intraD jelenléte esetén mind a HF/halálozás kombinált végpont ($HR=0,41$, $p=0,043$), mind a halálozás végpont ($HR=0,36$, $p=0,039$) rizikója alacsonyabb volt, mint intraD hiánya esetén. InterD jelenlétében nem volt különbség a HF-ben és a halálozásban a széles QRS-ű alcsoportban.

5.1.3 3D QRS area meghatározása vektorkardiographiával

A vektorkardiographia segítségével meghatározott 3D QRS area egy másik ígéretes paraméter lehet az LV aktivációs késés megállapítására, amely jobban előrejelzi a CRT-

re adott választ, a HF miatti hospitalizációt, és a kardiális halálozást, mint a QRS időtartam és a QRS morfológia együttesen (63,64).

5.1.4 Vizsgálatunk korlátai

A vizsgálat legfontosabb korlátja, hogy egy centrumban, retrospektív módon végeztük, viszonylag kevés bevont beteggel és viszonylag rövid utánkövetési idővel. Eredményeink megerősítére további nagy esetszámú, prospektív, multicentrikus vizsgálatok szükségesek. Mivel a CRT beültetés előtti és utáni LVESV adatok csak a betegek 10%-ában, az LVEF adatok a betegek 60%-ában álltak rendelkezésre, valamint az LVEF-et különböző vizsgálók határozták meg, esetleg különböző módszerekkel, ezért ezeket az echokardiographiás paramétereket nem tudtuk a CRT-re adott válasz értékelésére felhasználni. További vizsgálatokban kell bizonyítani, hogy az új EKG disszinkronia kritériumaink képesek előrejelezni a CRT-re adott választ, ha ezt echokardiographiás LV reverz remodelling válaszként definiáljuk, vagy, hogy képesek a kemény végpontokkal, mint összhalálozás vagy az összhalálozás/HF hospitalizáció kombinált végpont, meghatározott CRT-re adott választ is megjósolni hosszabb utánkövetési idő alatt.

5.2 Új EKG kritérium a legkésőbb aktiválódó LV terület lokalizációjának becslésére vizsgálat

5.2.1 A vizsgálat fő eredményei

Vizsgálatunk alapján azt gondoljuk, hogy az NICD morfológiájú betegek relatíve gyakori CRT non-responder válaszána oka egyrészt a bennük kimutatható kisebb mértékű disszinkronia (amit kisebb QRS szélességük jelez), másrészt, hogy egy részükben a legkésőbb aktiválódó LV régió távol helyezkedik el az LBBB morfológiájú betegektől, és ezért a jelenleg alkalmazott CRT technika, amelyet az LBBB-ben jelenlévő LV intraventrális disszinkronia megszüntetésére fejlesztettek ki az LV elektróda LV infero-laterális falra történő pozicionálásával, nem hatásos náluk. A CRT-re azok a betegek adnak kedvező klinikai választ, akiknél a legkésőbb aktiválódó LV régió az LV elektróda hegyénél vagy attól nem messze, annak szomszédságában van. A

legkésőbb aktiválódó LV terület az NICD-1 alcsoportban kevésbé távol volt, az NICD-2 csoportban távol volt az LBBB csoport legkésőbb aktiválódó LV régiójától, ezért az NICD-1 alcsoportba tartozó betegek még esetleg lehetnek CRT responderek, az NICD-2 alcsoportba tartozó betegek várhatóan CRT non-responderek lesznek. Az NICD csoporton belül az NICD-2 alcsoportba tartozó betegek aránya [33/77 (43%)] kb. megfelel az NICD csoportban tapasztalható 30-40%-os non-responder aránynak (21). Mindezek alapján elképzelhető, hogy egy a jelenlegitől eltérő CRT technika, amelynek során a LV elektródát a legkésőbb aktiválódó LV régióba vagy annak közelébe helyezik, javíthatja az egyes NICD morfológiájú betegek CRT-re adott klinikai választ. Nagyon valószínűnek tűnik, hogy az NICD morfológiájú betegek a kamrai aktiváció sorrendje szempontjából heterogén csoportot alkotnak. Ezért további invazív elektroanatómiai vagy non-invazív EKG imaging mapping-gel végzett vizsgálatok szükségesek NICD morfológiájú betegekben kamrai aktivációs sorrendjük tisztázása, és esetleges jellemző kamrai aktivációs sorrendet mutató alcsoportok azonosítása céljából. Széles QRS-sel járó supraventrikuláris ritmus esetében is a kezdeti kamrai aktiváció normális, tehát septális marad, és minél szélesebb a QRS komplexus, az LALVS-nek annál távolabb kell lenni a septumtól, mivel a QRS szélességét az az időtartam határozza meg, amíg az elektromos ingerület a kamrai aktiváció kezdeti helyétől a legkésőbbi helyéig eljut. A septumtól legtávolabb eső kamrai szegmentumok az antero-laterális, (anterior) vagy infero-laterális szegmentumok. Ez a magyarázata annak, hogy a jelenlegi CRT technika, amelynek során az LV elektródákat antero-laterális vagy infero-laterális pozícióba igyekszünk helyezni, hatásos széles QRS-ű (≥ 150 ms) betegekben, és hatástalan lehet keskenyebb (< 150 ms) QRS szélességű betegekben, amely utóbbiakban az LALVS esetleg távol lehet az antero-laterális vagy infero-laterális szegmentumoktól. Az új felszíni EKG módszerünk legjobb esetben is csak az LALVS lokalizációjának durva becslésére képes. Bár echokardiographiás vizsgálataink megerősítették új felszíni EKG módszerünk alkalmasságát az LALVS közelítő meghatározására, új EKG módszerünk alkalmasságát más pontosabb térképező módszerekkel (elektroanatómiai mapping, EKG imaging) is igazolni kell. Amennyiben ez a jövőben megvalósul, új EKG módszerünk alkalmazható lesz azon NICD morfológiájú betegek kiválasztására, akiknél a jelenlegitől eltérő CRT technika szükséges a kedvező terápiás válasz eléréséhez (42).

5.2.2 A kamrai aktivációs sorrend NICD morfológiájú betegekben

Az NICD morfológiájú betegek kamrai aktivációs sorrendjéről, leszámítva néhány kis esetszámú vizsgálatot, nem nagyon vannak adataink. Egy kis betegszámú (n=15) EKG imaging technikával végzett vizsgálat (44) nagymértékben változó, heterogén kamrai aktivációs sorrendet mutatott a vizsgált betegekben, a betegcsoportra jellemző kamrai aktivációs sorrendet nem tudtak azonosítani. Az egyetlen következetesen jelenlévő eltérés a lassú vezetést jelző isochronok kisebb száma és kiterjedése volt a bal kamrában az LBBB morfológiájú betegekkel összehasonlítva, amely magyarázza az NICD morfológiájú betegek kisebb disszinkroniáját és QRS szélességét. A második 23 NICD morfológiájú beteget néző vizsgálatban (56) azt találták, hogy az aktivációs késési vektor (ADV) jobb-bal iránya hasonló volt a vizsgált különböző betegcsoportokban (NICD, keskeny QRS, LBBB), azonban az ADV nagysága NICD morfológiájú betegekben szignifikánsan nagyobb volt, mint keskeny QRS-ű betegekben, és LBBB morfológiájú betegekben szignifikánsan nagyobb volt, mint NICD morfológiájú vagy keskeny QRS morfológiájú betegekben, ami a disszinkronia mértékének jelentős különbségére utal ezekben a betegcsoportokban. Az ADV görbe alatti területe (AUC) nagyobbak bizonyult a QRS időtartaménál, és trendszerű, nagyobb specificitást is mutatott a CRT-re adott válasz előrejelzésére, mint a QRS morfológia. A harmadik vizsgálatban (65) CRT-re került 23 beteget (NICD morfológia és $QRSd \geq 120$ ms) vizsgáltak sinus coronarius 3D elektroanatómiai térképező rendszerrel. 12 betegnél (52%) igazolták bal kamra laterális fal aktivációjának késését (amit úgy definiáltak, hogy a bal kamra laterális falának maximális aktivációs ideje meghaladja a teljes QRS szélesség 75%-át), ami azt mutatja hogy az NICD-s betegek jelentős része potenciálisan CRT-re responder. A bal kamra laterális fal késői aktivációt mutató betegeknél általában a bal kamra laterális falának bazális része aktiválódik utoljára.

5.2.3 Vizsgálatunk korlátai

A vizsgált betegek kis száma és az a megfigyelés, hogy EKG módszerünk az összes EKG vonatkozásában 31/218 (14%) és az NICD morfológiájú betegek EKG-i közül 22/99 (22%) esetben nem volt alkalmazható, azért mert az ST eltérések primerek voltak, nem szekunderek, vagy azért, mert isoelektromos ST-k voltak, vizsgálatunk korlátainak tekinthetőek. Ezért a jövőben a klinikai gyakorlatban az ST vektort meghatározó EKG módszerünket együtt tervezzük alkalmazni új EKG disszinkronia kritériumainkkal (az utóbbi módszer minden betegben alkalmazható) a betegek CRT-re történő kiválasztásának javítása céljából. Vizsgálatunk egy másik fontos korlátja az, hogy az LALVS helyét úgy próbáltuk közelítőleg azonosítani, hogy az a számított térbeli eredő szekunder ST vektor hátrafelé meghosszabbításának egy sematikus szívábrával létrejött metszéspontjánál helyezkedik el, ahelyett, hogy valódi szívről készült felvételt használtunk volna erre a célra. Azonban mivel a betegcsoportra jellemző térbeli eredő szekunder ST vektort az egész betegcsoport átlagos frontális és horizontális eredő szekunder ST vektoraiból számoltuk ki, ezért egy átlagos az adott betegcsoportra jellemző szív képét kellett volna megszerkesztenünk az egyes betegek szíveinek felvételeiből a legkésőbb aktiválódó LV régió lokalizációjának becslésére, ami bonyolult feladat lett volna, és meghaladta a jelenlegi lehetőségeinket. Új EKG módszerünk LAVLS közelítő meghatározására való alkalmasságának további megerősítése szükséges az echokardiographiánál pontosabb mapping vizsgálatokkal (elektroanatómiai mapping, EKG imaging) más független vizsgálók által. Ezért eredményeink jelenleg még csak kezdeti, nem szilárd bizonyítékokon alapuló eredménynek tekinthetőek.

5.3 Eredményeink klinikai jelentősége

A CRT-re adott válasz legfőbb meghatározója a jelentős kamrai elektromos és következményes mechanikus disszinkrónia jelenléte vagy hiánya, és az, hogy az alkalmazott CRT technika képes-e ezt megszüntetni, amennyiben jelen van. A QRS morfológia és szélesség, amelyeket az ajánlások jelenleg javasolnak, a CRT-re történő betegkiválasztásra, nem tökéletes jelzői a szignifikáns elektromos kamrai disszinkrónia jelenlétének, ezért bár a jelenlegi ajánlások alapján CRT-re kiválasztott betegekben a CRT bizonyítottan hatásos kezelés, de a non-responderek aránya továbbra sem elhanyagolható: 20-40%. A non-responderek aránya leginkább a CRT-re történő jobb betegkiválasztással csökkenthető. Ez olyan EKG kritériumok kifejlesztésével érhető el, amelyek a QRS morfológiánál és szélességnél jobban jelzik a jelentős elektromos kamrai disszinkrónia jelenlétét. Ilyen új, biztató EKG kritériumok a nemzetközi szakirodalomból a vektorkardiographiás QRS area, a laterális EKG elvezetésekben az intrinsicoid deflection kezdetéig terjedő időtartam, a QR_{max} index meghatározása, a ventriculáris elektromos szétkapcsolási idő (VEU), és az aktivációs késési vektor (ADV) meghatározása EKG imaging technikával, illetve a kamrai elektromos késés (VED) meghatározása magas frekvenciájú QRS térképek készítésével, ahogy az értekezés bevezetésében és megbeszélésének előző alfejezeteiben említettem. Az általunk kifejlesztett EKG kritériumok is azt a célt szolgálják, hogy a QRS morfológiához és szélességhez képest javítsák az elektromos kamrai disszinkrónia jelenlétének kimutatását. Eredményeink alapján ezt a célt el is értük, mert az általunk kifejlesztett EKG disszinkrónia kritérium NICD morfológiájú betegekben (a CRT-re kerülő második legnagyobb betegcsoport) jobban tudta előrejelezni a CRT-re várható klinikai választ, mint a jelenleg használatos betegkiválasztási kritériumok (QRS morfológia, szélesség). Új EKG disszinkrónia kritériumaink diagnosztikus értékét két másik független szerzők által végzett vizsgálatban közvetlenül is megerősítették, amelyeket az értekezés megbeszélés 5.1.2 alfejezetében részletesen ismertettem. Ezek közül a legfontosabb eredmény az volt, hogy a MADIT-CRT vizsgálat 269 CRT-D beültetésén átesett non-LBBB morfológiájú betegénél az átlagos 5,6 éves utánkövetés során azt találták, hogy az összhalálozás az EKG kritériumunkkal kimutatott LV intraventriculáris disszinkrónia jelenléte esetén szignifikánsan alacsonyabb volt, mint

ennek hiányában (58). Tehát, amennyiben további független nagyobb betegszámon végzett vizsgálatok is igazolják új EKG diszinkronia kritériumaink diagnosztikus értékét, úgy remény van arra, hogy segítségével a CRT non-responderok száma csökkenthető lesz, főleg az NICD morfológiájú betegcsoportban, és a jelenleginél több NICD morfológiájú beteg részesül CRT kezelésben, akiknél az új EKG disszinkronia kritériumaink elektromos disszinkronia jelenlétét igazolják.

A másik új EKG kritériumunk alkalmazása, amellyel a legkésőbb aktiválódó LV régió lokalizációját lehet közelítőleg megbecsülni, amennyiben független szerzők által végzett vizsgálatok is igazolják diagnosztikus értékét, alkalmas lehet annak előrejelzésére, hogy melyik betegben lesz hatékony, illetve hatástalan a jelenlegi LBBB-ben jelenlévő kamrai disszinkronia megszüntetésére kifejlesztett CRT technika. Ezen kívül olyan betegekben, mint vizsgálatunkban az NICD-2 alcsoport, akikben a legkésőbb aktiválódó bal kamrai régió távol van az LBBB-ben található legkésőbb aktiválódó LV területtől, és ezért a jelenlegi CRT technika alkalmazása nagy valószínűséggel hatástalan lesz, segíthet új CRT technikák kifejlesztésében, amelyek során az adott betegcsoportra jellemző legkésőbb aktiválódó LV régióba vagy annak közelébe helyezik az LV elektródát.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

1. Az interventrikuláris és LV intraventriculáris disszinkrónia becslésére kifejlesztett két új EKG kritérium tradicionális kritériumokkal történő együttes alkalmazása javította a CRT-re történő beteg kiválasztást a csak tradicionális kritériumok alkalmazásához képest, főleg a CRT-re kerülő második legnagyobb betegcsoport, az NICD morfológiájú betegek esetében.

2. Ez utóbbi betegekben az elektromos disszinkrónia hiánya (ED-) diagnózis 100%-os biztonsággal előre jelezte a klinikai non-responderséget, az elektromos disszinkrónia jelenléte (ED+) diagnózis esetén viszont az NICD morfológiájú betegekben a klinikai non-responderség valószínűsége hasonlóan alacsony volt, mint LBBB morfológiájú betegekben.

3. Az új EKG disszinkrónia kritériumok, amelyek a betegágy mellett gyorsan, egyszerűen és a CRT előtt alkalmazhatóak, ugyanolyan jól meg tudták jósolni a CRT-re adott választ, mint a sokkal pontosabb, de lényegesen bonyolultabb és még mindig kísérleti stádiumban lévő, egyelőre csak néhány helyen elérhető EKG imaging technika, és a csak CRT vizsgálat során alkalmazható QLV időtartam meghatározás módszer.

4. Vizsgálataink alapján felmerült, hogy az egyes NICD morfológiájú betegek CRT-re adott kedvezőtlen válaszában háttérben egyrészt a kisebb mértékű disszinkrónia, másrészt a jelenlegi LBBB-ben jelenlévő disszinkrónia megszüntetésére kifejlesztett CRT technika hatástalansága állhat. Ennek oka az lehet, hogy legkésőbb aktiválódó LV terület sok NICD morfológiájú betegben (az NICD-2 alcsoportban) távol helyezkedik el az LBBB morfológiájú betegek legkésőbb aktiválódó LV régiójától.

5. Ha azt a megfigyelésünket, hogy egyes NICD morfológiájú betegekben az LALVS távol helyezkedik el az LBBB morfológiájú betegek LALVS-étől, más független vizsgálok is igazolják, akkor ez azt eredményezheti, hogy egyes NICD morfológiájú betegeknek a jelenlegitől különböző CRT technikát kell alkalmazni.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

A CRT a HFref hatékony eszközös kezelése, de a CRT non-responderok aránya még most is jelentős: 20-40%. Azt gondoljuk, hogy szemben a jelenlegi ajánlásokkal, a CRT-re adott válasz fő meghatározója nem a QRS morfológia és/vagy szélesség, hanem a jelentős elektromos kamrai disszinkrónia jelenléte vagy hiánya, és az alkalmazott CRT technika képessége ennek megszüntetésére. Első vizsgálatunkban az interventrikuláris és LV intraventriculáris disszinkrónia jellemzésére kifejlesztett 2 új EKG kritériumunk alkalmasságát vizsgáltuk a CRT-re történő betegkiválasztás javítására úgy, hogy CRT-n átesett betegek CRT-re adott klinikai válaszát vizsgáltuk 6 hónapos követési idő alatt. A 2 új EKG disszinkrónia kritériumot a CRT előtti EKG-n együtt alkalmazva a tradicionális kritériumokkal (a vizsgálat idején érvényben levő betegkiválasztási kritériumok) a csak tradicionális kritériumok alkalmazásához képest javította a CRT-re történő betegkiválasztást döntően az NICD EKG morfológiájú betegcsoportban, ami a CRT-re kerülő betegek második legnagyobb csoportja. Ezekben a betegekben az elektromos disszinkrónia hiánya diagnózis 100%-os pontossággal megjósolta a klinikai non-responderitást, míg elektromos disszinkrónia jelenléte diagnózis esetén NICD morfológiájú betegekben a klinikai non-responderitás valószínűsége ugyanolyan alacsony volt mint a CRT-re jól reagáló LBBB morfológiájú betegekben. Másik vizsgálatunkban egy új EKG kritériumot alkalmaztunk, amelyet a legkésőbb aktiválódó LV régió (LALVS) lokalizációjának becslésére fejlesztettünk ki. Az új EKG módszerünk alkalmazása során az LBBB és NICD morfológiájú szívelégtelen betegek 12 elvezetéses EKG-in látható szekunder ST eltérésekből egy általunk kifejlesztett szoftver segítségével meghatároztuk a 3D térbeli eredő szekunder ST vektort, amely az LALVS-től 180°-kal elfelé mutat. Kezdeti eredményeink azt valószínűsítették, hogy egyes NICD morfológiájú betegekben (NICD-2 alcsoport) a jelenlegi LBBB-ben jelenlévő disszinkrónia megszüntetésére kifejlesztett CRT technika azért nem hatékony, mert ezekben a betegekben az LALVS távol helyezkedik el az LBBB morfológiájú betegek LALVS-ének lokalizációjától, így lehetséges, hogy egyes NICD morfológiájú betegekben más CRT technika alkalmazására lesz szükség. Ezen kívül, annak alapján, hogy az LV elektróda pozíciója mennyire közel esik a beteg LALVS-éhez, módszerünk esetleg megjósolhatja, hogy az adott betegben alkalmazott CRT technika hatásos lesz-e.

8. SUMMARY

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is an evidence-based non-pharmacological therapy of heart failure with reduced ejection fraction, however, the non-response rate to CRT is still significant: 20-40%. We think that, in contrast to the current guidelines, the main determinant of response to CRT is not the QRS morphology and/or duration, but the presence or absence of significant electrical ventricular dyssynchrony and the ability of the applied CRT technique to eliminate it. In our first study we investigated the usefulness of two novel ECG criteria, devised to be the surrogate markers of interventricular and LV intraventricular dyssynchrony, in the improvement of patient selection for CRT. We analyzed the clinical response to CRT during 6 months of follow-up in patients who underwent CRT. Our 2 novel ECG dyssynchrony criteria applied on the 12-lead pre-implantation ECG together with traditional criteria (the recommended criteria for patient selection for CRT at the time of the investigation) improved patient selection for CRT compared with the application of traditional criteria alone, mostly in patients with NICD pattern, the second greatest group of CRT candidates. In these patients the absence of electrical dyssynchrony diagnosis predicted with 100% accuracy the clinical non-response to CRT and in the presence of electrical dyssynchrony diagnosis in patients with NICD pattern the likelihood of clinical non-response to CRT was as low as in patients with LBBB pattern, who respond well to CRT. In our other study we used a new ECG method devised to estimate the location of the latest activated LV site (LALVS). During the application of the new ECG method from the secondary ST vector deviations of the 12-lead ECG recorded in patients with heart failure and LBBB or NICD patterns, by using a software, we determined the 3D spatial secondary ST vector, which is directed 180° away from the LALVS. Our results suggested that the current CRT technique devised to eliminate dyssynchrony in patients with LBBB pattern is ineffective in some patients with NICD pattern (in the NICD-2 subgroup), because the LALVS in these patients is located far away from the location of the LALVS in patients with LBBB pattern. Therefore, it is conceivable that the application of a different CRT technique might be necessary in these patients. Our ECG method might be used to predict the efficacy of the current CRT technique in a certain patient, based on the position of the LV electrode compared to the patient's LALVS.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Czuriga I. (2005) Krónikus szívelégtelenség a XXI. század járványa. *Orv. Hetil.*, 146: 1075-1078.
2. Merkely B, Róka A, Tenczer J. (2006) Reszinkronizációs kezelés szívelégtelenségben. *Magyar Belorvosi Archívum.* 61: 239-247.
3. Fazekas Tamás, Merkely Béla, Papp Gyula, Tenczer József. *Klinikai szívelektrofiziológia és aritmológia.* Akadémiai Kiadó, Budapest, 2009: 31: 997-1011.
4. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, Lorell BH, Bourge RC, Jaski BE, Gottlieb SO, McGrew F, DeMets DL, White BG. (1998) A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. *Vesnarinone Trial Investigators. N. Engl. J. Med.* 339: 1810-1816.
5. Befeler B, Berkovits BV, Aranda JM, Sung RJ, Moleiro F, Castellanos A. (1979) Programmed simultaneous biventricular stimulation in man, with special reference to its use in the evaluation of intraventricular reentry. *Eur. J. Cardiol.* 9: 369-378.
6. Mower M. (1990) Method and apparatus for treating hemodynamic dysfunction by simultaneous pacing of both ventricles. *US Patent #4,928,688, 29 May.*
7. S Cazeau, P Ritter, S Bakdach, A Lazarus, M Limousin, L Henao, O Mundler, JC Daubert, J Mugica. (1994) Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 17: 1974–1979.
8. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, Dryden DM, Page RL, Hlatky MA, Rowe, BH. (2007) Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systemic review. *J. A. M. A.* 297: 2502-2514.

9. Szegedi Nándor, Széplaki Gábor, Kovács Attila, Nagy Klaudia Vivien, Németh Tamás, Kuttyifa Valentina, Molnár Levente, Osztheimer István, Zima Endre, Szilágyi Szabolcs, Emin Evren Özcan, Gellér László, Merkely Béla. (2015) Reszinkronizációs terápia-Primer implantáció és upgrade. *Cardiologia Hungarica*. 45: 13–19.
10. Amir Farjam Fazelifar, Fateme Jorfi, Majid Haghjoo. (2018) Electrocardiographic patterns in biventricular pacing delivered by second-generation cardiac resynchronization devices. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*.18: 13-19.
11. Gilliam FR, Kaplan AJ, Black J, Chase KJ, Mullin CM. (2007) Changes heart rate variability, quality of life, and activity in cardiac resynchronization therapy patients: results of the HF-HRV registry. *Pacing Clin. Electrophysiol*. 30: 56-64.
12. Michael Glikson, Jens Cosedis Nielsen, Mads Brix Kronborg, Yoav Michowitz, Angelo Auricchio, Israel Moshe Barbash, José A Barrabés, Giuseppe Boriani, Frieder Braunschweig, Michele Brignole, Haran Burri, Andrew JS Coats, Jean-Claude Deharo, Victoria Delgado, Gerhard-Paul Diller, Carsten W Israel, Andre Keren, Reinoud E Knops, Dipak Kotecha, Christophe Leclercq, Béla Merkely, Christoph Starck, Ingela Thylén, José Maria Tolosana. (2021) 2021 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 42: 3427-3520.
13. Wojciech Zareba, Helmut Klein, Iwona Cygankiewicz, W Jackson Hall, Scott McNitt, Mary Brown, David Cannom, James P Daubert, Michael Eldar, Michael R Gold, Jeffrey J Goldberger, Ilan Goldenberg, Edgar Lichstein, Heinz Pitschner, Mayer Rashtian, Scott Solomon, Sami Viskin, Paul Wang, Arthur J Moss. (2011) Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 123: 1061-1072.
14. JD Zagrodzky, K Ramaswamy, RL Page, JA Joglar, CJ Sheehan, ML Smith, MH Hamdan. (2001) Biventricular pacing decreases the inducibility of ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 87: 1208–1210.

15. Anthony SL Tang, George A Wells, Mario Talajic, Malcolm O Arnold, Robert Sheldon, Stuart Connolly, Stefan H Hohnloser, Graham Nichol, David H Birnie, John L Sapp, Raymond Yee, Jeffrey S Healey, Jean L (2010) Rouleau for the Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT) Investigators. Cardiac resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med.* 363: 2385-2395.
16. Renaud Gervais, Christophe Leclercq, Aparna Shankar, Sandra Jacobs, Hans Eiskjaer, Arne Johannessen, Nick Freemantle, John GF Cleland, Luigi Tavazzi, Claude Daubert. (2009) CARE-HF investigators on behalf of the CARE-HF investigators. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Failure.* 11: 699-670.
17. Kenneth A Ellenbogen, Michael R. Gold, Timothy E. Meyer, Ignacio Fernandez Lozano, Suneet Mittal, Alan D Waggoner, Bernd Lemke, Jagmeet P Singh, Francis G Spinale, Jennifer E Van Eyk, Jeffrey Whitehill, Stanislav Weiner, Maninder Bedi, Joshua Rapkin, Kenneth M Stein. (2010) Primary Results From the SmartDelay Determined AV Optimization: A Comparison to Other AV Delay Methods Used in Cardiac Resynchronization Therapy (SMART-AV) Trial. *Circulation.* 122: 2660–2668.
18. Goldenberg I, Kutiyafa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. (2014) Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med.* 371: 477-478.
19. Jan Steffel, Michele Robertson, Jagmeet P Singh, William T Abraham, Jeroen J Bax, Jeffrey S Borer, Kenneth Dickstein, Ian Ford, Daniel Gras, Henry Krum, Peter Sogaard, Johannes Holzmeister, Josep Brugada, Frank Ruschitzka. (2015) The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur Heart J.* 36: 1983-1989.

20. John G Cleland, William T Abraham, Cecilia Linde, Michael R Gold, James B Young, J Claude Daubert, Lou Sherfese, George A Wells, Anthony S L Tang. (2013) An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J.* 34: 3547-3556.
21. Søren Lund Kristensen, Davide Castagno, Li Shen, Pardeep S Jhund, Kieran F Docherty, Rasmus Rørth, William T Abraham, Akshay S Desai, Kenneth Dickstein, Jean L Rouleau, Michael R Zile, Karl Swedberg, Milton Packer, Scott D Solomon, Lars Køber, John J V McMurray. (2020) Prevalence and incidence of intraventricular conduction delays and outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from PARADIGM-HF and ATMOSPHERE. *Eur J Heart Failure.* 22: 2370-2379.
22. András Vereckei, Gábor Katona, Zsuzsanna Szelényi, Gábor Szénási, Bálint Kozman, István Karádi. (2016) The role of electrocardiography in the elaboration of a new paradigm in cardiac resynchronization therapy for patients with nonspecific intraventricular conduction disturbance. *J Geriatr Cardiol.* 13: 118-125.
23. Hideyuki Hara, Olusegun A Oyenuga, Hidekazu Tanaka, Evan C Adelstein, Toshinari Onishi, Dennis M McNamara, David Schwartzman, Samir Saba, John Gorcsan 3rd. (2012) The relationship of QRS morphology and mechanical dyssynchrony to long-term outcome following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 33: 2680-2691.
24. Josef J Marek, Samir Saba, Tetsuuri Onishi, Keiko Ryo, David Schwartzman, Evan C Adelstein, John Gorcsan 3rd. (2014) Usefulness of echocardiographically guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy in patients with intermediate QRS width and non-left bundle branch block morphology. *Am J Cardiol.* 113: 107-116.

25. Samir Saba, Josef Marek, David Schwartzman, Sandeep Jain, Evan Adelstein, Pamela White, Olusegun A Oyenuga, Tetsuuri Onishi, Prem Soman, John Gorcsan 3rd. (2013) Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy. Results of the speckle tracking assisted resynchronization therapy for electrode region trial. *Circ Heart Fail.* 6: 427-434.
26. Fakhar Z Khan, Mumohan S Virdee, Christopher R Palmer, Peter J Pugh, Denis O'Halloran, Maros Elisk, Philip A Read, David Begley, Simon P Fynn, David P Dutka. (2012) Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 59: 1509-1518.
27. Michael R Gold, Christophe Thébault, Cecilia Linde, William T Abraham, Bart Gerritse, Stefano Ghio, Martin St John Sutton, Jean-Claude Daubert. (2012) Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure. Results from the resynchronization reverses remodeling in systolic left ventricular dysfunction (REVERSE) study. *Circulation.* 126: 822-829.
28. András Vereckei, Zsuzsanna Szelényi, Valentina Kutyifa, Endre Zima, Gábor Szénási, Melinda Kiss, Gábor Katona, István Karádi, Béla Merkely. (2018) Novel electrocardiographic dyssynchrony criteria improve patient selection for cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 20: 97-103.
29. Gábor Katona, András Vereckei. Novel electrocardiographic dyssynchrony criteria that may improve patient selection for cardiac resynchronization therapy. (2022) *Journal of Geriatric Cardiology.* 19: 31-43.
30. Chandra R, Zolty R, Palma E. (2010) A left hemiblock improves cardiac resynchronization therapy outcomes in patients with a right bundle branch block. *Clin. Cardiol.* 33: 89-93.
31. Gianni Pastore, Giovanni Morani, Massimiliano Maines, Lina Marcantoni, Bruna Bolzan, Francesco Zanon, Franco Noventa, Giorgio Corbucci, Enrico Baracca, Claudio Picariello, Daniela Lanza, Marco Zuin, Loris Roncon, S Serge Barold. (2018) Patients with right bundle branch block and concomitant delayed left ventricular activation respond to cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 20: e171-e178.

32. Philip L Mar, Subodh R Devabhaktuni, Gopi Dandamudi. (2019) His Bundle Pacing in Heart Failure-Concept and Current Data Current Heart Failure Reports. 16: 47-56.
33. Bengt Herweg, Allan Welter-Frost, Pugazhendhi Vijayaraman. (2021) The evolution of cardiac resynchronization therapy and an introduction to conduction system pacing: a conceptual review. Europace. 23: 496–510.
34. Sharma PS, Vijayaraman P, Ellenbogen KA. (2020) Permanent His bundle pacing: shaping the future of physiological ventricular pacing. Nat. Rev. Cardiol. 17: 22–36.
35. Shunmuga Sundaram Ponnusamy, Vanita Arora, Narayanan Namboodir, Vivek Kumar, Aditya Kapoor, Pugazhendhi Vijayaraman. (2020) Left bundle branch pacing: A comprehensive review. Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 31: 2462-2473.
36. Xiaofei Li, Hui Li, Wentao Ma, Xiaohui Ning, Erpeng Liang, Kunjing Pang, Yan Yao, Wei Hua, Shu Zhang, Xiaohan Fan. (2019) Permanent left bundle branch area pacing for atrioventricular block: Feasibility, safety, and acute effect. Heart Rhythm. 16: 1766-1773.
37. Weijian Huang, Shengjie Wu, Pugazhendhi Vijayaraman, Lan Su, Xueying Chen, Bingni Cai, Jianguang Zou, Rongfang Lan, Guosheng Fu, Guangyun Mao, Kenneth A Ellenbogen, Zachary I Whinnett, Roderick Tung. (2020) Cardiac resynchronization therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy utilizing left bundle branch pacing. JACC Clin Electrophysiol. 6: 859-862.
38. Jun Meng Zhang, Zefeng Wang, Liting Cheng, Linna Zu, Zhuo Liang, Fei Hang, Xinlu Wang, Xiaoyan Li, Ruijuan Su, Jie Du, Yongquan Wu. (2019) Immediate clinical outcomes of left bundle branch area pacing vs conventional right ventricular pacing. Clin Cardiol. 42: 768-773.
39. Panagiota Anna Chousou, Peter J Pugh. (2018) How to deliver optimal cardiac resynchronisation therapy. Heart. 104: 1300–1307.

40. Bordachar P, Alonso C, Anselme F, Boveda S, Defaye P, Garrigue S, Gras D, Klug D, Piot O, Sadoul N, Leclercq C. (2010) Addition of a second LV pacing site in CRT nonresponders rationale and design of the multicenter randomized V (3) trial. *J Card Fail.* 16: 709–713.
41. Pappone C, Calovic Z, Vicedomini G, Cuko A, McSpadden LC, Ryu K, Jordan CD, Romano E, Baldi M, Saviano M, Pappone C, Vitale R, Catalano C, Ciaccio C, Giannelli L, Ionescu B, Petretta A, Fragakis N, Fundaliotis A, Tavazzi L, Santinelli S. (2015) Improving cardiac resynchronization therapy response with multipoint left ventricular pacing: Twelve-month follow-up study. *Heart Rhythm.* 12: 1250–1258.
42. Gábor Katona, Zsuzsanna Szélényi, Gábor Szénási, Bálint Kozman, Zsolt Rekvényi, Luca Kópházi, Zsolt Dobos, Szilvia Vereckei, András Vereckei. (2021) A different cardiac resynchronization therapy technique might be needed in some patients with nonspecific intraventricular conduction disturbance pattern. *Journal of Geriatric Cardiology.* 18: 975-985.
43. Packer M. (2001) Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure. *J Card Fail.* 7: 176-182.
44. Ploux S, Lumens J, Whinnett Z, Montaudon M, Strom M, Ramanathan C, Derval N, Zemmoura A, Denis A, De Guillebon M, Shah A, Hocini M, Jais P, Ritter P, Haissaguerre M, Wilkoff BL, Bordachar P. (2013) Noninvasive electrocardiographic mapping to improve patient selection for cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 61: 2435-2443.
45. Cazeau SJ, Daubert JC, Tavazzi L, Frohlig G, Paul V. (2008) Responders to cardiac resynchronization therapy with narrow or intermediate QRS complexes identified by simple echocardiographic indices of dyssynchrony: the DESIRE study. *Eur J Heart Fail.* 10: 273-280.
46. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert JC. (2008) Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure

patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol.* 52: 1834-1843.

47. Marriott HJL. Genesis of the precordial pattern. In: Marriott HJL. *Practical Electrocardiography* 7th Ed. Williams and Wilkins Baltimore/London. 1983: 42-50.

48. Friedman HH. The normal electrocardiogram. In: Friedman HH. *Diagnostic electrocardiography and vectorcardiography* 2nd Ed. McGraw-Hill Book Company 1977: 36-107.

49. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes L. (2009) AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Part III: Intraventricular conduction disturbances. *Circulation.* 119: e235-e240.

50. Strauss DG, Selvester R, Wagner GS. (2011) Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 107: 927-934.

51. Mirvis DM, Goldberger AL. Electrocardiography. In Braunwald's *Heart Disease*, 7th Edition; Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, Eds.; Elsevier Saunders: Amsterdam, the Netherlands, 2005: 107–148.

52. Kühl HP. Left ventricular function. In: Buck T, Franke A, Monaghan MJ, eds. *Three-dimensional echocardiography*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 2011: 55-72.

53. Roberto M Lang, Michelle Bierig, Richard B Devereux, Frank A Flachskampf, Elyse Foster, Patricia A Pellikka, Michael H Picard, Mary J Roman, James Seward, Jack S Shanewise, Scott D Solomon, Kirk T Spencer, Martin St John Sutton, William J Stewart. (2005) Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 18: 1440-1463.

54. Freddy Del-Carpio Munoz, Brian D Powell, Yong-Mei Cha, Heather J Wiste, Margaret M Redfield, Paul A Friedman, Samuel J Asirvatham. (2013) Delayed

intrinsicoid deflection onset in surface ECG lateral leads predicts left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 10: 979-987.

55. Sylvain Ploux, Joost Lumens, Zachary Whinnett, Michel Montaudon, Maria Strom, Charum Ramanathan, Nicolas Derval, Adlane Zemmoura, Arnaud Denis, Maxime De Guillebon, Ashok Shah, Méléze Hocini, Pierre Jaïs, Philippe Ritter, Michel Haïssaguerre, Bruce L Wilkoff, Pierre Bordachar. (2013) Noninvasive electrocardiographic mapping to improve patient selection for cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 61: 2435-2443.

56. Marc Strik, Sylvain Ploux, Peter R Huntjens, Uyên Châu Nguyễn, Antonio Frontera, Romain Eschalier, Remi Dubois, Philippe Ritter, Nicholas Klotz, Kevin Vernoooy, Michel Haïssaguerre, Harry J G M Crijns, Frits W Prinzen, Pierre Bordachar. (2018) Response to cardiac resynchronization therapy is determined by intrinsic electrical substrate rather than by its modification. *Int J Cardiol*. 270: 143–148.

57. Michael R Gold, Yinghong Yu, Nicholas Wold, John D Day. (2017) The role of interventricular conduction delay to predict clinical response with cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 14: 1748-1755.

58. Daimee U, Vereckei A, Xia J, McNitt S, Polonsky S, Couderc J-P Y, Zareba W, Kutuyifa V. (2020) Novel electrocardiography dyssynchrony criteria predict outcomes in nonleft bundle branch block patients with cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm Supplement*. 17: S312-S313.

59. Gianni Pastore, Massimiliano Maines, Lina Marcantoni, Daniela Lanza, Francesco Zanon, Franco Noventa, Giorgio Corbucci, Gianluca Rigatelli, Enrico Baracca, Marco Zuin, Claudio Picariello, Mauro Carraro, Luca Conte, Loris Roncon, S Serge Barold. (2020) The QR-max index, a novel electrocardiographic index for the determination of left ventricular conduction delay and selection of cardiac resynchronization in patients with non-left bundle branch block. *J Interv Card Electrophysiol*. 58: 147-156.

60. Filip Plesinger, Pavel Jurak, Josef Halamek, Petr Nejedly, Pavel Leinveber, Ivo Viscor, Vlastimil Vondra, Scott McNitt, Bronislava Polonsky, Arthur J Moss, Wojciech Zareba, Jean-Philippe Couderc. (2018) Venetricular electrical delay measured from body surface ECGs is associated with cardiac resynchronization therapy response in left bundle branch block patients from the MADIT-CRT trial (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation-Cardiac Resynchronization Therapy). *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 11: e005719.
61. Maria Paula Bonomini, Daniel Felipe Ortega, Julio César Spinelli, Luis Dante Barja. (2019) Depolarization spatial variance as a cardiac dyssynchrony descriptor. *Biomedical Signal Processing and Control.* 49: 340-345.
62. Maria P Bonomini, Daniel F Ortega, Luis D Barja, Emilio Logarzo, Nicolás Mangani, Analía Paolucci. (2018) ECG parameters to predict left ventricular electrical delay. *J Electrocardiol.* 51: 844-850.
63. Antonius MW van Stipdonk, Iris Ter Horst, Marielle Kloosterman, Elien B Engels, Michiel Rienstra, Harry JGM Crijns, Marc A Vos, Isabelle C van Gelder, Frits W Prinzen, Mathias Meine, Alexander H Maass, Kevin Vernooy. (2018) QRS Area Is a Strong Determinant of Outcome in Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 11: e006497.
64. Osita Okafor, Abbasin Zegard, Peter van Dam, Berthold Stegemann, Tian Qiu, Howard Marshall, Francisco Leyva. (2019) Changes in QRS Area and QRS Duration After Cardiac Resynchronization Therapy Predict Cardiac Mortality, Heart Failure Hospitalizations, and Ventricular Arrhythmias. *J Am Heart Assoc.* 8: e013539.
65. AMW van Stipdonk, M Mafi Rad, JGLM Luermans, HJ Crijns, FW Prinzen, K Vernooy. (2016) Identifying delayed left ventricular activation in patients with non-specific intraventricular conduction delay using coronary venous electroanatomical mapping. *Neth Heart J.* 24: 58-65.

10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

10.1 A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. **Gábor Katona**, Zsuzsanna Szelényi, Gábor, Szénási, Bálint Kozman Zsolt Rekvényi, Luca Kópházi, Zsolt Dobos, Szilvia Vereckei, András Vereckei. (2021) A different cardiac resynchronization therapy technique might be needed in some patients with nonspecific intraventricular conduction disturbance pattern. *Journal of Geriatric Cardiology*. 18: 975-985.

IF: 3,327

2. **Gábor Katona**, András Vereckei. Novel electrocardiographic dyssynchrony criteria that may improve patient selection for cardiac resynchronization therapy. (2022) *Journal of Geriatric Cardiology*. 19: 31-43.

IF: 3,327

3. Vereckei A, Szelenyi Z, Kutyifa V, Zima E, Szenasi G, Kiss M, **Katona G**, Karadi I, Merkely B. (2018) Novel electrocardiographic dyssynchrony criteria improve patient selection for cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 20: 97-103.

IF: 5,047

4. Vereckei A, **Katona G**, Szelenyi Z, Szenasi G, Kozman B, Karadi I. (2016) The role of electrocardiography in the elaboration of a new paradigm in cardiac resynchronization therapy for patients with nonspecific intraventricular conduction disturbance. *Journal of Geriatric Cardiology*. 13: 118-125.

IF: 1,806

10.2 A disszertációtól független közlemények

1. Vereckei Andras, Simon Andras, Szenasi Gabor, **Katona Gabor**, Hanko Laszlo, Krix Monika, Szoke Vince Bertalan, Botos Viktoria Baracsi, Jarai Zoltan, Masszi Tamas. (2020) Usefulness of a Novel Electrocardiographic Score to Estimate the Pre-Test Probability of Acute Pulmonary Embolism. American Journal of Cardiology. 130: 143-151.

IF: 2,778

2. Szelényi Zsuzsanna, Duray Gábor, **Katona Gábor**, Fritúz Gábor, Szegő Eszter, Kovács Enikő, Szénási Gábor, Vereckei András. (2013) Comparison of the “Real life” Diagnostic Value of Two Recently Published Electrocardiogram Methods for the Differential Diagnosis of Wide QRS Complex Tachycardias. Academic Emergency Medicine. 20: 1121-1130.

IF: 2,198

3. Eva Kis, Orsolya Cseprekál, Zsófia Horváth, Gábor Katona, Bertalan C Fekete, Erzsébet Hrapka, András Szabó, Attila J Szabó, Andrea Fekete, György S Reusz. (2008) Pulse wave velocity in end-stage renal disease: Influence of age and body dimensions. Pediatric Research. 63: 95-98.

IF: 2,604

10.3 A disszertációhoz kapcsolódó közlemények összesített impakt faktora: 13,507

10.4 Az összes közlemény összesített impakt faktora: 21,087

10.5 Hirsch-index: 3

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni a kutatómunkámhoz nyújtott sok segítséget és az eredményes kutatás lehetőségének megteremtését:

Dr. Vereckei Andrásnak, témavezetőmnek, éveken át tartó segítségével, szakmai irányításáért,

Prof. Dr. Merkely Bélának,

Prof. Dr. Masszi Tamásnak,

Prof. Dr. Karádi Istvánnak,

Prof. Dr. Zima Endrének,

Dr. Kutyifa Valentinának,

Dr. Szelényi Zsuzsannának,

Dr. Szénási Gábornak,

Dr. Kozman Bálintnak,

Dr. Kópházi Lucának,

Dr. Rekvényi Zsoltnak,

Dr. Dobos Zsoltnak,

Vereckei Szilviának,

Sági Ildikónak,

Kocsi Juditnak,

Olti Évának,

Vadja Alexandrának,

továbbá szeretnék köszönetet mondani családomnak folyamatos támogatásukért.