

**AZ EKG-INTERVALLUMOK ABSZOLÚT ÜTÉSRŐL ÜTÉSRE
TÖRTÉNŐ VARIABILITÁSI ÉS INSTABILITÁSI PARAMÉTEREI
ELŐREJELZIK AZ ISZKÉMIA ÁLTAL KIVÁLTOTT
KAMRAFIBRILLÁCIÓT**

Ph.D. disszertáció tézisei

Dr. Sarusi Annamária

Témavezető: Dr. Farkas András, Ph.D.

Multidiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola

Belgyógyászati Klinika & Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Szegedi Tudományegyetem

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar



Magyarország, Szeged

2024

PUBLIKÁLT KÖZLEMÉNYEK

Az értekezés témájához kapcsolódó közlemény

- I.) **Sarusi A**, Rárosi F, Szűcs M, Csík N, Farkas AS, Papp JG, Varró A, Forster T, Curtis MJ, Farkas A. Absolute beat-to-beat variability and instability parameters of ECG intervals: biomarkers for predicting ischaemia-induced ventricular fibrillation. *Br J Pharmacol.* 2014 Apr;171(7):1772-82.
(IF: 4.842; D1)

A folyóirat tudományterülete: Scopus – Farmakológia SJR indikátor: D1
A doktori disszertáció témájához kapcsolódó publikáció impaktfaktora: 4.842

Egyéb, a doktori ösztöndíj keretében megjelent, de a disszertációhoz nem kapcsolódó teljes terjedelmű publikációk:

- II.) Orosz S, **Sarusi A**, Csík N, Papp JG, Varró A, Farkas S, Forster T, Farkas AS, Farkas A.
Assessment of efficacy of proarrhythmia biomarkers in isolated rabbit hearts with attenuated repolarization reserve.
J Cardiovasc Pharmacol. 2014 Sep;64(3):266-76.
(IF: 2.135; Q1)
- III.) Takács H, Kui P, Farkas AS, **Sarusi A**, Forster T, Papp JG, Varró A, Curtis MJ, Shattock MJ, Farkas A.
Ventricular cycle length irregularity affects the correlation between ventricular rate and coronary flow in isolated, Langendorff perfused guinea pig hearts.
J Pharmacol Toxicol Methods. 2016 Jan-Feb;77:45-52.
(IF: 2.238; Q2)

- IV.)** Kui P, Orosz S, Takács H, **Sarusi A**, Csík N, Rárosi F, Csekő C, Varró A, Papp JG, Forster T, Farkas AS, Farkas A.
New in vitro model for proarrhythmia safety screening: IKs inhibition potentiates the QTc prolonging effect of IKr inhibitors in isolated guinea pig hearts.
J Pharmacol Toxicol Methods. 2016 Jul-Aug;80:26-34.
(IF: 2.238; Q2)
- V.)** Papp H, **Sarusi A**, Farkas AS, Takacs H, Kui P, Vincze D, Ivany E, Varro A, Papp JG, Forster T, Farkas A.
Hyperventilation assists proarrhythmia development during delayed repolarization in clofilium-treated, anaesthetized, mechanically ventilated rabbits.
J Physiol Pharmacol. 2016 Oct;67(5):731-737.
(IF: 2.883, Q1)
- VI.)** Papp H, **Sarusi A**, Farkas AS, Polyák, Papp JGy, Varró A, Farkas A.
New proarrhythmia model based on reduced repolarization reserve in isolated guinea pig hearts.
Cardiologia Hungarica 2017; 47 (Suppl.G): G15-G21
- VII.)** Polyák A, Topal L, Zombori-Tóth N, Tóth N, Prorok J, Kohajda Z, Déri S, Demeter-Haludka V, Hegyi P, Venglovecz V, Ágoston G, Husti Z, Gazdag P, Szlovák J, Árpádfy-Lovas T, Naveed M, **Sarusi A**, Jost N, Virág L, Nagy N, Baczkó I, Farkas AS, Varró A.
Cardiac electrophysiological remodeling associated with enhanced arrhythmia susceptibility in a canine model of elite exercise.
Elife. 2023 Feb 23;12:e80710.
(IF: 8.14, D1)

Teljes terjedelmű publikációk száma: 7

Összesített impact faktor: 17.634

Idézhető absztraktok

1. **Sarusi, A;** Farkas, A; Orosz, Sz; Forster, T; Varró, A; Farkas, A
New in vitro proarrhythmia model that is based on reduced repolarization reserve
Interventional Medicine and Applied Science 2011; 3: 3 pp. 157-157., 1 p.

2. **Sarusi, A;** Forster, T; Curtis, MJ; Farkas, A
The absolute beat-to-beat variability and instability parameters of repolarization predict phase-1 ischaemic VF.
Acta Physiologica 2011; 202: Suppl. 684 Paper: P73, 1 p.

3. **Sarusi, A;** Forster, T; Curtis, MJ; Farkas, A
The absolute variability predicts phase I ischaemic ventricular fibrillation
Cardiologia Hungarica 2011; 41: Suppl. F pp. F42-F43, 1 p.

4. **Sarusi, A;** Farkas, A; Orosz, Sz; Forster, T; Varró, A; Farkas, A
Screening proarrhythmia - validation of new biomarkers and a new in vitro model based on reduced repolarization reserve
Cardiologia Hungarica 2012; 42: Suppl. A pp. A34-A35, 1 p.

5. **Sarusi, A;** Farkas, A S; Orosz, Sz; Forster, T; Varró, A; Farkas, A
Validation of a new in vitro proarrhythmia model based on reduced repolarization reserve
Cardiovascular Research 2012; 93: Suppl. 1. pp. S104-S104. Paper: P532, 1 p.

6. Papp, H; **Sarusi, A;** Farkas, A; Forster, T; Varró, A; Farkas, A
A new in vitro guinea-pig proarrhythmia model based on reduced repolarization reserve. Examination of the sensitivity of the model to drug-induced arrhythmias
Cardiologia Hungarica 2013; 43: Suppl. B pp. B26-B27, 1 p.

7. Kui, P; Orosz, Sz; **Sarusi, A;** Csekő, Cs; Forster, T; Varró, A; Farkas, A; Farkas, A
Examination of the reduced-repolarisation reserve is an isolated guinea pig heart model

Cardiologia Hungarica 2013; 43: Suppl. B pp. B23-B23, 1 p.

8. Ivány, E; **Sarusi, A**; Csík, N; Farkas, A; Forster, T; Varró, A; Farkas, A

The proarrhythmic effects of sodium channel blockers can be represented by our newly developed biomarkers, the 'absolute' beat-to-beat variability and instability parameters

Cardiologia Hungarica 2013; 43: Suppl. B pp. B19-B19, 1 p.

9. Kui, P; Orosz, Sz ; **Sarusi, A**; Csekő, Cs; Forster, T; Varró, A; Farkas, A; Farkas, AS

Validation of an isolated guinea pig heart proarrhythmia model with reduced-repolarisation reserve

Cardiologia Hungarica 2014; 44: Suppl. E pp. E30-E31, 1 p.

10. Kui, P; Orosz, Sz; **Sarusi, A**; Csekő, Cs; Forster, T; Varró, A; Farkas, A; Farkas, AS

New in vitro model for proarrhythmia screening: I_{Ks} inhibition potentiates the QTc prolonging effect of I_{Kr} inhibitors in isolated guinea pig hearts

Cardiovascular Research 2014; 103: Suppl.1 pp. S116-S116. Paper: P640, 1 p.

1. BEVEZETÉS

A hirtelen szívhalál elsődleges oka az akut iszkémia által kiváltott kamrafiibrilláció (VF), amelynek előrejelzése máig jelentős kihívást jelent. A jelen vizsgálat célja annak elemzése volt, hogy a munkacsoportunk által egy korábban validált (TdP) előrejelzési módszer alkalmazható-e a korai iszkémia alatt jelentkező VF előrejelzésére.

Korábbi vizsgálatokban a kamrai repolarizáció variabilitásának szerepe a TdP-kockázat előrejelzésében korlátozottan bizonyult az aritmiamentes EKG-adatokon alapuló elemzésekkel. Ezzel szemben az EKG-intervallumok ütésenkénti variabilitásának és instabilitásának ritmustól függetlenül történő mérése (BVI - beat-to-beat variability and instability) pontos és megbízható előrejelzési módszernek bizonyult. Annak érdekében, hogy egyértelműen megkülönböztessük ezeket a paramétereket a stabil szinuszritmus mellett meghatározott, más kutatók által publikált BVI paraméterektől (szinusz BVI), bevezettük az „abszolút” kifejezést, amely a ritmustól függetlenül származtatott BVI paramétereket jelöli.

A TdP fenntartása a kamrai repolarizáció térbeli diszperziója által elősegített funkcionális re-entry körökre épül. Az abszolút BVI paraméterek az elektromos instabilitás kvantifikálásával meghatározzák a re-entry aritmiák, például a TdP szubsztrátját. Bár az iszkémiás VF és a TdP sok tekintetben eltérnek egymástól, közös jellemzőjük a funkcionális re-entry. Az iszkémia-indukálta VF megbízható előrejelző módszerének hiányában megvizsgáltuk, hogy az abszolút BVI paraméterek képesek-e előre jelezni az iszkémia által kiváltott I. fázisú VF-et izolált patkányszívokban, tehát hogy alkalmazhatók-e TdP-n túli kontextusban is.

Az izolált, Langendorff-perfundált patkányszívok validált modellként szolgálnak az iszkémiás VF mechanizmusainak vizsgálatára. Mivel a VF szubsztrátja, az elektromos inhomogenitás, hasonló minden emlősfajban, feltehetően a modell alkalmas az abszolút BVI paraméterek tesztelésére is. A korábbi vizsgálatok adatait új módszerrel elemezve a tanulmány igazolta, hogy az abszolút BVI paraméterek előre jelezték az iszkémiás VF-et, míg a szinusz BVI paraméterek erre nem voltak alkalmasak.

2. CÉLKITŰZÉS

A jelen tanulmány célkitűzései az alábbiak voltak:

- I. Annak vizsgálata, hogy az új aritmia-biomarkerek, az EKG-intervallumok abszolút BVI paraméterei képesek-e előre jelezni az I. fázisú iszkémiás VF előfordulását izolált patkányszívekben.
- II. Megvizsgálni, hogy az EKG-intervallumok ritmustól függetlenül, akár aritmiák alatt is mért átlagos értékei (abszolút átlagos EKG-intervallumok) képesek-e előre jelezni az I. fázisú iszkémia által kiváltott kamrafibrillációt izolált patkányszívekben
- III. Annak értékelése, hogy a szinuszritmus mentes periódusokban mért átlagos EKG-intervallumok és származtatott BVI paraméterek alkalmasak-e az I. fázisú iszkémiás VF előrejelzésére izolált patkányszívekben.
- IV. A kamrai idő előtti ütések, beleértve az 'R on T' aritmiás ütések gyakoriságának vizsgálata abból a szempontból, hogy előre jelezhetik-e az I. fázisú iszkémiás VF-et izolált patkányszívekben.
- V. A kamrai idő előtti ütések sokféleségének értékelése abból a szempontból, hogy hozzájárul-e az I. fázisú iszkémiás VF kialakulásához izolált patkányszívekben.
- VI. Azon EKG-paraméterek azonosítása, amelyek a legjobb prediktív erővel, érzékenységgel és specifitással rendelkeznek az iszkémiás VF előfordulásának előrejelzésében izolált patkányszívek esetén.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1 Állatok és kísérleti elrendezés

Egy korábbi, izolált, Langendorff-perfúziós patkányszíveken (n=24) végzett vizsgálatunk során két független, gyógyszermentes kontrollcsoport ugyanazon protokollt követte, amely 30 perces lokális iszkémiát tartalmazott. Mivel a két kontrollcsoport alapadatai között nem volt szignifikáns különbség, ezeket egy csoportba vontuk össze. A fenti vizsgálat során hím Wistar-patkányok szíveit altatásban eltávolítottuk és Krebs-oldattal perfundáltuk. Az EKG rögzítéséhez egy unipoláris elektródot helyeztünk az iszkémia által érintett terület közepébe, míg egy másik elektródot az aortához csatlakoztattunk. A regionális iszkémiát a bal fő koszorúér elzárásával idéztük elő. Az iszkémia ideje alatt az EKG-felvételeket folyamatosan rögzítettük.

3.2 Kísérleti protokoll

A 24 darab szív 10 perces Krebs-oldattal történő perfúzióját követően lezártuk a bal fő koszorúeret 30 percen keresztül. A kísérleti protokoll során két fő szakaszt különítettünk el: az iszkémiát megelőző „bázis” időszakot és az iszkémia utáni fázist, amikor a VF kialakulását elemeztük.

3.3 Csoportképzés

Az iszkémia első 15 percében VF-et mutató szíveket a „VF+” csoportba, míg azokat, amelyeknél nem alakult ki VF, a „VF-” csoportba soroltuk. A két csoport adatainak összehasonlításával azonosítottuk azokat az EKG-paramétereket, amelyek prediktív értékkel bírnak a VF kialakulásában.

3.4 Az EKG-intervallumok mérése

Az EKG-intervallumok mérését a kísérlet végén, a felvételek visszajátszása során végeztük el, egy tapasztalt szakértő közreműködésével. A mérés vakteszt keretében történt, hogy kizárjuk az elemző torzítását. Az RR, QR, RT, QT és DI intervallumokat manuálisan határoztuk meg, az EKG görbéken elhelyezett jelölővonalak segítségével. A felszíni EKG QT-hulláma a kamrai akciós potenciál időtartamának (APD) globális jele, míg a JT-intervallum a kamrai repolarizációt jelöli, a J-ponttól (a QRS és ST szegmens átmenete) a T-hullám végéig. Kis rágcsálókban, mint a patkányok, az Ito K⁺ áram miatt a repolarizáció első fázisa összemosódik a depolarizációval, így a QT-intervallum, amely tartalmazza a depolarizációt is, nem ideális a repolarizáció leírására, ezért az R-csúcstól a T-hullám végéig tartó RT-intervallumot is meghatároztuk, mivel az jobban tükrözi a valódi repolarizációt.

Kamrai aritmiák során a T-hullám gyakran átfedi a következő ütés QRT hullámát, amit „R on T” kamrai extraszisztolának (VPB) nevezünk. Ilyenkor a repolarizációt extrapolációval határoztuk meg: a T-hullám végét a QRT komplexum alatti izoelektromos vonalig meghosszabbítottuk, és ezt QT_x-nek neveztük. A kamrai DI-t a T-hullám végétől a következő QRT komplexum kezdetéig tartó időként definiáltuk, de ha a T-hullám végét a QRT levágta, a DI értékét 0,000001 ms-ra állítottuk.

3.5 Az abszolút és szinusz BVI paraméterek meghatározása

40 egymást követő kamrai ütés RR, QR, RT, QT, QT_x és DI intervallumait megmértük, és az egyes intervallumok alábbi BVI-paramétereit képletekkel számoltuk ki:

- **RMSSD és SDDSD:** Az egymást követő különbségekből számított négyzetes középérték és szórás.
- **STV és LTV:** A Poincaré-diagram alapján a főátlótól mért merőleges (STV) és párhuzamos távolságok (LTV) átlagos értékei.
- **TI, LTI, STI:** Komplex matematikai módszerekkel számolt paraméterek.
- **Instabilitás:** Az interkvartilis tartomány különbsége.

A BVI-paramétereket **szinuszként** definiáltuk, ha az elemzéshez használt 40 egymást követő QRT szinuszritmusban volt, és **abszolútként**, ha azokat a ritmustól függetlenül, előre meghatározott időpontokban választottuk ki.

- **Szinusz BVI:** Az utolsó aritmiamentes periódusból vett mintából számítottuk, a VF+ csoportban közvetlenül VF előtt, a VF- csoportban pedig az iszkémia 15. percéig.
- **Abszolút BVI:** A koronáriaelzáródás előtti utolsó percben, az iszkémia 7. percében, illetve a VF+ csoportban közvetlenül a VF előtt, vagy a VF- csoportban az annak megfelelő időpontban határozzuk meg.

Az aritmiás és „R on T” ütések gyakoriságát 40 ütésre vetítve százalékos arányban határoztuk meg.

3.6 Az aritmiás ütések morfológiai jellemzése

Az aritmiás ütések elemzéséhez a VF+ és VF- csoportban az utolsó 40 üteget vizsgáltuk. Mértük az R-hullám amplitúdóját, valamint a QR, QT, DI és kapcsolódási intervallumokat. Az adatokat összehasonlítottuk a két csoport között, hogy azonosítsuk azokat a morfológiai jellemzőket, amelyek hozzájárulhatnak a VF kialakulásához.

3.7 Statisztikai elemzés

Az adatokat átlag \pm standard hiba (SEM) formájában fejeztük ki. Az egyes csoportok összehasonlítására Mann–Whitney-tesztet alkalmaztunk, míg a VF előfordulási arányait Fisher-féle egzakt próbával értékeltük. Az EKG-paraméterek prediktív értékét ROC-görbe elemzéssel

vizsgáltuk, ahol az AUC (görbe alatti terület) értékét 0,8 felett valid prediktorként értékeltük. A legjobb prediktorok érzékenységet és specificitását a Youden-index alapján határoztuk meg.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Az eredmények összehasonlítása a 'VF+' és 'VF-' csoportok között

4.1.1. Abszolút átlagos EKG-intervallumok

A koszorúér elzárása előtt nem mutatkozott különbség az átlagos RR, QR, RT, QT, QT_x és DI intervallumok között a 'VF+' és 'VF-' csoportokban. Az iszkémia 7. percében a 'VF+' csoportban a QR-intervallum hosszabb volt. A 'VF előtti' időpontban az RR-, QT- és RT-intervallumok rövidebbek voltak a 'VF+' csoportban, jelezve az 'R-on-T' típusú ütések gyakoribb előfordulását. A ROC-analízis szerint az RR és DI intervallumok voltak a legjobb prediktorai a VF-nek, ha azok értéke 193 ms, illetve 94 ms alá csökkent.

4.1.2. Az EKG-intervallumok abszolút BVI paraméterei

Az abszolút BVI paraméterek a koszorúér elzárása előtti időszakban alacsonyak voltak, de az iszkémia során mindkét csoportban növekedtek. A 'VF+' csoportban ez a növekedés szignifikánsan nagyobb volt, különösen a QT és RT intervallumokra vonatkozó paraméterek esetében (pl. STV, RMSSD). Ezek a paraméterek kiváló prediktív értékkel rendelkeztek, 93%-os érzékenységgel és 80%-os specificitással. Az RR-intervallum instabilitási mutatói szintén jelezték a VF kockázatát, de kevésbé voltak erőteljesek, mint a repolarizációs paraméterek.

4.1.3. Szinuszritmus alatti elemzés

Az utolsó aritmiamentes szakaszból származó szinusz EKG-paraméterek nem mutattak szignifikáns különbséget a 'VF+' és 'VF-' csoportok között, és nem bizonyultak prediktív értékűnek.

4.1.4. Az aritmiás ütések gyakorisága

Az iszkémia előtti és korai szakaszában az aritmiás ütések száma alacsony volt, és nem különbözött a csoportok között. A VF előtti időszakban az aritmiás ütések és az 'R-on-T' típusú ütések gyakorisága a 'VF+' csoportban szignifikánsan magasabb volt. Ezek prediktív ereje azonban gyengébb volt, mint a repolarizációs BVI paramétereké.

4.1.5. Az aritmiás ütések morfológiai jellemzése

Az utolsó 40 aritmiás ütés elemzése során nem találtunk különbséget a morfológiai jellemzőkben (pl. 'R-hullám' amplitúdó, kapcsolódási intervallumok) a 'VF+' és 'VF-' csoportok között.

4.2. Az abszolút BVI-paraméterek önkontrollos összehasonlítása

A 30 perces iszkémia során VF-et mutató 22 szívben az abszolút BVI-paraméterek kiindulási értéktől („base”) a VF bekövetkezéséig („30 min VF”) történő változásait vizsgáltuk. Minden paraméter szignifikáns növekedést mutatott.

5. DISZKUSSZIÓ

Eredményeink alapján szoros összefüggés mutatható ki a repolarizáció instabilitása és a VF előfordulása között, lokális iszkémiának kitett izolált patkányszívek esetében. Az EKG-intervallumok repolarizációra utaló abszolút BVI paraméterei rendkívül magas prediktív értékkel rendelkeztek, kiemelkedő érzékenységgel és specifitással a VF előrejelzésében. Ezzel szemben a szinuszritmusban mért variabilitási és instabilitási paraméterek nem különböztették meg a 'VF+' és 'VF-' csoportokat, és nem bizonyultak alkalmasnak a VF előrejelzésére.

A később VF-et elszenvedő szívekben közvetlenül a VF kialakulása előtt megnövekedett számban jelentek meg VPB-k és 'R on T' VPB-k, azonban az ezeket megelőző aritmiás ütések jellemzői – például a csatolási intervallum és az alak – nem mutattak különbséget a 'VF+' és 'VF-' csoportok között. Az abszolút BVI paraméterek növekedése csak részben vezethető vissza az aritmiás ütések magas számára, mivel az ütések gyakorisága önmagában gyengébb előrejelzőnek bizonyult a VF szempontjából, mint számos abszolút BVI paraméter.

5.1. A funkcionális re-entry az I. fázisú VF és a TdP közös mechanizmusa

Az EKG-intervallumok abszolút BVI paraméterei az ütésről ütésre történő elektromos instabilitást kvantifikálják, amely térbeli inhomogenitást eredményez, és ez a funkcionális re-entry egyik fő tényezője. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a TdP típusú kamrai tachycardia fenntartását funkcionális re-entry körök biztosítják, és a re-entry típusú gerjesztés az iszkémiás VF forrása is lehet.

A TdP és az I. fázisú VF közös szubsztrátja az inhomogenitás, amely a repolarizáció különböző okokból eredő eltéréseiből fakad. TdP esetén genetikai mutációk, elektromos

átalakulások vagy gyógyszerek okozta ioncsatorna-működési zavarok, míg iszkémiában regionális különbségek (hipoxia, acidózis, kálium-szintek) generálják az inhomogenitást. Mindkét esetben a VF-et leggyakrabban VPB-k váltják ki a repolarizáció sérülékeny periódusában.

A vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a repolarizációval kapcsolatos abszolút BVI paraméterek nagy érzékenységgel és specifitással előrejelzik az I. fázisú iszkémiás VF-et. Az izolált, Langendorff-perfúziós patkányszív modell jól reprezentálja az iszkémiás VF mechanizmusát, és az eredmények más kísérleti vagy humán környezetben is relevánsak lehetnek, bár ezt további vizsgálatoknak kell megerősíteniük.

5.2. Az aritmiás ütések szerepe és prediktív értéke az iszkémiás VF kialakulásában

A miokardiális iszkémia jelentősen növelte az aritmiás ütések és az 'R on T' VPB-k előfordulását, amelyek gyakorisága a 'VF+' csoportban magasabb volt, mint a 'VF-' csoportban. Az 'R on T' VPB-eket veszélyesnek tartják, mivel halálos kamrai tachyarrhythmiát és hirtelen szívhalált okozhatnak, azonban nem minden esetben vezetnek VF-hez. Az aritmiás ütések gyakoriságának növekedése önmagában nem bizonyult elégségesnek a VF pontos előrejelzéséhez, bár fontos szerepet játszik a VF kialakulásában.

Az aritmiás ütések nemcsak triggerként működhetnek, hanem fokozhatják a szív elektromos inhomogenitását is, amely kedvez a re-entry mechanizmusok kialakulásának. Az abszolút BVI paraméterek, amelyek az ütemről ütemre történő elektromos instabilitást mérik, sokkal erősebb prediktív értékkel rendelkeznek a VF előrejelzésében, mivel az inhomogenitás összes tényezőjének kumulatív hatását rögzítik. Vizsgálataink azt mutatták, hogy az aritmiák jelenléte kulcsfontosságú mind a TdP, mind az iszkémiás VF kialakulásában, bár a kettő eltér az előzetes aritmiás aktivitás jellegében.

Míg a TdP-ben a csatolási intervallumok és az aritmiás ütések morfológiájának variabilitása volt a fő tényező, addig az iszkémiás VF esetében az aritmiás ütések számának növekedése volt meghatározó. Az abszolút BVI paraméterek kiemelkedő prediktív képessége abból fakad, hogy az inhomogenitást fokozó összes tényezőt egyetlen mutatóban összegzik, szemben az egyes jellemzők, például az ütésgyakoriság önálló mérésével.

5.3. Szívritmus hosszának variabilitása

Ez a tanulmány az első, amely az I. fázisú ischaemiás VF előtti repolarizációs instabilitást kvantifikálja izolált szívekben. Hagyományosan az elektromos instabilitást szinuszritmus alatt mérik, az ektópiás ütések külön elemzik. Az általunk kifejlesztett „abszolút ütésről ütésre történő variabilitási paraméterek” lehetővé teszik ezek együttes értékelését, amely új szempontot hoz az instabilitás vizsgálatába.

Lemmert és munkatársai korábbi kutatásai szerint az RR intervallum instabilitása és a kamrai ektópiás ütések érintő megfigyelések erősen összefüggenek az ischaemiás VF kockázatával. Eredményeink alátámasztják ezt, mivel az RR intervallum STI, LTI és TI paraméterei szignifikánsan emelkedettek voltak VF előtt izolált patkányszívekben. Ezek a szabálytalanságok, amelyeket kamrai aritmiás aktivitás okoz, elősegíthetik a VF kialakulását.

Fontos különbséget tenni a szívritmusvariabilitás (HRV) és az RR intervallum abszolút BVI paraméterei között. Míg a HRV szinuszütések vizsgálatát és az autonóm idegrendszerrel áll összefüggésben, az abszolút BVI paraméterek ritmustól függetlenül mérnek minden ütést, beleértve az ektópiás aktivitást is. Az abszolút BVI paraméterek az ischaemiás VF rövid távú előrejelzésére szolgálnak, szemben a HRV-vel, amely krónikus szívbetegség esetén hosszú távú prediktor. Ezért a HRV és az abszolút BVI eltérő szerepet tölt be az instabilitás értékelésében.

5.4 A repolarizáció változékonyságának ritmustól független mérése előrejelzi a VF-et

Az általunk kifejlesztett módszer figyelembe veszi a kamrai repolarizáció instabilitását a ritmus szabályosságától függetlenül, ami fontos az aritmiák, például VF előrejelzésében. A legtöbb eddigi megközelítés csak szinuszritmus vagy állandó ütemű stimuláció során vizsgálja a repolarizáció dinamikáját, pedig az ectopiás ütések jelentősen növelhetik az elektromos instabilitást. A korai ütések által okozott akciós potenciál időtartamának instabilitása a vezetési blokkok és re-entry körök kialakulásának alapját képezi, ami aritmiákhoz vezethet.

Chen és munkatársai kimutatták, hogy a VPB-k gyakoriságának növekedése és a QT-instabilitás ritmustól független mérése előre jelezte a VT kialakulását akut miokardiális infarktuszban szenvedő betegekben. Hasonlóan, a mi tanulmányunkban az abszolút BVI-paraméterekkel mért repolarizációs instabilitás volt a legmegbízhatóbb előrejelzője a fázis I iszkémia által kiváltott VF-nek, miközben a szinuszritmus alatt mért paraméterek nem bizonyultak prediktívnek.

Ezek az eredmények azt sugallják, hogy az iszkémiás aritmiák előrejelzéséhez a repolarizáció instabilitását ritmustól függetlenül érdemes vizsgálni, mivel ez pontosabb képet ad a kamrai elektromos instabilitásról és a VF kialakulásának kockázatáról.

5.5. Az iszkémia I. fázisa által kiváltott VF mechanizmusának elemzése szabálytalan ritmus esetén

Az EKG-intervallumok szabálytalan ritmus alatti elemzése kimutatta, hogy az aritmiás ütések és az „R on T” VPB-k gyakoriságának növekedése, a ciklushossz és az elektromos DI-k szignifikáns rövidülése, valamint a repolarizáció és a ciklushossz abszolút BVI-paramétereinek növekedése előre jelezte az iszkémia I. fázisa által kiváltott VF-et.

A megállapítások az iszkémia által indukált VF mechanizmusát részletezik és összhangban állnak korábbi kutatásokkal. Laurita et al. kimutatták, hogy a VPB-k növelik a repolarizáció térbeli inhomogenitását. Az iszkémia aritmiás ütések nélkül is jelentős repolarizációs variabilitást okoz az iszkémiás területeken, míg a nem iszkémiás szívizomban a repolarizáció stabil marad. Ez a különbség jelentős térbeli inhomogenitást eredményez az iszkémiás és nem iszkémiás területek között, amely re-entry szubsztrátot képezhet, miközben az aritmiás ütések triggerként működhetnek.

A magas aritmiás ütésszám rövidíti a ciklushosszt, ami elősegíti a késleltetett utódepolarizáció okozta VPB-k kialakulását. A rövid ciklushossz rövid DI-khez vezet, és a repolarizáció időtartamának nagyobb variabilitásával együtt elősegíti a re-entry kialakulását.

6. KÖVETKEZTETÉS

Az új abszolút BVI-paraméterek, amelyek nyulaknál előre jelezték a TdP kockázatát, hasonló módon előre jelezték a VF kialakulását patkányszívek regionális iszkémiája során, diagnosztikai és mechanisztikus összefüggéseket mutatva. A repolarizáció inhomogenitása kulcsszerepet játszik az iszkémiás VF kialakulásában, mivel a repolarizáció variabilitását mérő abszolút BVI-paraméterek kiváló prediktív képességet mutattak, magas érzékenység és specificitás mellett. Ezek az új biomarkerek preklinikai gyógyszerkutatásokban a VF helyettesítőjeként alkalmazhatók.

7. LIMITÁCIÓK

Mivel a patkánykamrák repolarizációja jelentősen eltér az emberi szívtől, ezek az eredmények nem feltétlenül alkalmazhatók közvetlenül emberekre. A VF előtti percekben történő pontos előrejelzés klinikai jelentősége nem egyértelmű. Azonban az általunk validált abszolút BVI-paraméterek helyettesítőként szolgálhatnak a VF preklinikai gyógyszerkutatásokban, összhangban a 3R elvével (refinálás). Emellett ezek a validált biomarkerek későbbi transzlációs kutatásokban is értékesek lehetnek, különösen új, VF-ellenes gyógyszerek előnyeinek azonosítására egy szélesebb, alacsony kockázatú humán populációban.

8. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

A tudományos munka a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetben készült. Tisztelettel köszönöm **Dr. Varró András** professzor úrnak, a tanszék korábbi vezetőjének, hogy lehetőséget biztosítottak számomra tudományos kutatómunkám és doktori tanulmányaim végzésére az intézetben. Köszönöm **Dr. Jost Norbert** professzor úrnak, a Multidiszciplináris Orvostudományi Doktori Iskola vezetőjének, hogy lehetővé tette számomra a doktori tanulmányok folytatását az egyetemen.

Őszinte hálámat szeretném kifejezni **Dr. Papp Gyula** professzor úrnak az értékes iránymutatásért és mentorálásért, amely végigkísérte doktori tanulmányaimat, és amely meghatározó szerepet játszott tudományos munkám minőségének kialakításában.

Szeretnék külön köszönetet mondani **Dr. Farkas Andrásnak**, mindenkori témavezetőmnek, aki diákkörös hallgató korom óta folyamatos meghatározó szerepet töltött be tudományos munkám során. Köszönöm folyamatos szakmai és emberi támogatását, kedvességét, illetve, hogy bevezetett a szívelektrofiziológia és a tudományos kutatómunka világába, szakmai hozzáállásával ösztönzött a kritikus gondolkodásmód elsajátítására.

Köszönettel tartozom **Dr. Farkas Attilának** az inspiráló beszélgetésekért és a sok kiváló tanácsért, amelyek nélkülözhetetlen segítséget nyújtottak a doktori tanulmányaim során. Tanítása és bátorítása szintén nélkülözhetetlen volt számomra tudományos karrierem első lépéseiben. Hálás vagyok **Dr. Michael J. Curtisnek** szakmai segítségéért, javaslataiért és támogatásáért

Hálás vagyok legközelebbi kollégáimnak és egyben barátaimnak: **Ráosi Ferenc, Szűcs Mónika, Csík Norbert, Orosz Szabolcs, Takács Hedvig, Kui Péter, Papp Henritta, Ivány Emese, Vincze Dóra** Támogatásuk, segítségük és együttműködésük az évek során nélkülözhetetlen volt. Szakértelmük, állandó kíváncsiságuk és kitartásuk nélkül a fent bemutatott tudományos munka sokkal szegényebb lett volna.

Köszönöm a közös munkát a Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet minden munkatársának. Külön köszönettel tartozom **Kosztka Máriának, Molnár Melindának, Deákné Tóth Anikónak, Girst Gábornak, Dobai Gábornak és Motzwickler Róbertnek** a kiváló adminisztratív és technikai segítségükért. Mindenekelőtt szeretném megköszönni családomnak és barátaimnak a folyamatos támogatást és megértést, amely végigkísért a munkám során