

Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola

A KITERJESZTETT TRANSZTORAKÁLIS ECHOKARDIOGRÁFIA ALKALMAZÁSA SPECIÁLIS SZÍVELVÁLTOZÁSOKBAN



PhD tézisleírás

Dr. Nagy Viktória

Témavezető: Prof. Dr. Sepp Róbert, MD, PhD, DSc

Szeged
2026

1. A DISSZERTÁCIÓHOZ KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

1.1 A disszertációhoz kapcsolódó 'in-extenso' publikációk listája

1.1.1 **Nagy V**, Rác G, Takács H, Boda K, Polestyuk B, Schwartz N, Vidács LD, Pintér JA, Pálincás A, Kormányos Á, Szűcsborus T, Borbás J, Szili-Török T, Sepp R. Mavacamten effectively reduces > 100 mmHg left ventricular outflow tract gradients as early as one week of treatment in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY 442 Paper: 133882, 7 p. (2026). <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2025.133882>. Available online 6 September 2025. Q1, IF: 3.2.

1.1.2 Rác G, Takács H, Kormányos Á, Polestyuk B, Borbás J, Gyenes N, Schwartz N, Németh G, Kincses Zs, Sepp R, **Nagy V**. Screening for Myocardial Injury after Mild SARS-CoV-2 Infection with Advanced Transthoracic Echocardiography Modalities. DIAGNOSTICS 12: 8 Paper: 1941, 13 p. (2022). <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081941>. Független idéző: 8, Q2, IF: 3.6.

1.2 A disszertációhoz kapcsolódó idézhető absztraktok listája

1.2.1 **Nagy V**, Racz G, Takacs H, Polestyuk B, Schwartz N, Vidacs LD, Palinkas A, Kormanyos A, Szucsborus T, Borbas J, Szili-Torok T, Sepp R. Reduction of > 100 mmHg left ventricular outflow tract gradients in obstructive hypertrophic cardiomyopathy during mavacamten treatment already after one week of treatment. EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE 27: Suppl 2 pp. 442-442, 1 p. (2025).

1.2.2 Takacs H, **Nagy V**, Racz G, Polestyuk B, Schwartz N, Vidacs LD, Palinkas A, Kormanyos A, Szucsborus T, Borbas J, Szili-Torok T, Sepp R. Temporal changes in echocardiographic parameters of diastolic dysfunction in obstructive hypertrophic cardiomyopathy during mavacamten treatment. EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE 27: Suppl 2 pp. 440-440, 1 p. (2025).

1.2.3 Racz G, Sepp R, **Nagy V**, Takacs H, Schwartz N, Polestyuk B, Vidacs LD, Kormanyos A, Borbas J, Szili-Torok T. Changes in global myocardial work indices during mavacamten treatment in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE 27: Suppl 2 pp. 431-431, 1 p. (2025).

1.2.4 **Nagy V**, Rác G, Polestyuk B, Takács H, Németh G, Sepp R. Screening for subclinical myocardial injury after mild SARS-CoV-2 infection with extended transthoracic echocardiography modalities. CARDIOLOGIA HUNGARICA 51: Suppl. B pp. B213-B213, 1 p. (2021).

2. BEVEZETÉS

A transztorakális echokardiográfia (TTE) a kardiológia területén alapvető, első vonalbeli képalkotó modalitásnak számít. Nem-invazív eljárásként a TTE dinamikus, valós idejű képet hoz létre a szív anatómiájáról és funkciójáról. Széles körű elérhetősége, költséghatékonysága és elhanyagolható kockázati profilja révén olyan nélkülözhetetlen vizsgálómódszerré vált, amely a szív- és érrendszer strukturális integritásáról, funkcionális teljesítményéről és komplex hemodinamikájáról döntő fontosságú információkat szolgáltat.

A kiterjesztett echokardiográfia a szív vizsgálatában paradigmaváltást jelentett, a pusztán morfológiai elemzésről a miokardiális mechanika és az intrakardiális hemodinamika precíz, kvantitatív értékelésére helyezte át a hangsúlyt. A modern echokardiográfias technikák lehetővé teszik, hogy a Doppler elven alapulva ne csak a véráramlás, hanem magának a szívizomnak az elmozdulása is mérhető legyen, lehetővé téve a diasztolés diszfunkció, a nyomásgradiensek, és a miokardium deformitásának pontos meghatározását.

Ezen új metodikák közül ígéretes modalitásként jelent meg a miokardiális munka (MW) nem-invazív mérése, amely integrálja mind a szívizom deformációját, mind az utóterhelést, amellyel szemben a szív összehúzódik, ezáltal a szív teljesítményének egy fiziológiásabb és kevésbé terhelésfüggő paraméterét biztosítva. A speckle-tracking technikán alapuló strain érzékenysége és a nyomásviszonyok fiziológiai kontextusának kombinálásával az MW indexek robusztus, kevésbé terhelésfüggő és könnyen értelmezhető mérőszámot kínálnak a szív mechanikájáról és energetikai hatékonyságáról.

2.1 Hipertrófiás kardiomiopátia és direkt miozin gátlók

A kiterjesztett echokardiográfia különösen hasznos az olyan komplex szívizombetegségek vizsgálatára, mint a hipertrófiás kardiomiopátia (HCM), amelyet bonyolult morfológiai és hemodinamikai elváltozások jellemeznek. HCM esetén a szarkomer gének mutációi alapvető módon befolyásolják a szívizom kontrakcióját és relaxációját (hiperkontraktilitás, károsodott relaxáció, megnövekedett energiafogyasztás és szívizom falfeszülés, stb.). Ezeket a változásokat a fokozott keresztthíd-képződés és a miozinfajok szuper-relaxált állapotának zavara okozza.

A mavacamten egy szelektív és reverzibilis szívizom miozin inhibitor, melyet a HCM kezelésére fejlesztettek ki. A mavacamten a rendelkezésre álló miozinfajok számának modulálásával elősegíti a miozin molekula energiatakarékos, szuper-relaxált állapotát, ezáltal csökkentve az erő generáló szisztolés és a fennmaradó diasztolés keresztthíd-képződést.

Nagy esetszámú klinikai vizsgálatok alapján mind az amerikai, mind az európai gyógyszerügynökség engedélyezte a mavacamten klinikai használatát, az obstruktív HCM (oHCM) második vonalbeli terápiájaként. Fentiek alapján a mavacamten béta-

blokkoló vagy nem-dihidropiridin kalciumcsatorna-blokkoló terápia kiegészítéseként alkalmazható a tünetek enyhítésére olyan felnőtt betegeknél, akiknél nyugalmi vagy provokált bal kamrai kiáramlási pálya (LVOT) obstrukció áll fenn.

2.2 SARS-COV-2 fertőzés és kardiális szövődmények

A kiterjesztett echokardiográfia alkalmas az olyan finom kardiális eltérések kimutatására, mint amilyeneket a SARS-CoV2 vírus okoz. A szív- és érrendszeri érintettség a COVID-19 minden stádiumában igazolható. Tekintettel az érintett betegek nagy számára, kiemelt fontosságú az esetleges reziduális kardiális érintettség vizsgálata hetekkel vagy hónapokkal a gyógyulás után. Ez különösen igaz azokra a betegekre, akiknek enyhe lefolyású volt a COVID-19-betegsége, és nem szorultak kórházi ellátásra.

Számos szív MRI (CMR) vizsgálat igazolta, hogy az akut betegség lefolyásától függetlenül a betegek nagy részében tartós gyulladás, ödéma, fibrózis jelei mutathatóak ki, csökkent funkcionális paraméterek jelenléte mellett. Mivel a szív MRI hozzáférhetősége korlátozott, különösen a kontrollvizsgálatok esetében, a kétdimenziós (2D) echokardiográfia a leginkább preferált képalkotó módszer ilyen esetekben a szív- és érrendszeri érintettség megítélésére.

3. CÉLKITŰZÉSEK

3.1 Mivel a mavacanten nemrég került bevezetésre az oHCM kezelésére, a gyógyszer „real world” használatáról és hatékonyságáról viszonylag kevés adat áll rendelkezésre. Ezért PhD munkám egyik célkitűzése az volt, hogy vizsgáljuk **a mavacanten „real world” hatékonyságát oHCM-es betegcsoportban**, különös tekintettel: i) a mavacanten hatékonysága olyan oHCM betegeknél, akiknek extrém mértékű (>100 Hgmm) LVOT gradiensek vannak; ii) a gyógyszer rövid távú hatásai egy hét kezelés után; iii) a mavacanten hatása a kiterjesztett transztorakális echokardiográfias paraméterekre, beleértve a globális longitudinális strain és miokardiális munka paramétereket.

3.2. Akut COVID-19 fertőzés kapcsán hospitalizált betegeknél gyakran kerültek leírásra kardiális érintettséget jelző echokardiográfias elváltozások. Ezzel szemben a kórházi ellátást nem igénylő, enyhén tünetes COVID-19 betegeknél sokkal kevesebb adat található, különösen a kiterjesztett echokardiográfias paraméterek tekintetében. Fentiek alapján PhD munkám másik célkitűzése az volt, hogy kardiális eltéréseket keressünk enyhe SARS-CoV-2 fertőzésen átesett betegeknél kiterjesztett transztorakális echokardiográfias modalitásokat használva, különös figyelmet fordítva annak a megválaszolására, hogy az enyhe COVID-19 fertőzésből felépült betegeknél jelen vannak-e olyan kardiális eltérések, amelyeket az ilyen kiterjesztett echokardiográfias technikákkal (pl. strain és miokardiális munka paraméterek) lehet jellemezni.

4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

4.1 A mavacamten „real-world” hatékonyságának vizsgálata obstruktív HCM-es betegekben

4.1.1 Betegek

Összesen huszonkilenc oHCM beteget kezeltünk mavacamtennel. Közülük huszonöt beteg [15 férfi (60%), átlagéletkor: 55 ± 11 év] nyugalmi vagy provokált LVOT gradiense >100 Hgmm volt, ők alkották a vizsgálati populációt.

4.1.2 Módszerek

A fő demográfiai, klinikai és laboratóriumi paraméterek rögzítése mellett, a betegekben teljes standard és 2D speckle-tracking echokardiográfiás vizsgálatot végeztünk a kezelés megkezdése után 1 héttel (W01), majd azt követően négyhetes időközönként a 24. hétig, majd 12 hetes időközönként a 48. hétig. Minden beteg teljesített a W08 vizitet, és 7 betegben került sor a W48 vizitre. A nyugalmi vérnyomást fekvő helyzetben, közvetlenül az echokardiográfiás vizsgálat előtt mértük. Minden betegnél kiterjesztett echokardiográfiát végeztünk, beleértve a bal és jobb kamrai, valamint a bal pitvari 2D speckle-tracking echokardiográfiát, továbbá a nem-invazív miokardiális munka (MW) analízist is. A vizsgálatban szereplő minden mérést elektrokardiogram (EKG) kapuzással végeztünk. A vizsgálatok alatt sor került a bal és jobb szívfél dimenzióinak standard méréseire, melyeket szükség esetén a testfelszínre (BSA) indexáltunk. A bal kamrai szisztolés funkciót részletesen értékeltük, beleértve a biplán Simpson-módszerrel mért ejekciós frakciót, az LVOT méretét, a nyugalmi szívfrekvenciát valamint a Doppler mérésből származó hemodinamikai paramétereket, mint a bal kamrai kiáramlási pálya (LVOT) sebesség-idő integrálját (VTI) is. Az LVOT gradienst nyugalomban és Valsalva-manőver alatt is mértük a nyugalmi csúcsgadiens, illetve a provokált gradiens meghatározására. Az echokardiográfiás mérések során gondosan ügyeltünk a Doppler nyaláb szögének beállítására, hogy a mitrális regurgitáció megkülönböztethető legyen az LVOT áramlástól. A diasztolés funkciót az aktuális irányelveknek megfelelően értékeltük, magába foglalva a szöveti Doppler képalkotást (TVI) is. A bal szívfél speckle-tracking strain analízise magába foglalta a globális longitudinális strain (GLS) meghatározását az apikális 2-, 3-, és 4-üregi nézetekből. Ezekből az adatokból a következő globális miokardiális munka (MW) paramétereket határoztuk meg i) globális munka index (GWI - Global Work Index); ii) globális konstruktív munka (GCW - Global Constructive Work); iii) globális elpazarolt munka (GWW - Global Wasted Work); iv) globális munka hatékonyság (GWE - Global Work Efficiency). A bal kamrai csúcsnyomást, amelyet a GWI, GCW, GWW és GWE számításaihoz használtak, az irodalomban közöltek szerint határoztuk meg. A jobb kamra szisztolés funkciójának vizsgálatához tartozott a tricuspидális anulus síkjának szisztolés kitérése (TAPSE), valamint a tricuspидális anulus TVI-vel mért szisztolés csúcssebessége. A jobb kamra longitudinális szabad fali strain-t is mértük dedikált jobb

kamrai speckle-tracking szoftverrel. Minden vizsgálatot egy GE Vivid E95 R4 (GE Healthcare, Horten, Norvégia) típusú kardiológiai ultrahang készülékkel végeztünk.

4.2 Kardiális eltérések vizsgálata kiterjesztett transztorakális echokardiográfiás módszerekkel enyhe SARS-COV-2 fertőzés után

4.2.1 Betegek

A vizsgálatba olyan betegeket vontunk be, akik enyhe COVID-19 fertőzésből épültek fel (definíció szerint nem igényeltek kórházi kezelést, vagy <5 napos kórházi kezelésre szorultak), és reziduális tünetek voltak. Kezdetben 102 beteget vizsgáltunk reziduális tünetek miatt, mint például a krónikus fáradtság, terhelési intolerancia és palpitáció. Közülük 16 beteget kizártunk a nem megfelelő képminőség illetve ismert cukorbetegség vagy korábban diagnosztizált koszorúér-betegség miatt. A fennmaradó 86 beteg közül [30 (34,9%) férfi, átlagéletkor: 39.5 ± 13.0 év (életkor tartomány: 13–67 év; a betegek 90%-a <55 év és 77%-a <50 év alatti volt)], néhányan jól kontrollált magas vérnyomással rendelkeztek, és 1 betegnek volt kevert kötőszöveti betegsége, ami a vizsgálat idején immunológiailag nem volt aktív. A legtöbb betegnek enyhe tünetei voltak az akut COVID-19 betegsége alatt, mindössze 4 beteg igényelt rövid (<5 napos) kórházi kezelést mérsékelt tünetek miatt; senkinél nem volt troponin T emelkedés, és senki sem szorult intenzív osztályos kezelésre. Az specifikus antivirális kezelést kapó betegek száma elhanyagolható volt: 2 beteg kapott remdesivirt, és 1 beteg kapott favipiravirt. A vizsgálat idején (59 ± 33 nappal a COVID-19 diagnózis után; a betegek 84%-át, illetve 90%-át 93, illetve 100 napon belül vizsgáltuk), egyik betegnek sem volt emelkedett troponin T szintje vagy >200 pg/mL NT-proBNP szintje. A betegeknél nem észleltünk jelentős EKG elváltozásokat, kivéve a >100 ütés/perc sinus tachikardiát, amely 2 betegnél volt jelen.

Kontrollcsoportként egy kor és nem szerint illesztett, 60 látszólag egészséges egyénből álló csoportot szolgált [24 (40,0%) férfi, átlagéletkor: 40.3 ± 11.0 év]. A vizsgált egészséges egyének egyikének sem volt kórelőzményében ismert betegség, és egyikőjük sem szedett rendszeresen gyógyszert. A kontrollcsoport vagy nem esett át COVID-19 fertőzésen, vagy a fertőzést a vizsgálat előtt több mint 1 évvel szenvedte el. A vizsgált betegek és a kontroll csoport tagjainak alapvető klinikai jellemzői statisztikailag nem különböztek.

4.2.2 Módszerek

A fő demográfiai, klinikai és laboratóriumi paraméterek rögzítése mellett kiterjesztett echokardiográfiás vizsgálatot végeztünk a 4.1.2. szakaszban részletezettek szerint.

5. EREDMÉNYEK

5.1 A mavacamten „real-world” hatékonyságának vizsgálata obstruktív HCM-es betegekben

5.1.1 $A > 100$ Hgmm LVOT gradiens szignifikánsan csökkent már egy hét mavacamten kezelés után is

Már mindössze egy hét mavacamten terápia után a nyugalmi csúcs LVOT gradiens átlagosan -34 Hgmm-rel csökkent (95%-os CI: -53-tól -14-ig), 121 Hgmm-ről 87 Hgmm-re ($p < 0,001$). Ez a W08 vizit idejére még tovább csökkent 56 Hgmm-re ($p < 0,001$). A Valsalva-manőverrel provokált LVOT gradiens a W01 vizitnél -38 Hgmm-rel csökkent (95%-os CI: -60-tól -17-ig), 167 Hgmm-ről 129 Hgmm-re ($p < 0,001$), majd a W08 vizitkor további csökkenés volt tapasztalható, 80 Hgmm-re ($p < 0,001$). A W48 vizitet teljesítő 7 betegnél a nyugalmi csúcs LVOT gradiens tovább csökkent, 7 Hgmm-re ($p < 0,001$), a Valsalva csúcs LVOT gradiens 9 Hgmm-re ($p < 0,001$).

5.1.2 Az LVOT gradiens csökkenésével párhuzamosan a laboratóriumi biomarker szintek is csökkentek

Az LVOT gradiens csökkenésével párhuzamosan az NT-proBNP szint szignifikánsan csökkent a W01 vizitnél -1467 pg/ml-rel (95% CI: -2379-től -556-ig), 2952-ről 1485 pg/ml-re ($p < 0,001$), amely tovább csökkent a W08 vizitnél 904 pg/ml-re [átlagos különbség: -2048 pg/ml (95% CI: -3491-től -606-ig); $p < 0,001$]. A W48-as vizitet teljesítő 7 betegnél az átlagos NT-proBNP szint 269 pg/ml ($p < 0,001$) volt. A troponin T-szint változásai W01 vizitnél nem voltak szignifikánsak; azonban a W08 vizitnél szignifikáns csökkenést mutatott (35-ről 24 ng/l-re; $p = 0,021$). A W48-as vizitet teljesítő 7 betegnél az átlagos troponin T-szint 12 ng/l-re csökkent ($p = 0,021$).

5.1.3 Szignifikáns javulás az NYHA funkcionális osztályban és 6 perces sétatávolságban

Az 1. héten nem volt szignifikáns változás a betegek NYHA funkcionális osztályát illetően. A NYHA osztályban legkorábbi szignifikáns javulását a 4. héten (W04) lehetett tapasztalni. Ekkor a NYHA I. osztályú betegek aránya 0%-ról 8%-ra, a NYHA II. osztályúak aránya 36%-ról 64%-ra nőtt, míg a NYHA III. osztályú betegek aránya 64%-ról 28%-ra csökkent ($p = 0,0237$). A NYHA osztály további javulást mutatott a 8. hétre (W08), amikor a NYHA I., II. és III. osztályú betegek aránya 20%, 64% és 16% volt ($p = 0,0008$). A 48. héten (W48) a betegek 71%-a NYHA I funkcionális stádiumban, míg 29%-uk NYHA II stádiumban volt. A NYHA funkcionális osztály javulásával párhuzamosan a 6 perces sétatávolság is szignifikánsan javult a W01 vizitnél [medián különbség 26 m (95% CI: 5-48), $p = 0,01$], és tovább javult a W04 vizitnél [medián különbség 59 m (95% CI: 33-85), $p < 0,001$] és a W08 vizitnél [medián különbség 54 m (95% CI: 23-86), $p < 0,001$]. További javulást figyeltünk meg a W48-as vizitet teljesítő betegeknél [medián különbség 92 m (95% CI: 2-182), $p = 0,043$].

5.1.4 Nem változtak szignifikánsan az LV átmérők, LV térfogatok, LV ejekciós frakció vagy a globális longitudinális strain

A bal kamrai átmérők, térfogatok, az ejekciós frakció és a globális longitudinális strain sem W01-nél, sem W08-nál nem mutatott szignifikáns változást. A W48-as vizitet teljesítő 7 betegnél sem tapasztaltunk további szignifikáns csökkenést.

5.1.5 Bár a globális longitudinális strain-t illetően nem történt változás, a miokardiális munka paraméterei kedvező, szignifikáns változásokat mutattak

Ahogy az LVOT gradiens csökkent, a globális munkaindex (GWI) folyamatosan csökkent a W08 vizitig (2098 vs. 1898 W01-nél, $p=0,100$; vs. 1747 W04-nél, $p=0,009$; vs. 1659 Hgmm% W08-nál, $p=0,003$). A globális konstruktív munka hasonló változásokat mutatott (GCW: 2622 vs. 2404 W01-nél, $p=0,163$; vs. 2206 W04-nél, $p=0,009$; vs. 2093 Hgmm% W08-nál, $p=0,002$). A globális elpazarolt munka (GWW) és a globális munkahatékonyság (GWE) nem mutatott szignifikáns változást (GWW: 310 vs. 305 W01-nél, $p=0,996$; vs. 278 Hgmm% W08-nál, $p=0,695$; GWE: 85 vs. 84% W1-nél, $p=0,998$; vs. 85% W8-nál, $p=0,984$).

Mivel minden MW paraméterre elérhetőek a normál tartományok, össze tudtuk hasonlítani a különböző viziteken kóros MW paraméterekkel rendelkező betegek arányát. A GWI (normál tartomány: 1292–2505 Hgmm%) és GCW (normál tartomány: 1582–2881 Hgmm%) a W0 vizitnél csak a betegek 26%-ban és 39%-ban volt kóros, ez az arány 9%-ra csökkent mind a GWI ($p=0,124$) és a GCW ($p=0,017$) esetében a W08 vizitnél. Minden beteg, aki a W48 vizitet teljesítette, normális GWI-vel ($p=0,127$) és GCW-vel ($p=0,030$) rendelkezett. A GWW (a normális felső határ: 226 Hgmm%) a W0-nál lévő betegek 74%-ban rendellenes volt, ez az arány a W08 vizitnél 48%-ra csökkent ($p=0,073$). Minden W48 vizitet teljesítő beteg normál GWW-vel rendelkezett ($p=0,0009$). A GWE értéke (a normális alsó határa: 91%) a W0 vizitnél kóros volt a betegek 87%-ban, mely érték a W08 vizitnél nem változott (78%, $p=0,442$), de a W48 vizitet teljesítő betegek csak 29%-ban ($p=0,003$) észleltük.

5.1.6 Kedvező változások a mitrális regurgitáció mértékében, a diasztolés funkcióban és bal pitvari térfogatban a mavacamten kezelés során

A mitrális regurgitáció (MR) mértéke szignifikáns változásokat mutatott: a ≥ 3 -as mértékű MR aránya 60%-ról 44%-ra csökkent a W01 vizitnél ($p=0,297$), 16%-ra a W04 vizitnél ($p=0,0015$), és 12%-ra a W08 vizitnél ($p=0,0005$). A ≥ 2 mértékű MR 84%-ról 68%-ra csökkent a W01 vizitnél ($p=0,260$), 52%-ra a W04 vizitnél ($p=0,0164$), és 28%-ra a W08 vizitnél ($p=0,0001$). A bal pitvari térfogat és térfogatindex értékek kedvező, nem szignifikáns regressziós tendenciát mutattak a W08-as vizitig (LAV: 132 vs. 120 ml; $p=0,175$; LAVI: 66 vs. 61 ml/m²; $p=0,492$), a változások szignifikánsak voltak annál a 7 betegnél, akik a W48 vizitet teljesítették (átlagkülönbség, LAV: -46 ml; $p=0,001$; LAVI: -23 ml/m²; $p=0,001$). A laterális e' és E/e' nem szignifikáns változásokat mutatott a W08 vizitig (laterális e': 6,8 vs. 7,9 cm/s, $p=0,230$; E/e': 18 vs.

14, $p=0,093$), az E/e' tekintetében (átlagkülönbség: -7, $p=0,035$) a változások szignifikánsak voltak abban a 7 betegben, kik a W48 vizitet teljesítették.

5.1.7 A teljes 29 oHCM beteg csoportja hasonló változásokat mutatott minden értékelt paraméter tekintetében

A teljes 29 oHCM betegből álló csoportban a változások időbelisége és a változások mértéke hasonló volt az összes értékelt klinikai, echokardiográfiás és biomarker változás esetében.

5.1.8 Biztonsági profil és mellékhatások

Három betegnél alakult ki pitvarfibrilláció (AF) a mavacamten kezelés során (egy 58 éves, egy 56 éves nő és egy 50 éves férfi), akik mindegyikének kórelőzményében szerepelt már AF. Az AF 36, 188 és 21 nappal a mavacamten kezelés kezdete után jelentkezett. Minden beteg sikeresen konvertálható volt sinus ritmusba (SR), és az utolsó követésig az SR-ben maradtak. Nem fordult elő hospitalizáció szívelégtelenség miatt, nem fordult elő súlyos aritmia vagy 50% alatti EF.

5.2 Kardiális eltérések vizsgálata kiterjesztett transztorakális echokardiográfiás módszerekkel enyhe SARS-COV-2 fertőzés után

Összességében tizenegy, morfológiai vagy funkcionális echokardiográfiás paraméter változói mutattak statisztikai különbséget a poszt-COVID betegcsoport és a kontrollcsoport között. A változás nagysága ezekben a paraméterekben minimális vagy enyhe mértékű volt, 1–11,7%-os relatív változást mutatva.

5.2.1 A bal szívfél dimenziójának paraméterei

A bal szívfél méreteit és térfogatát leíró paraméterek között az LV végdiasztolés átmérője (46,2 vs. 47,9 mm; $p=0,020$), az LV végszisztolés térfogatindexe (15,5 vs. 17,1 ml/m²; $p=0,013$) és az LV poszterior fal vastagsága (8,5 vs. 9,0 mm; $p=0,042$) mutatott szignifikáns különbséget a poszt-COVID és a kontrollcsoport között. Azonban a relatív különbség <10% volt az összes különböző paraméter esetében, ami csak enyhe LV dilatációra utalt a poszt-COVID csoportban.

5.2.2 A bal szívfél funkcionális paraméterei

Az LV szisztolés funkcióját jellemző paraméterek, beleértve az LV ejekciós frakciót (68,0 vs. 66,0%; $p=0,031$), a stroke volument (75,5 vs. 70,5 ml; $p=0,004$) és a stroke volumen indexet (41,6 vs. 37,4 ml/m²; $p=0,0003$), mind szignifikánsan, de csak enyhe mértékben csökkentek a poszt-COVID betegcsoportban. Itt is a paraméterek relatív csökkenése közül 10%-os csökkenés volt a legnagyobb. Érdekes módon a stroke volumen mértékének enyhe csökkenése ellenére a perctérfogat és a szívindex nem különbözött a csoportok között, mivel a szívfrekvencia szignifikánsan megnőtt a poszt-COVID betegekénél (70,9 vs. 75,6 bpm; $p=0,029$), ami feltehetően kompenzálta a stroke volumen csökkenését. Az LV szisztolés funkcióját reprezentáló paraméterek között a globális longitudinális strain mutatta az egyik legszignifikánsabb különbséget a két csoport között [-20,3 vs. -19,1 %; $p=0,0007$], a relatív csökkenés 5,9%-os volt. A

csökkent GLS érték az LV dimenzió és funkció számos paraméterével korrelált az egyváltozós korrelációs analízisben, de csak az LV stroke volumen index-el (részleges korrelációs együttható, r_{partial} együttható: $-0,284$; $p=0,029$) és a bal pitvari térfogat index-szel (r_{partial} : $-0,343$; $p=0,008$) mutatott korrelációt többváltozós analízis során. Az LV diasztolés funkciót jellemző paraméterek nem különböztek a vizsgált és a kontrollcsoport között.

5.2.3 A miokardiális munka paraméterei

A miokardiális munka paraméterei tekintetében a GWI (1975 vs. 1829 Hgmm%; $p=0,007$) és a GWE (96 vs. 95%; $p=0,0389$) szignifikánsan csökkent, míg a másik két miokardiális munka paraméter, az GCW (2383 vs. 2341 Hgmm%; $p=0,080$) és a GWW (99 vs. 107 Hgmm%; $p=0,088$) szintén jelentős különbségeket mutatott, közel a szignifikancia mértékéhez. A csökkenő GWI és GWE érték az LV dimenzió és funkció több paraméterével korrelált az egyváltozós korrelációs analízisben, de a többváltozós regressziós analízisben egyik paraméterrel sem korrelált (kivéve a GLS-t és a szisztolés RR-t, amelyekből származnak).

5.2.4 A jobb szívfél dimenzionális és funkcionális paraméterei

A jobb szívfél méretei nem mutattak statisztikai különbséget a két csoport között. A funkcionális paraméterek között a TAPSE értéke szignifikáns csökkenést mutatott a poszt-COVID betegeknél (23,75 vs. 22,5 mm; $p=0,039$), míg a tricuspidalis anulus s' sebesség értékei hasonlóak voltak. Azonban a jobb kamrai longitudinális szabad fali strain értékei szignifikánsan csökkentek a poszt-COVID betegeknél ($-26,6$ vs. $-23,8\%$; $p=0,0003$), ami a legjelentősebb változást, és a legnagyobb relatív különbséget mutatta a két csoport között, ami 11,7% volt.

5.2.5 Billentyű elváltozások

Egyik csoportban sem találtunk hemodinamikailag szignifikáns sztenotikus elváltozást. Enyhe aorta (4 beteg, 4,65%), mitrális (13 beteg, 15,1%), pulmonális (28 beteg, 32,6%), és tricuspidalis (8 beteg, 9,3%) regurgitációt találtunk, azonban mindez hemodinamikailag nem volt szignifikáns.

6. MEGBESZÉLÉS

6.1 A mavacamten „real-world” hatékonyságának vizsgálata obstruktív HCM-es betegekben

Vizsgálatunk újszerű megfigyelése, hogy a mavacamten már egy hét kezelés után szignifikánsan csökkenti mind a nyugalmi, mind a provokált LVOT gradienseket. A mavacamten hatását a gradiens csökkenésére mind az EXPLORER-HCM, mind a VALOR-HCM vizsgálatokban legkorábban 4 hétnél értékelték, és a „real-world” HCM betegkohorsz tanulmányok is csak 4 hét után vizsgálták a gradiens csökkenést. Mivel a mavacamten könnyen felszívódik (medián t_{max} 1 óra) az orális beadás után és a becsült biohasznosulása 85%, a gyógyszer viszonylag gyors hatása és a klinikai válasz gyors kialakulása nem meglepő. Ez a megfigyelés felveti annak lehetőségét, hogy

mavacamten olyan klinikai helyzetekben is alkalmazható, ahol viszonylag gyors (azaz néhány héten belül) LVOT gradiens csökkentésre van szükség oHCM betegeknél. Tanulmányunk egy másik új megállapítása, hogy a mavacamten hatékony olyan oHCM betegeknél is, akiknek >100 Hgmm LVOT gradiensük van. Az EXPLORER-HCM tanulmányban a nyugalmi és a Valsalva gradiens 52 Hgmm és 72 Hgmm volt; míg a VALOR-HCM vizsgálatban a nyugalmi és a Valsalva gradiens 51 Hgmm és 75 Hgmm volt. A mavacamtennel kezelt „real-world” oHCM csoportokban a nyugalmi LVOT gradiens 41-56 Hgmm volt, míg a Valsalva gradiens 72-104 Hgmm. A mi betegcsoportunkban a nyugalmi és a Valsalva gradiens 121 Hgmm és 167 Hgmm volt, ami több mint kétszeres mértékű, mint a klinikai vizsgálatokban. Az LVOT gradienseken túl a betegcsoportunk klinikai állapotának súlyosságát jól bizonyítja a biomarkerek jelentősen megnövekedett szintje is. Az NT-proBNP szintek az EXPLORER-HCM és VALOR-HCM vizsgálatokban 777 pg/ml és 724 pg/ml voltak; míg a mi betegcsoportunkban 2952 pg/ml volt. Az EXPLORER-HCM és a VALOR-HCM vizsgálatokban a troponin szintek rendre 12,5 ng/l és 14 ng/l voltak, míg pácienseinknél 35 ng/l volt. Mivel a mavacamten kezelés ebben a betegcsoportban is gyors és szignifikáns gradiens csökkenéssel járt, adataink szerint a mavacamten használata ugyanolyan hatékony és biztonságosnak tűnik ebben a súlyos oHCM betegcsoportban is, mint amilyen a miénk.

Azt is igazoltuk, hogy a gradiens csökkenése, a diasztolés funkció javulása és a szisztolés funkció változatlansága mellett a miokardium funkciójára vonatkozó új echokardiográfiás paraméterek, a miokardiális munka paraméterei (MW) is gyorsan és szignifikánsan csökkentek. Mivel a mavacamten közvetlenül befolyásolja a szívizom kontrakcióját, a miokardiális munka paramétereinek változásának jellemzése kiemelten fontosnak tűnik. Megfigyeltük, hogy több MW paraméter kedvező változást mutatott, ahogy az LVOT gradiens csökkent, a GWI és GCW változásai már W04 vizitnél szignifikánssá váltak. Mivel a MW paraméterek számítása részben a becsült LV szisztolés nyomáson alapul (amely a szisztolés aorta nyomásból és az LVOT nyomásgradiensből származik), erős korreláció van az LVOT gradiens és a GWI és GCW között (de kisebb a GWW és GWE között). Ezért nem meglepő, hogy az LVOT gradiensének csökkenésével a GWI és GCW is csökken, ami önmagában valószínűleg a gradiens csökkenése miatt a bal kamra nyomásának változását jelenti, nem pedig feltételezett közvetlen hatást a kontrakcióra. Ennek következtében az oHCM-es betegeknél a GWI és GCW változásai nem feltétlenül informatívak, mivel ezek a paraméterek normál tartományban lehetnek, a csökkent GLS és az emelkedett LVOT gradiens következtében kialakult magas bal kamrai nyomás miatt. Azonban a kedvező változásuk nyilvánvaló volt, és minden betegnél normalizálódtak a GWI és GCW értékek. Mivel a GWW és GWE kevésbé korrelál az LVOT gradienssel, a numerikus változásukat nem befolyásolja olyan erősen az LVOT gradiens csökkenése, mint a GWI

és GCW változásait. A GWW és GWE változását leginkább az mutatja, hogy csökkent a kóros értékeket mutató betegek aránya. A kezdeti állapotban a betegek 74%-ban kóros GWW és 87%-ban kóros GWE értékeket tapasztaltunk; ezek az arányok folyamatosan csökkentek a mavacamten kezelés alatt. Ebben az összefüggésben a miokardiális munka paraméterei további diszkrimináló erőt nyújthatnak a GLS-hez képest oHCM-es betegeknél, különösen a mavacamten kezelés konkrét aspektusainak vizsgálatakor, mint például a terápiára adott válasz, a kezelés sikertelensége vagy a bizonyos betegcsoportokban észlelt hatások (pl. szarkomer mutáció hordozók vagy kifejezett fibrózist mutató betegek). Különösen fontos szempont annak a problémának az előrejelzése, hogy mely betegeknél alakul ki szisztolés diszfunkció a mavacamten kezelés során. Azonban ennek a mellékhatás prediktorainak azonosítása nehéz, mivel viszonylag kevés betegben tapasztalható LVEF <50% a mavacamten kezelés során.

Összefoglalva, a direkt miozin inhibitor mavacamten hatékonyan csökkenti még az extrém (>100 Hgmm) LVOT gradienseket is, és szignifikáns hatása van már egy hét kezelés után is. A szerkezeti és funkcionális kardiális paraméterekre gyakorolt hatásain túl kedvező hatással van a miokardiális munka paramétereire is. Bár a mavacamten terápia hosszú távú eredményei elérhetők a EXPLORER-HCM és VALOR-HCM vizsgálatok hosszú távú kiterjesztési (LTE) tanulmányaiból, amelyek bizonyítják a kezelés hosszú távú hatékonyságát és biztonságát, ezek az ígéretes eredmények az eredeti vizsgálati populációkból származnak, ezért potenciálisan kitéve lehetnek a szelekciós torzításnak. Ennek következtében nagy szükség van a "real-world" adatokra, lehetőleg nagy betegszámú, multicentrikus adatokból, különös tekintettel a hatásossági- és biztonságossági paraméterekre, mint például a pitvarfibrilláció, szívelégtelenség és hirtelen szívhalál kockázata.

6.2 Kardiális eltérések vizsgálata kiterjesztett transztorakális echokardiográfias módszerekkel enyhe SARS-COV-2 fertőzés után

Bár jól ismertek a COVID-19 betegek echokardiográfias változásai, a betegség hosszú távú kardiális következményeiről, különösen a fiatalok és betegség enyhe formája által érintett személyeknél még kevés adat áll rendelkezésre. Vizsgálatunkban azt találtuk, hogy kiterjesztett echokardiográfias technikák által jellemzett paraméterek olyan szubklinikus kardiális eltéréseket igazolnak, melyek gyakoriak enyhe SARS-CoV-2 vírusfertőzés után. Ezek a szubklinikus miokardiális sérülések enyhe SARS-Cov-2 fertőzés után laboratóriumi vizsgálatokkal, EKG-vel vagy standard LV echokardiográfias paraméterekkel nem mutathatóak ki. A kardiális érintettség előfordulása a COVID-19 fertőzés fontos aspektusa, és a bal- vagy jobb szívfél érintettségét jelző echokardiográfias változások gyakoriak és széles körben észlelhetők akut COVID-19 fertőzés miatt hospitalizált betegeknél. Ezen változások közé tartozik a bal kamra szisztolés és diasztolés funkciójának paramétereit, a jobb kamra szisztolés

funkciójának több paraméterét, valamint a pulmonális áramlás paramétereit érintő elváltozások. Több tanulmányban az LVEF csökkenése összefüggésbe volt hozható a klinikai állapot romlásával és a halálozással. A megemelkedett NT-proBNP és troponin szintek prediktívek voltak a stroke volumen, a perctérfogat és a szívindex csökkenése szempontjából, amelyek kedvezőtlen kimenetekkel társultak. Azonban a nem-invazív hemodinamikai paraméterekkel ellentétben a troponin-I emelkedése és az LVEF csökkenése nem mutatott szignifikáns korrelációt. A bal kamra nemcsak szisztolés, hanem diasztolés funkciója is érintett, és a megemelkedett E/e' arány a halálozás független prediktora. Figyelemre méltó, hogy az LV globális longitudinális strain csökkenése nemcsak a halálozás növekedésével jár, hanem egy $\leq 15,20\%$ -os határérték is prediktív értéket mutatott, 77%-os szenzitivitással és 75%-os specificitással. Janus és munkatársai azt is kimutatták, hogy a GLS csökkenése erős előrejelzője a COVID-19 betegek halálozásának.

A kórházi ellátást kapó betegekkel ellentétben, az enyhe (kórházi ellátás nélküli) COVID-19 fertőzött betegek echokardiográfiás eltéréseivel kevés publikáció foglalkozik. Adatok utalnak arra, hogy a bal kamrai globális longitudinális strain abszolút értéke alacsonyabb az enyhe COVID-19 tünetekkel rendelkező betegek első vizsgálatakor, és emellett nem észlelhető szignifikáns különbség a hagyományos paramétereket illetően az egészséges kontrollcsoporthoz képest. Egy előzetes publikációban Uzieblo-Zyczkowska és munkatársai nem találtak különbséget a GLS-t illetően enyhe COVID-fertőzés utáni poszt-COVID betegeknél és kontrolloknál, bár csak 31 beteget vizsgáltak. Irodalmi adatok szerint az LV GLS-nek van szerepe a szubklinikus bal kamra működési zavar kimutatásában a COVID-19-ből felépült betegeknél, még tünetmentes vagy enyhe betegség esetén is, de a kapott eredmények kevésbé voltak meggyőzőek, mint a súlyos betegségben szenvedőknél. Egy prospektív, megfigyeléses vizsgálatban, amelyet Ikonomidis és munkatársai végeztek, 70 COVID-19 beteget (34,28% enyhe betegséggel) vizsgáltak a fertőzés utáni 12 hónappal. A GLS értékek a COVID-19 betegeknél határérték mértékű javulást mutattak a 4 hónapos értékekhez képest, bár ezek továbbra is rosszabbak maradtak a kontrollokhöz képest.

Adataink azt is alátámasztják, hogy a GLS az a paraméter, amely az egyik legkifejezettebb különbséget mutatja a poszt-COVID csoportban. Ezek a változások azonban mérsékeltek (~6% relatív változás), és nehéz betegszinten alkalmazni, mivel sok beteg értéke a "normális" tartományba esik. Egy másik fontos tanulmányban 383 beteget szűrtek a COVID-19 posztakut fázisában a szív érintettségére. A betegek körülbelül negyede ($n=102$) valamilyen kardiális érintettséget mutatott, beleértve a bal kamrai szisztolés és diasztolés funkciózavart, megnövekedett pulmonális nyomást és perikardiális betegséget, azonban a legtöbb betegnek kezdeti mérsékelt tüdőérintettsége is volt. A szerzők megállapították, hogy a követés során bármilyen eltéréssel rendelkező betegek száma folyamatosan csökkent, a többiek pedig kevésbé súlyos változásokat

mutattak. Fontos megjegyezni, hogy ez a betegpopuláció három különböző hullámban került észlelésre a járvány során, és a szerzők következtetései szerint a különböző vírustörzsek eltérő mintázatokat mutattak.

Saját eredményeink azt is mutatták, hogy a GLS mellett a miokardiális munka paraméterei voltak a leginformatívabbak a poszt-COVID csoportban. Bár a GLS még viszonylag új, jól validált paraméter a kardiális érintettség vizsgálatára, klinikai értékét befolyásolja az afterload változásaitól való függősége. Az LV MW egy új paraméter, amely ugyanazon a speckle tracking módszeren alapul, de a GLS-el ellentétben nem függ az afterloadtól, így érzékenyebb paraméter az LV funkciójának szegmentális és globális változásaira, mint az EF és GLS. A COVID-19 kapcsán a GWI szignifikáns csökkenését igazolták először egy COVID-19 betegnél, aki hospitalizációjakor normális EF és GLS paraméterekkel rendelkezett, majd a GWI csökkenés egy hónap után szignifikáns javulást mutatott. Az Ikonmidis és munkatársai tanulmányában a szerzők megállapították, hogy a fertőzés után 4 hónappal vizsgálva, a COVID-19 betegek szignifikánsan rosszabb GWE és magasabb GWW értékeket mutattak a kontrollcsoporthoz képest. Továbbá eredményeik azt mutatták, hogy 12 hónap után szignifikáns javulás történt ezekben az értékekben; azonban ezek a markerek továbbra is alacsonyabbak voltak a kontrollokhoz képest. Egy 136 COVID-19 miatt kórházba került betegből álló retrospektív kohorszban a betegek 79%-nak rendellenes GWE-je volt, annak ellenére, hogy 81%-nak bal kamra ejekciós frakciója normális volt. A magasabb GWE alacsonyabb kórházi halálozással járt, ezen felül az interleukin-6 szinttel mért szisztémás gyulladás csökkent GWE-vel is összefüggésbe volt hozható. A SARS-COV-2 fertőzés a jobb kamrára kifejtett hatása az elsőként leírt kardiális eltérések közé tartozott. Vizsgálatunkban a jobb kamrai szisztolés funkció és kontraktilitás, a TAPSE és az RV szabad fali strain paraméterei csökkentek a poszt-COVID betegekben. A jobb kamra érintettségét feltételezhetően az utóterhelés növekedése okozza, amely a tüdőfertőzés, az ARDS vagy a tüdőembólia/trombózis okozta pulmonális rezisztencia növekedése miatt történik. Az RV funkciózavart okozhatja a SARS-Cov-2 közvetlen miokardiális károsodása, endotél gyulladás (mikrovaszkuláris és makrovaszkuláris működési zavar miatt), a vazoaktív peptidok hatása és gyulladásos károsodás is. Mivel a betegcsoportunkban nem volt szükség légzési szövődmények miatt hosszabb kórházi kezelésre, az utóbbi mechanizmusok tűnnek meghatározónak az RV károsodás magyarázatára a betegcsoportunkban. Hasonlóan a mi megfigyeléseinkhez, mások is beszámoltak csökkent RV szabad fali strain értékekről, mely igazolhatja a jobb kamra érintettség hosszabb távú fennállását, így e tekintetben annak az egyik legerősebb prediktora lehet. Az RV strain és a gyulladásos markerek korrelációja arra is utal, hogy az immunválasz döntő szerepet játszik a kardiális érintettség kialakulásában.

7. ÖSSZEFOGLALÁS ÉS EREDETI MEGÁLLAPÍTÁSOK

7.1 A mavacamten kezelés **még >100 Hgmm LVOT gradienssel rendelkező oHCM-es betegekben is szignifikáns gradiens csökkenést eredményezett.**

7.2 **Az LVOT gradiens szignifikáns csökkenése már egy hét mavacamten kezelés után is megfigyelhető volt.**

7.3 Mavacamten kezelés során az LVOT gradiens csökkenésével párhuzamosan csökkentek a laboratóriumi biomarker-szintek, javult a NYHA funkcionális osztály és a 6 perces sétatávolság, valamint kedvező változások következtek be a mitrális regurgitáció mértékében, a diasztolés funkcióban és a bal pitvari térfogatban. Az LV átmérők, az LV térfogatok, az LV ejekciós frakció vagy globális longitudinális strain nem változott szignifikáns mértékben.

7.4 Bár a globális longitudinális strain nem mutatott szignifikáns változást, **a miokardiális munka paraméterei kedvező, szignifikáns változásokat mutattak a mavacamten kezelés során.**

7.5 **Még enyhe COVID-19 poszt-akut fázisában is finom funkcionális változásokat lehet kimutatni** kiterjesztett echokardiográfiás módszerekkel.

7.6 A miokardiális deformáción alapuló képalkotás detektálható különbségeket képes kimutatni a bal és jobb kamra funkcióját illetően **enyhe COVID-19 után**, melyek közül **a bal kamra globális miokardiális munka index és a jobb kamra szabad fali strain változása a legkifejezettebb változás.**

7.7 Bár hagyományos echokardiográfiás paraméterek is mutathatnak eltéréseket enyhe COVID-19 után (pl. LV ejekciós frakció, LV végdiasztolés átmérő, stb.), azonban **ezen paraméterek relatív változása általában enyhe.**

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Bármely jelentős kutatás, különösképpen egy PhD munka lezárása mindig közös erőfeszítés eredménye. Hálás köszönetet szeretnék mondani mindannak a számos személynek a szakmai és magánéletemben, akik hozzájárultak e munkához, és megadták azt a szükséges támogatást, amely lehetővé tette e tudományos értekezés megszületését.

Először is, hálámat fejezem ki témavezetőmnek, Prof. Dr. Sepp Róbertnek a folyamatos mentorálásért, a PhD munkám során nyújtott rendíthetetlen támogatásért, valamint a kapcsolódó kutatások magas szintű szakmai irányításáért. Türelme, intellektuális szigorúsága és széleskörű szaktudása felbecsülhetetlen értékű volt a kutatás és a disszertáció megírásának minden szakaszában.

Őszinte köszönettel tartozom Prof. Csanády Miklósnak és Prof. Forster Tamásnak, hogy lehetőséget adtak arra, hogy rezidens orvosként csatlakozhassam Intézetükhöz. Ők, és mellettük Prof. Dr. Varga Albert is kulcsszerepet játszottak abban, hogy megismerjem az echokardiográfia és a szívelégtelenség területének lenyűgöző világát, amely e kutatás alapját képezi. Korai és értékes támogatásuk nélkülözhetetlen volt. Hálás vagyok Prof. Dr. Szili-Török Tamásnak, a Kardiológiai Centrum jelenlegi vezetőjének is, a folyamatos szakmai vezetésért és intézményi támogatásért.

Szeretném megköszönni az egész klinikai személyzet elkötelezettségét. Kezdetektől fogva a korábbi II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ kollégái, rezidensei, asszisztensei és ápolói támogató környezetet biztosítottak, amely lehetővé tette kutatásom hatékony és zavartalan folytatását. Külön hálámat fejezem ki a kardiológiai rezidenseknek, asszisztenseknek és ápolóknak a mindennapi klinikai munka irányításához nyújtott nélkülözhetetlen, magas színvonalú hozzájárulásukért, amely elengedhetetlen volt a vizsgálatokhoz.

Továbbá köszönetet mondok kollégáimnak a Kardiológiai Centrum Szívelégtelenség és Szívizombetegségek Munkacsoportjában. Dr. Takács Hedvig, Dr. Rác Gergely, Dr. Kormányos Árpád, Dr. Borbás János, Dr. Schwartz Noémi és Dr. Polestyuk Bianka folyamatos szellemi inspiráció, szakmai motiváció és barátság forrásai voltak a kutatási folyamat során. Dr. Pálkás Attila barátságát és szakmai támogatását is hálásan elismerem.

Végül, de nem utolsósorban, legmélyebb hálámat fejezem ki a családomnak. Szüleimnek, húgomnak, férjemnek és gyermekeimnek köszönöm a rendíthetetlen érzelmi támogatást, türelmet és áldozatot, amely végigkísért a disszertáció megírásának és életemnek ezen megterhelő szakaszában. Ez az eredmény éppúgy az övék, mint az enyém.