

**ARITMIA ANALÍZIS LANGENDORFF SZERINT PERFUNDÁLT SZÍVBEN:  
JELENTŐSÉGE A MODELL KARAKTERIZÁLÁSÁBAN  
ÉS ÚJ ARITMIA DEFINÍCIÓK VALIDÁLÁSÁBAN**

**PhD összefoglaló**

**Dr. Takács Hedvig**



**Témavezető: Dr. Farkas András**

**Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar**

**II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ**

**Szeged**

**2019**

## A TÉZIS ALAPJÁT KÉPEZŐ TELJES KÖZLEMÉNYEK

**I. Takács, H;** Kui, P; Farkas, A S; Sarusi, A; Forster, T; Papp, J Gy; Varró, A; Curtis, M J; Shattock, M J; Farkas, A; Ventricular cycle length irregularity affects the correlation between ventricular rate and coronary flow in isolated, Langendorff perfused guinea pig hearts. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 77 pp. 45-52., 8 p. (2016).  
*Impakt faktor (2016): 2,238*

**II. Regev, A; Takacs, H;** Farkas, A S; Rarosi, F; Polyak, A; Papp, H; Ivany, E; Papp, J Gy; Varro, A; Farkas, A; Application of ventricular tachyarrhythmia definitions of the updated Lambeth Conventions provides incompatibility with earlier results, masks antifibrillatory activity and reduces inter-observer agreement. *Journal of Physiology and Pharmacology* 70: 1 (2019).  
*Regev Assaf és Takács Hedvig egyformán járultak hozzá a közleményhez, és emiatt osztoznak az elsőszerzőségeen.*  
*Impakt faktor (2018): 2,544*

## TOVÁBBI RELEVÁNS TELJES KÖZLEMÉNYEK

**III. 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. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 80 pp. 26-34., 9 p. (2016).  
*Impakt faktor (2016): 2,238*

**IV. 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. *Journal of Physiology and Pharmacology* 67: 5 pp. 731-737. , 7 p. (2016).  
*Impakt faktor (2016): 2,883*

## IDÉZHETŐ ELŐADÁSKIVONATOK

**I. Takács, H;** Farkas, AS; Forster, T; Varró, A; Farkas, A; Az új Lambeth convenciók módosított kamrafibrilláció definíciója megváltoztathatja az aritmiavizsgálatok konklúzióját. (The new definition of ventricular fibrillation of the upgraded Lambeth conventions may substantially alter the conclusions of arrhythmia investigations); *Cardiologia Hungarica 44: Suppl. E pp. E38-E39. (2014)*

**II. Takács, H;** Kui, P; Farkas, A; Forster, T; Varró, A; Farkas, A; A kamrai irregularitás okozta koronáriaáramlás-növekedés mechanizmusa izolált, langendorff perfundált tengerimalac szívben (The mechanism of increased coronary flow caused by ventricular irregularity in isolated, langendorff perfused guinea pig hearts); *Cardiologia Hungarica 45: Suppl. D pp. D25-D26. (2015)*

**III. Kui, P; Takács, H;** Morvay, N; Leprán, I; Farkas, A; Varró, A; Forster, T; Farkas, A; Sportszív kamrahipertrofia modell beállítása nyulakban (Setting up an athlete's heart model in rabbits); *Cardiologia Hungarica 45: Suppl. D p. D34 (2015)*

**IV. Prorok, J; Kui, P; Takács, H;** Oravec, K; Hézsó, T; Polyák, A; Farkas, AS; Papp, JGy; Varró, A; Tóth, A; Acsai K; A szelektív NCX-gátlás csökkenti a hypokalaemia és a kamrafibrilláció által okozott miokardiális diszfunkciót. (Selective NCX inhibition reduces myocardial dysfunction associated with hypokalaemia and ventricular fibrillation); *Cardiologia Hungarica 46: Suppl. F p. F60 (2016)*

**V. Kui, P; Takács, H;** Morvay, N; Leprán, I; Tizslavicz, L; Nagy, N; Ördög, B; Farkas, A; Forster, T; Varró, A; Farkas AS; Repolarizációs érzékenység vizsgálata nyúl sportszívmodellben. (Examination of the repolarization sensitivity in a rabbit athlete's heart model); *Cardiologia Hungarica 46: Suppl. F p. F40 (2016)*

**VI. Kui, P; Takács, H;** Morvay, N; Leprán, I; Tizslavicz, L; Nagy, N; Ördög, B; Farkas, A; Forster, T; Varró, A; Farkas AS; Proaritmia érzékenység vizsgálata nyúl sportszívmodellben (Assessment of proarrhythmia sensitivity in a rabbit athlete's heart model); *Sportorvosi Szemle 57: 1 p. 7 (2016)*

**VII. Kui, P; Takács, H;** Polyák, A; Morvay, N; Leprán, I; Nagy, N; Ördög, B; Farkas, A; Forster, T; Varró, A; Farkas AS; Investigation of electrophysiological abnormalities in a rabbit athlete's heart model; *Cardiovascular Research 111: Suppl. 1 p. S101 (2016)*

## Bevezetés

Az aritmiák, a szívre és annak funkciójára gyakorolt közvetlen hatásuk a szív- és érrendszeri kutatások fontos részét képezik. Jelentőségükre felhívja a figyelmet, hogy a malignus kamrai ritmuszavarok által okozott hirtelen szívhalál napjainkban is komoly közegészségügyi problémát jelent. Ugyanakkor jelentős számú beteg él irreguláris ritmussal, melyet okozhatnak benignus kamrai vagy pitvari aritmiák. Bizonyítékokkal rendelkezünk ugyanakkor azzal kapcsolatban, hogy ez az irreguláris ritmus hosszútávon káros hatásokkal bír, például a gyakori kamrai extrasystolék, vagy korai kamrai ütések (VPB) cardiomyopathia kialakulásához vezethetnek.

Az Oscar Langendorff által több mint 100 éve leírt izolált, retrográd módon perfundált emlős szív modell manapság is igen értékes eszköze az experimentális kardiológiának. A modell rendkívül sokrétű és költséghatékony. Jelen esetben a Langendorff perfundált szíveket aritmia kutatásra használtuk, a nyert adatokat pedig a modell fiziológiájának további karakterizálására, illetve aritmia definíciók validálására használtuk fel.

Az első vizsgálatunkban a kísérleti preparátumunkban igyekeztünk jobban megérteni a kamrai aritmiák és a coronaria áramlás kapcsolatát. *In vivo* körülmények között a coronaria áramlás szabályozásában több mechanizmus is részt vesz. Azonban az irreguláris kamrai ritmus független befolyásoló faktora lehet az egyébként munka-indukálta coronaria autoregulációnak. A jelenséget ilyen körülmények között még nem vizsgálták, és a jól ismert kamrai frekvencia és coronaria áramlás összefüggése is csak aritmia mentes esetekben került leírásra.

Jelenleg is több klinikai és experimentális irányelv áll rendelkezésünkre az aritmia kutatással és menedzsmenttel kapcsolatban. A problémát az jelenti, hogy ezek az irányelvek nem egységes aritmia definíciókat használnak, ez jelentősen megnehezíti az adatok objektív értékelését és összehasonlítását. Az 1988-ban publikált Lambeth Conventions (LC I), volt az első nagy jelentőséggel bíró, uniformizált irányelv, melyet a kísérletes aritmia kutatásban használtak. A megjelenése óta eltelt 30 évben több mint 1000 citációja van a Web of Science adatai alapján. Azonban az azóta bekövetkezett technikai fejlődés, az új monitorozási technikák, a farmakológiai megoldások és persze a nagy számú aritmia kutatási eredmény, időszerűvé tette az irányelvek megújítását. Az új Lambeth Conventions (LC II) átdolgozása már azzal a szándékkal történt, hogy az felhasználható legyen mind a preklinikai mind a klinikai kutatásokban. Az új irányelv azonban jelentős változtatásokat tartalmaz a korábbihoz képest a kamrai tachyaritmia definíciókat illetően.

### ***Célkitűzések:***

A kutatási munkánk első részének célja volt megvizsgálni a kamrai ritmus irregularitásának hatását a coronaria áramlásra izolált, Langendorff perfundált tengerimalac szívben. Ezen körülmények között a coronaria áramlás független a perfúziós nyomástól és a vegetatív idegrendszerrel, csak az intramurális nyomás és a munka indukálta coronaria autoreguláció játszik szerepet a szabályozásban. Miután a kamrai irregularitás szignifikánsan befolyásolta a coronaria áramlást az első kísérletsorozatban, így a mechanizmus vizsgálata volt a második kísérletsorozat célja.

Kutatási munkánk második részében azt vizsgáltuk, hogy a LC I és LC II kamrai aritmia definíciói kompatibilisek-e egymással, reprodukálhatóak-e a korábbi, LC I szerint nyert eredmények a második definíciórendszer használatával. Célunk volt továbbá vizsgálni a két független vizsgáló esetén az intra- és inter-observer variabilitást az LC I és az LC II kamrai aritmia definíciók használatára esetén.

## **Módszerek**

### ***EKG analízis, RR intervallumok mérése és RR variabilitás számítása***

A vizsgálathoz izolált, Langendorff szerint perfundált nőstény tengerimalac szíveket használtunk két kísérletsorozatban. A perfúzió módosított Krebs oldattal történt. Az első kísérletsorozatban EKG rögzítés és a coronaria áramlás mérése történt fél perces időintervallumokban, melyet a kísérlet végén a kamrák tömegére korrigáltunk. Az RR intervallumokat fél perces periódusokban mértük, függetlenül az előforduló aritmiáktól. A kamrai ciklus irregularitását az RMSSD paraméterrel jellemeztük (az RR intervallumok négyzetei átlagának négyzetgyöke). Majd a szíveket két csoportra osztottuk retrospektív módon RMSSD alapján, egy „Kis RR variabilitású” (RMSSD < 3 ms; n=50 szív) és egy „Nagy RR variabilitású” (RMSSD > 3 ms; n=37 szív) csoportra.

### ***A perfundált és a nem perfundált időszakok mérése a szívciklusokon belül***

A második kísérletsorozatban reprodukálni igyekeztünk az első kísérletsorozat körülményeit, az RR variabilitás korábban megfigyelt, coronaria áramlásra gyakorolt hatásának és a mechanizmus vizsgálatának megfelelő módosításokkal. Folyamatos EKG regisztráció történt, ezúttal 3 elvezetés, valós idejű aorta áramlást mértünk egy ultrahangos

flowméter segítségével, valamint monitoroztuk az perfúziós oszlopnymást (aorta nyomást). A bal kamrai nyomás mérése a kamrába vezetett, folyadékkal feltöltött kanülön keresztül történt, melyet a szívcsúcson keresztül vezetünk be a szívekbe. Ezekkel a módszerekkel igyekeztünk a coronariák perfundált és nem perfundált időszakait meghatározni. Végül 18 szívben sikerült reprodukálni az első kísérletsorozatnak megfelelő RMSSD és átlagos kamrai frekvencia és aorta áramlási paramétereit. Így retrospektíve 9 szívet a „Kis RR variabilitású” (RMSSD < 3 ms), 9 szívet pedig a „Nagy RR variabilitású” (RMSSD > 3 ms) csoportba soroltunk. A perfundált és a nem perfundált szakaszok analízisét a 18 szívben vakon végeztük. A 30 másodperces mintaidőszakokban megszámláltuk azokat az ütések, melyeknél a bal kamrai nyomás nem haladja meg a perfúziós nyomást a systole során, és a nem perfundált intervallumok hosszát minden systole során. Később a perfundált és a nem perfundált szakaszok kumulatív hosszát hasonlítottuk össze a két csoportban.

### ***Ischaemiás aritmiák ismételt analízise LC I és LC II kamrai aritmia definíciók szerint***

Munkánk második részében csoportunk egy korábbi kísérletsorozatának eredményeit analizáltuk újra, melyben Langendorff szerint perfundált patkányszívek szerepeltek, és három antiaritmiás szer (lidokain, kinidin és flekainid) hatását vizsgálta ischaemia indukálta aritmiákra. A vizsgálatot most két független vizsgáló (Regev és Takács) értékelte újra a LabChart7 szoftver segítségével. A szívek 30 perces ischaemiás időszakának EKG regisztrátumait elemeztük újra, a kamrai ritmuszavarok előfordulását vizsgáltuk először az LC I kamrai aritmia definíciói szerint. Vizsgáltuk a kamrai tachycardia (VT) és kamrafibrilláció (VF) epizódok számát, incidenciáját, illetve az első aritmia jelentkezésének idejét is regisztráltuk. Majd a teljes analízist megismételtük az LC II kamrai aritmia definícióinak megfelelően is. Az adatok alapján intra- és inter-observer variabilitás vizsgálata történt a Cohen-féle kappa mutató segítségével. A két vizsgáló által kapott eredményeinket összehasonlítottuk az eredeti vizsgálat eredményeivel is.

## **Eredmények**

### ***Az első kutatási munka eredményei – A kamrai ciklushossz irregularitás és a coronaria áramlás kapcsolatának megértése Langendorff perfundált tengerimalac szívben***

Vizsgálatunkban a kamrai ciklushossz ütésről-ütésre történő variabilitását a coronaria áramlás független befolyásoló faktoraként teszteltük. Természetesen az RMSSD érték

szignifikánsan nagyobb volt a „Nagy variabilitású” csoportban, ahogyan az aritmiás ütések száma is. Fontos még, hogy az átlagos szívfrekvencia nem különbözött a két csoportban, ennek ellenére a coronaria áramlás szignifikánsan nagyobbnak bizonyult a „Nagy variabilitású” csoportban. Vizsgáltuk az átlag szívfrekvencia és az áramlás összefüggését is. Mindkét csoportban szignifikáns pozitív lineáris regressziót tapasztaltunk. A görbe meredeksége azonban szignifikánsan nagyobbnak bizonyult a „Nagy variabilitású” csoportban, mely azt jelenti, hogy a nagyobb variabilitás nagyobb coronaria áramlást eredményez a fizioiógias szívfrekvencia tartományon belül tengerimalac szívekben (210-280 1/perc).

A második kísérletsorozatban reprodukáltuk az első kísérletsorozat körülményeit és a két csoportot. A valós idejű aorta áramlási adatok, a perfúziós oszlopnomás és a bal kamrai nyomás elemzése során kiderült, hogy minden szív ciklusban a bal kamrai nyomás meghaladja egy rövid időre az perfúziós oszlopnomást az ütések nagy részében a „Kis variabilitású” csoportban, mely a szív felől a perfúziós oszlopba irányuló, ún. reverz aorta áramlást eredményez ebben az időszakban. Az átlagos időtartama ezeknek a nem perfundált szakaszoknak (amikor a bal kamrai nyomás meghaladja perfúziós nyomást), nem különbözött szignifikánsan a két csoportban. Azonban azoknak az ütéseknek a száma, melyeknél nincs ilyen nem perfundált időszak, nagyobb a „Nagy variabilitású” csoportban. Így a perfundált időszakok összesített hossza szignifikánsan nagyobb a „Nagy variabilitású” csoportban. Tehát a kamrai irregularitás nagyobb mértéke megnöveli a perfundált időszakok arányát a nem perfundált időszakokhoz képest. Jellemzően azok az ütések, melyeknél nem volt nem perfundált időszak, pitvari vagy kamrai aritmiás ütések voltak.

### ***A második kutatási munka eredményei – Aritmia analízis eredmények összehasonlítása a régi és az új Lambeth Conventions kamrai aritmia definíciók szerint***

Az LC I definíciók használatával mindkét vizsgáló egyaránt konkludálta, hogy csak a flekainid volt képes csökkenteni a VF gyakoriságát kis koncentrációban. Ugyanakkor nagy koncentrációban mind a három alkalmazott szer csökkentette a VF gyakoriságát az eredmények alapján. Mindkét vizsgáló úgy találta, hogy a kálium koncentráció emelése 3 mM-ról 5 mM-ra, szignifikánsan visszaszorította az ischaemiás VF gyakoriságát. Ezek az eredmények szorosán korrelálnak a vizsgalat korábban már publikált, eredeti eredményeivel. Amikor a vizsgálók az LC II aritmia definícióit használták, egyiküknek sem sikerült kimutatnia semmilyen antiaritmiás hatást a kis koncentrációban alkalmazott gyógyszerek esetében. A „B” vizsgáló (Takács) eredményei szerint nagy koncentrációban mindhárom

alkalmazott szer csökkentette a VF gyakoriságát. Azonban az „A” vizsgáló (Regev) szerint a nagy koncentrációban alkalmazott flekainidnek nem volt kimutatható antiaritmiás hatása. Továbbá az LC II alkalmazása során egyik vizsgáló adatai sem igazolták a kálium koncentráció emelésének jól ismert antiaritmiás hatását, mely az LC I szerint értékelve egyértelműen kimutatható volt. Ezek az LC II szerint nyert eredmények sem az eredeti vizsgálat eredményeivel, sem a vizsgálok által LC I szerint végzett korábbi analízis eredményeivel nem voltak összhangban.

Az „A” vizsgáló (Regev) LC I-el és az LC II-vel nyert VT eredményi jó egyezést mutattak, azonban a „B” (Takács) vizsgálónál ugyanezen paraméterekben az egyezés csak moderált volt. Az LC II definíciókat használva mindkét vizsgáló esetében szignifikánsan több szív esetében fordult elő VF, mint LC I szerint értékelve. Mindkét vizsgálónál csak moderált volt az egyezés az LC I és LC II szerint történt értékelések VF eredményeit összehasonlítva. Az inter-observer variabilitás tekintetében az LC II VT és VF definíciók használta nem növelte az egyezést a vizsgálok között, mindkét aritmia esetén erősebb egyezés volt tapasztalható az LC I definíciók használatakor. Az aritmia megjelenési idők tekintetében mindkét vizsgáló úgy találta, hogy az LC II definíciók használta szignifikánsan hamarabbra tolt az első VF epizód megjelenését.

Azt is megvizsgáltuk, hogy mi okozhatja ezeket az eltéréseket. Az egyik ilyen ok lehet, hogy a korábban, LC I szerint VT-nek értékelt aritmiák a LC II szerint a VF kategóriába sorolódnak. A feltételezést alátámasztja, hogy az alacsony koncentrációban alkalmazott flekainid csoportban LC I használatával egyik vizsgáló sem talált VF-et, ugyanakkor LC II használatával 8 szívnél is detektáltak VF-et. A VT-k abszolút számában nem találtunk különbséget a két értékelési mód során, melynek hátterében az állhat, hogy az LC II definíciókat alkalmazva a VT epizódok fragmentálódása (kisebb szakaszokra tördelése) ellensúlyozza az VT szám csökkenést, melyet egyes VT epizódok VF kategóriába sorolása okoz.

## **Diszkusszió**

### ***A kamrai ciklus ütésről-ütésre történő variabilitás és a coronaria áramlás összefüggése Langendorff perfundált szívben***

In vitro vizsgálatunkban, hasonlóan az in vivo-ban leírtakhoz, lineáris összefüggést találtunk a kamrai frekvencia és a coronaria áramlás között. Ugyanakkor egyértelmű, hogy vizsgálatunkban ez az összefüggés teljesen független a vegetatív idegrendszerrel, mivel a



Langendorff szív denervált. Legnagyobb jelentőséggel ebben az esetben a szív munkájának és oxigén ellátásának kapcsolata lehet. Több fajban is bizonyították, hogy a munka indukálta tachycardia növeli a coronariák véráramlását, olyan módon, hogy csökkenti a koszorús erek vascularis rezisztenciáját. Ennek háttérében olyan vazodilatátor hatású anyagok nagy mértékű felszabadulása lehet, mint az adenozin, a bradykinin, az atrialis natriuretikus peptid vagy a nitrogén-monoxid. A kamrai ciklushossz ütésről-ütésre történő variabilitása hasonló a szívfrekvencia variabilitáshoz, mely a vagus aktivitás egyik biomarkere in vivo. Azonban, mivel kísérletünkben denervált szívek szerepeltek, így a megfigyelt coronaria áramlás fokozódás a variabilitás növekedésével teljesen független a vegetatív idegrendszerétől.

Az ezt követő kísérletsorozat mutatta azt meg, hogy a kamrai irregularitás koszorúsér áramlásra gyakorolt hatása a fiziológias szívfrekvencia tartományon belül annak köszönhető, hogy az irreguláris ritmus változást okoz a bal kamrai nyomás dinamikájában, és így a koszorús erek kompressziójának dinamikájában is. Reguláris ritmus mellett a bal kamrai nyomás és az intramurális nyomás minden szív ciklusban a systole idején meghaladja a perfúziós nyomást, megfordítva ezzel az aorta áramlást egy rövid időre. Ezzel szemben már egy extrasystole is legalább két olyan ütést eredményez, amikor a bal kamrai nyomás a perfúziós nyomás alatt marad, így a coronariákban ekkor is folyamatos marad az áramlás. Ez azt sugallja, hogy a kamrai irregularitás okozta koszorúsér áramlás növekedés jelensége specifikus lehet az izolált szívre, és nem feltétlenül játszik szerepet benne a munka indukálta autoreguláció.

A valós időben rögzített aorta áramlás, a perfúziós nyomás és a bal kamrai nyomás görbék alapján arra következtethetünk, hogy szabályos ritmus esetén a bal kamrából systole során ejekció következik be. Ez felveti azt a fontos kérdést, hogy hogyan kerül a retrográd perfúzió során folyadék a kamrába? A Langendorff preparátum eredeti leírása szerint, a retrográd perfúzió során az aorta billentyű zárva van, így a bal kamra lényegében üresen dobog. Az egyik magyarázat a technikai hiba lehet, a felhelyezés során sérülhet az aorta billentyű, mely emiatt átereszt. Ugyanakkor a kísérleteket nagy odafigyeléssel végezve, ez valószínűtlen, valamint a kísérletek végén végrehajtott kamra preparáció során is megbizonyosodtunk a billentyű épségéről. Valamint az aorta nyomásgörbén látható dicrot csomó jelenléte is a működő aorta billentyűre utal. A valószínűbb magyarázat az lehet, hogy habár az aorta billentyű intakt, mégsem zár tökéletesen, így a kamrába igenis bejuthat a perfúziós folyadék normál körülmények között is. Eredményeink alapján elmondható, hogy a Langendorff szerint perfundált tengerimalac szív esetén a bal kamra telődik és ejektál.

Továbbá a kamrai irregularitás megbontja a töltés és ejekció egyensúlyát, mely kihat a bal kamrai és az intramuralis nyomásra is, ezáltal pedig a koszorúsér áramlára.

Mivel az izolált, Langendorff perfundált emlősszíveket széles körben alkalmazzák proaritmia vizsgálatokban, és a különböző kiegészítő paraméterek, mint a coronaria flow segítenek a teljes rizikó felmérésben, fontos szem előtt tartani, hogy az aritmiák befolyásolhatják a koszorúsér áramlást, függetlenül a közvetlen koszorúsér hatásoktól és a frekvencia-függő értónus változástól.

### ***A régi és az új Lambeth Conventions alapján nyert aritmia definíciók összehasonlítása, korábbi Langendorff perfundált szívek regisztrátumainak segítségével***

Az LC II VF definíciójának alkalmazása során minden olyan szívben sikerült detektálni a VF-et, amiben korábban az LC I használatával. Ugyanakkor több olyan szív is volt, melyben csak LC II definíciókat használva detektáltunk VF-et. Valamint az LC II használata szignifikánsan csökkentette a VF megjelenési idejét a szívek nagy részében. Ezek az eredmények alátámasztják, hogy az LC II definíciói által kiszélesedett a VF kategória az LC I-hez képest, mivel nem csak az LC I által már korábban is detektált VF epizódokat sikerült azonosítani, hanem új VF epizódokat is felfedeztünk az LC II alkalmazásával.

Az LC I és LC II kamrai tachyaritmia definícióinak összehasonlítása magyarázatot ad az új VF epizódok megjelenésére. Az LC I definíciója szerint a VT kategóriába, míg az LC II definíciója alapján már a VF kategóriába sorolandók azok a ritmuszavarok, amiket 4 vagy annál több egymást követő kamrai extrasystole alkot, és a ritmuszavar alatt sem az RR távolság, sem a kamrai komplexus magassága, sem a morfológiája nem progresszíven változik. Ezek az LC I szerint polimorf VT-k alkotják az LC II által detektált új VF epizódokat. Erre az un. aritmia átcsoportosításra utalnak azok az adataink is, amelyek azt mutatják, hogy az LC II szerint értékelve a VT epizódok darabszáma csökkent, a VF epizódok darabszáma pedig ezzel párhuzamosan növekedett.

A VF megjelenési időpontokat tanulmányozva azt láttuk, hogy a LC II szerint értékelve a VF megjelenési időpontok nem csak a kontroll csoportban, hanem minden gyógyszerrel kezelt csoportban csökkentek. Ezek az adatok azt sugallják, hogy a VF definíció módosítása retrospektív módon képes megváltoztatni korábbi, LC I szerint értékelt farmakológiai vizsgálatok eredményeit.

Jól ismert, hogy a hyperkalaemia antiaritmiás hatású a myocardialis ischaemia és infarktus kapcsán emberben. Illetve az összefüggés az alacsony kálium koncentráció és gyakoribb kamrai aritmiák között szintén ismert és széles körben kutatott. Aggodalomra ad

okot, hogy az LC II új kamrai tachyaritmia definícióit alkalmazva a korábban egyértelműen bizonyított antiaritmiás hatása a magasabb kálium koncentrációnak teljességgel eltűnt. Ezen eredményeink azt sugallják, hogy az LC II VF definíciója jelentősen növelte a VF detekció szenzitivitását, de ezzel párhuzamosan jelentősen csökkentette annak specificitását.

Eredményeink továbbá arra hívják fel a figyelmet, hogy az LC II új kamrai aritmia definícióinak használata invalidálhatja a széles körben ismert és elfogadott patofiziológiai eredményeket az aritmiák kialakulásával kapcsolatban, illetve minden ezekre alapuló kutatási eredmény jelentőségét veszíthetné, ha az LC II aritmia definícióit használnánk.

Az LC II fő törekvése volt az aritmia értékelés objektívizálása és ezáltal az inter-observer variabilitás minimalizálása. Eredményeink ezt mutatják, hogy mind a VF, mind a VT analízis során LC I használatával erős egyezés volt látható a két független vizsgáló között, míg az egyezés az LC II-vel kisebbnek bizonyult. Tehát az új VT és VF definíciók ezt a célt sem szolgálják.

E vizsgálatunk az első, amelyben a két aritmia definíciórendszer (LC I és LC II) összehasonlítása és az új definíciók validálása történt meg. Bizonyítottuk, hogy az új kamrai aritmia definíciók nem kompatibilisek a régiekkel, így megváltoztathatják korábbi vizsgálatok konklúzióit. Valamint nem voltak képesek növelni a vizsgálok közötti egyezést, sőt inkább ennek csökkenéséhez vezettek. Mindezen figyelmeztető jelek miatt az új kamrai aritmia definíciók használatának mellőzését, vagy csak különös körültekintéssel való alkalmazását javasoljuk.

## **Köszönetnyilvánítás**

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Forster Tamásnak, a II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ volt vezetőjének és Prof. Dr. Varró Andrásnak a Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet volt vezetőjének, hogy teret és eszközöket biztosítva támogatták munkámat.

Hálámat szeretném kifejezni témavezetőm, Dr. Farkas András egyetemi docens felé, a végtelen mennyiségű segítségéért és támogatásáért a PhD tanulmányaim és a közös munka során.

Hálás köszönettel tartozom továbbá Dr. Papp Gyula Professzor Úrnak a Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetből, a sok bölcs tanácsért és támogatásáért az évek során, és hogy mindig volt egy-egy biztató mondata a számomra.

Köszönetemet szeretném kifejezni kedves kollégám, Dr. Kui Péter felé a rengeteg segítségért és az emlékezetes közös munkáért.

Valamint végtelen hálával tartozom főként a családomnak, a barátaimnak és kollégáimnak mind a II. sz. Belgyógyászati Klinikán és Kardiológiai Központban, mind a Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetben. Az ő segítségük és támogatásuk nélkül ez a munka aligha készült volna el.