

Laboratóriumi biomarkerek szerepe a szívelégtelenség reszinkronizációs kezelése utáni prognózis becslésében

Doktori értekezés

dr. Boros András Mihály

Semmelweis Egyetem
Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Széplaki Gábor, Ph.D., egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók: Dr. Kardos Attila, Ph.D., főorvos
Dr. Horváth Eszter Mária, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Vásárhelyi Barna, DSc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Járai Zoltán, Ph.D., c. egyetemi tanár
Dr. Kiss Levente, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest

2018

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke.....	3
2. Bevezetés.....	8
2.1. Előszó.....	8
2.2. A szívelégtelenség definíciója.....	8
2.3. A szívelégtelenség epidemiológiája.....	9
2.4. A szívelégtelenség diagnózisa.....	9
2.5. A szívelégtelenség patofiziológiája.....	11
2.5.1. A kamrai remodeláció.....	12
2.5.2. A neurohormonális aktiváció.....	13
2.5.3. A krónikus gyulladás.....	15
2.5.3.1. A komplement rendszer.....	15
2.5.3.2. A fehérvérsejtek és a vörösvértestek.....	17
2.5.4. A biokémiai változások.....	20
2.6. A szívelégtelenség terápiája.....	20
2.6.1. A kardiális reszinkronizációs terápia.....	21
2.6.1.1. Diszszinkronia.....	21
2.6.1.2. Biventrikuláris ingerlés.....	24
2.6.1.3. Hatásmechanizmus.....	24
2.6.1.4. Prognosztikus tényezők.....	27
2.6.1.5. Prediktív tényezők, biomarkerek.....	31
2.7. A szívelégtelenség predikciós modelljei.....	37
3. Célkitűzés.....	44
4. Módszerek.....	46
4.1. A kutatási terv.....	46
4.2. A laboratóriumi mérések.....	49
4.3. A statisztikai számítások.....	50
5. Eredmények.....	53
5.1. A rutin laboratóriumi biomarkerek változása a CRT hatására.....	53
5.1.1. A betegek jellemzői.....	53
5.1.2. Echokardiográfiás változások.....	53
5.1.3. Kardiovaszkuláris biomarkerek változása.....	54
5.1.4. Renális és gyulladássos biomarkerek változása.....	56

5.1.5. Hepatobiliáris biomarkerek változása	57
5.1.6. Metabolikus biomarkerek változása	57
5.2. A neutrofil granulociták és a limfociták arányának prognosztikus szerepe CRT-ben.....	60
5.2.1. A betegek jellemzői.....	60
5.2.2. A CRT hatására bekövetkező 6 hónapos változások	60
5.2.3. A 6 hónapos reverz remodeláció előrejelzése.....	62
5.2.4. A 2 éves mortalitás előrejelzése	66
5.3. A vörösvértest átmérő eloszlás prediktív jelentősége CRT-ben.....	70
5.3.1. A betegek jellemzői.....	70
5.3.2. A CRT hatására bekövetkező 6 hónapos változások	71
5.3.3. A 6 hónapos reverz remodeláció előrejelzése.....	72
5.3.4. Az 5 éves mortalitás előrejelzése	74
5.4. A komplement komponensek prognosztikus szerepe CRT-ben.....	84
5.4.1. A betegek jellemzői.....	84
5.4.2. A CRT hatására bekövetkező 6 hónapos változások	85
5.4.3. A 6 hónapos reverz remodeláció előrejelzése.....	86
5.4.4. Az 5 éves mortalitás előrejelzése	87
5.5. Kiegészítő számítások.....	91
6. Megbeszélés	94
6.1. A rutin laboratóriumi biomarkerek változása a CRT hatására.....	94
6.2. A neutrofil granulociták és a limfociták arányának prognosztikus szerepe CRT-ben.....	96
6.3. A vörösvértest átmérő eloszlás prediktív jelentősége CRT-ben.....	98
6.4. A komplement komponensek prognosztikus szerepe CRT-ben.....	100
6.5. Kutatásaink erősségei és limitációi.....	102
7. Következtetések.....	106
8. Összefoglalás	108
9. Summary.....	109
10. Irodalomjegyzék	110
11. Saját publikációk jegyzéke	132
11.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények	132
11.2. A disszertációtól független közlemények	132
12. Köszönetnyilvánítás	133

1. Rövidítések jegyzéke

ACE-I	angiotensin-converting-enzyme inhibitor, angiotenzin konvertáz enzim gátló
ALP	alkaline phosphatase, alkalikus foszfatáz
ANP	atrial natriuretic peptide, pitvari nátriuretikus peptid
ARB	angiotensin receptor blocker, angiotenzin receptor blokkoló
AUC	area under the curve, görbe alatti terület
BB	beta blocker, béta blokkoló
BMI	body mass index, testtömeg index
BNP	brain natriuretic peptide, agyi nátriuretikus peptid
CA-125	carbohydrate antigen-125, karbohidrát antigén 125
CARE-HF	Cardiac Resynchronization-Heart Failure vizsgálat
CI	confidence interval, konfidencia intervallum
CK	creatine kinase, kreatin kináz
CKMB / CK	kreatin kináz enzim és a kreatin kináz MB izomenzim aránya
CKMB	creatine kinase MB isoenzyme, kreatin kináz MB izoenzim
COMPANION	Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure vizsgálat
CRP	C-reactive protein, C-reaktív protein
CRT upgrade	cardiac resynchronization therapy upgrade, bal kamrai elektróda beültetése megelőző hagyományos jobb kamrai pacemaker esetén
CRT	cardiac resynchronization therapy, kardiális reszinkronizációs terápia
CRT-D	cardiac resynchronization therapy with defibrillator, kardiális reszinkronizációs terápia implantálható kardioverter defibrilláció funkcióval
CRT-P	cardiac resynchronization therapy with pacemaker only, kardiális reszinkronizációs terápia pacemaker funkcióval
DDD	Dual chamber Dual pacing Dual response programozás
Diabétesz	diabétesz mellitus

EDTA	ethylene-diamine-tetraacetic acid, etilén-diamin-tetraecetsav
EKG	electrocardiography, elektrokardiográfia
ESC	European Society of Cardiology, Európai Kardiológusok Társasága
fL	femtoliter
GDF-15	growth differentiation factor-15, növekedési differenciáló faktor 15
GGT	gamma-glutamyl transferase, gamma-glutamil transzferáz
GOT	glutamic-oxaloacetic transaminase, glutamát-oxálacetát aminotranszferáz
GPT	glutamat-pyruvat transaminase, glutamát-piruvát aminotranszferáz
HDL	high-density lipoprotein, magas denzitású lipoprotein
HFmrEF	heart failure with mid-range ejection fraction, közepesen csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction, megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction, csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség
HL teszt	Hosmer-Lemeshow teszt
HR	hazard ratio, rizikó hányados
ICD	implantable cardioverter defibrillator, implantálható karadioverter defibrillátor
IDI	integrated discrimination improvement, integrált diszkriminációs javulás
IL	interleukin
IQR	interquartile range, interkvartilis tartomány
Iszkémiás	iszkémiás szívelégtelenség
IVCD	non-specific interventricular conduction delay, non-specifikus intraventrikuláris vezetési zavar
kat. sz.	katalógus szám
LBBB	left bundle branch block, bal Tawara-szár blokk

LDH	lactate dehydrogenase, laktát dehidrogenáz
LDL	low density lipoprotein, alacsony denzitású lipoprotein
LVEDV	left ventricular end-diastolic volume, bal kamrai végdiasztolés volumen
LVEF	left ventricular ejection fraction, bal kamrai ejekciós frakció
LVESV	left ventricular end-systolic volume, bal kamrai végszisztolés volumen
MAC	membrane attack complex, sejtmembránt károsító lítikus komplex
MADIT-CRT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy vizsgálat
MASP	mannose-binding lectin associated serine protease, mannóz kötő lektin asszociált szerin proteáz
MBL	mannose-binding lectin, mannóz kötő lektin
MIRACLE	Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation vizsgálat
MMP	matrix metalloproteinase, mátrix metalloproteináz
MRA	mineralocorticoid receptor antagonist, mineralokortikoid receptor antagonista
MR-proADM	mid-regional pro-adrenomedullin, mid-regionális adrenomedullin propeptid
MR-proANP	midregional pro-atrial natriuretic peptide, mid-regionális pitvari nátriuretikus propeptid
n	number, esetszám
NL-arány	neutrofil granulocita / limfocita arány
non-LBBB	non left bundle branch block, nem bal Tawara-szár blokk morfológiájú intraventrikuláris vezetési zavar
NPV	negative predictive value, negatív prediktív érték
NRI	net reclassification improvement, nettó reklassifikációs javulás
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide, N-terminális agyi nátriuretikus propeptid

NYHA	New York Heart Association, New York-i Szívbetegséggel Foglalkozó Társaság
observed risk	bekövetkezett rizikó
Opt. elektróda pozíció	optimális elektróda pozíció
OR	odds ratio, esély hányados
p	probability, valószínűség
PACE	Pacing to Avoid Cardiac Enlargement vizsgálat
PPV	positive predictive risk, pozitív prediktív érték
predicted risk	számított rizikó
proBNP	brain natriuretic propeptide, agyi nátriuretikus propeptid
RAAS	renin–angiotensin–aldosterone system, renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer
RAFT	Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial vizsgálat
RDW	red blood cell distribution width, vörösvértest eloszlási szélesség
REVERSE	Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction vizsgálat
ROC	receiver operating characteristic, diagnosztikai tesztek hatékonyságának jellemzésére használt eljárás
sC5b-9	soluble membrane attack complex, szolúbilis membrán károsító komplexum
Sens	sensitivity, szenzitivitás
Spec	specificity, specificitás
sST-2	soluble somatostatin receptor type 2, szolúbilis szomatosztatin receptor 2
Szívelégtelenség	krónikus csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség
TIMP-1	tissue inhibitor of metalloproteinase-1, szöveti mátrix metalloproteináz inhibitor 1
TNF α	tumor necrosis factor alpha, tumor nekrozis faktor alfa
VVI	Ventricular sensing Ventricular on demand pacing programozás
χ^2	khi négyzet

Speciális jelölések:

Alap / „A”	kardiális reszinkronizációs terápia beültetés előtt
Kontroll / „K”	egészséges kontroll csoport
2 év / „2”	2 évvel a kardiális reszinkronizációs terápia beültetés után
6 hónap / „6”	6 hónappal a kardiális reszinkronizációs terápia beültetés után
ns	not significant, statisztikailag nem szignifikáns
*	$0,01 \leq p < 0,05$
**	$0,001 \leq p < 0,01$
***	$p < 0,001$
****	$p < 0,0001$

Az értekezésben a Magyar Tudományos Akadémia iránymutatásának megfelelően igyekeztem használni a szakmai nyelvet. A vagytagos írású címszavak esetében a magyar helyesírás szabályai szerint jártam el. Olyan esetekben, ahol nem volt, vagy a magyar változat nem volt megfelelő, az eredeti terminus technicust alkalmaztam.

2. Bevezetés

2.1. Előszó

A Semmelweis Egyetem Doktori Iskola nappali tagozatos PhD hallgatójaként 2013 és 2016 között részt vettem a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika elektrofiziológiai munkacsoport kutatómunkájában Dr. Széplaki Gábor adjunktus úr témavezetése alatt.

Vizsgálatunk központjában krónikus szívelégtelen betegek álltak, akik kardiális reszinkronizációs terápiában (cardiac resynchronization therapy, CRT) részesültek. Feltételeztük, hogy CRT hatásra kedvező szisztémás biokémiai változások következnek be, melyek korrelálnak az echokardiográfiás változásokkal, ezért megvizsgáltuk, hogy a klinikai gyakorlatban használt rutin kardiovaszkuláris, renális, gyulladáso, hepatobiliáris és metabolikus laboratóriumi paramétereket befolyásolja-e a CRT kezelés.

Kutatócsoportunk célul tűzte ki azt is, hogy olyan hagyományos és új gyulladáso biomarkereket keressen krónikus szívelégtelenségben, melyek mérése egyszerű, költséghatékony és többlet információt nyújtanak az N-terminális agyi nátriuretikus propeptid (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP) képest, melyre „gold standard” biomarkerként tekintenek a szívelégtelenség rizikóbecslésében. Ezért megvizsgáltuk, hogy a komplement aktiváció mértékének, a fehérvérsejtek minőségi összetételének, illetve a vörösvértestek morfológiai eltérésének van-e jelentősége a szívelégtelenség CRT kezelése során.

2.2. A szívelégtelenség definíciója

A szívelégtelenség a szívizomzat strukturális, vagy funkcionális eltérése, melynek következménye, hogy a szív a perifériás szövetek oxigénigényét normál töltőnyomás melletti oxigénszállítással nem képes biztosítani (1).

Megkülönböztetünk alacsony és magas perctérfogatú szívelégtelenséget. A kamrák elsődleges érintettsége alapján bal, jobb, vagy globális szívelégtelenség állhat fenn. A pumpafunkció zavara magába foglalja a szisztolés, a diasztolés, vagy a kevert diszfunkciót, az ejekciós frakció lehet csökkent, közepesen csökken, vagy megtartott. A kialakulás időtartama alapján akut és krónikus szívelégtelenséget különítünk el (1).

Dolgozatomban a „szívelégtelenség” kifejezés az egyszerűség kedvéért a krónikusan csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségre utal.

2.3. A szívelégtelenség epidemiológiája

A szívelégtelenség előfordulásának mértékét nehéz pontosan megbecsülni, mert a különböző földrajzi térségekben a szakmai társaságok ajánlása alapján más lehet a betegség definíciója, vagy a diagnosztizálás módja. Általánosságban elmondható, hogy a fejlett országokban észlehető életminőség javulás, átlagéletkor növekedés miatt nő a szívelégtelenség előfordulása (2).

A világon megközelítőleg 23 millió ember szenved szívelégtelenségben. Az előfordulás az életkorról nő, 70 év felett a lakosság több mint 10 %-a érintett. A Framingham Heart Study alapján a szívelégtelenség prevalenciája (az összes eset száma egy adott időszakban) 50-59 év között férfiakban és nőkben 8/1000 fő, míg 80-89 év között 66/1000 fő férfiakban és 79/1000 fő nőkben (2). A betegek közel fele szisztolés szívelégtelenségben szenved (50 év alatt 15 %, 50-70 év között 33 %, 70 év felett 50 %) (3). A szívelégtelenség előfordulása a modernizáló társadalommal nő, egy vizsgálat szerint Amerikában 10 év alatt (1989-1999 között) a betegség prevalenciája 1/1000 fővel nőtt. A szívelégtelenség miatti hospitalizáció ezen időszakban megközelítőleg négyszeresére emelkedett (4).

A szívelégtelenség incidenciája (új esetek száma egy adott időszakban), akárcsak a prevalencia az életkor előrehaladtával emelkedik. A Framingham Heart Study-ban a betegség incidenciája évtizedenként megduplázódott, 40 év felett a szívelégtelenség kifejlődésének a valószínűsége a teljes élettartamra vetítve eléri a 20 %-ot (5).

2.4. A szívelégtelenség diagnózisa

A szívelégtelenség kivizsgálása során igazolni kell a betegség fennállását, meg kell határozni a beteg funkcionális állapotát, tisztázni kell az etiológiai tényezőket, meg kell tervezni a megfelelő terápiát, és mindezek alapján meg kell becsülni a prognózist (6).

A szívelégtelenség komplex klinikai képpel jár, melyet jellegzetes tünetek (diszpnoe, ortopnoe, paroxizmális nokturnális diszpnoe, fáradtság, csökkent terhelhetőség) és fizikális eltérések (alsó végtagi ödéma, emelkedett juguláris vénás nyomás, hepatojuguláris reflux, gallop ritmus, pulmonális pangás) urálnak. Ezek jelentős

része nem specifikus, így a szívelégtelenség diagnózisának felállítása eszközös vizsgálatokat igényel. A rutin laboratóriumi diagnosztikán és mellkas röntgenen kívül alapvető az elektrokardiográfia (electrocardiography, EKG) felvétele és a korai transztorakális echokardiográfia végzése (1, 6).

Az EKG felfedhet kóros elváltozásokat (ritmus, tengelyállás, frekvencia, QRS szélesség), miokardiális iszkémiát (ST szakasz / T hullám eltérések, patológiás Q hullám), ritmuszavarokat (ventrikuláris és szupraventrikuláris), vezetési zavarokat (szárblokk, atrio-ventrikuláris blokk). Legnagyobb jelentőségű a QRS szélesség megállapítása és a szárblokk jelenlétének azonosítása, ugyanis ezek a későbbi terápiát meghatározzák.

A transztorakális echokardiográfia legfontosabb feladata a szív anatómiai (volumen, geometria, izomtömeg) és funkcionális (bal kamrai, jobb kamrai, billentyű funkció, falmozgás zavar, pulmonális artériás nyomás, perikardium) feltérképezése, mely végső lépés a szívelégtelenség diagnózisának megállapításában. Csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) áll fenn, ha a betegnek szívelégtelenségre jellemző tünetei, fizikális eltérései vannak és csökkent (< 40 %) a transztorakális echokardiográfián mért bal kamrai ejekciós frakció (left ventricular ejection fraction, LVEF). Közepesen csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenség (heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF), illetve megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) diagnózisa kimondható, ha a betegnek szívelégtelenségre jellemző tünetei, fizikális eltérései vannak, az LVEF 40-49 % (HFmrEF), ill. LVEF \geq 50 % (HFpEF), melyet releváns strukturális szívbetegség (pl. bal kamrai hipertrófia) és / vagy diasztolés diszfunkció kísér emelkedett szérum nátriuretikus peptid szint mellett (NT-proBNP \geq 125 pg/mL) (1).

A szívelégtelenség igazolása során fontos feladat a klinikai funkcionális stádium meghatározása. Az európai és amerikai szakmai szervezetek iránymutatásai alapján két klasszifikációs rendszer terjedt el, mely a szívelégtelenséget súlyosság alapján sorolja kategóriákba. A nemzetközi vizsgálatok ezeket a besorolásokat alkalmazzák, így a tudományos eredmények értékelhetősége univerzálissá vált.

A New York-i Szívbetegséggel Foglalkozó Társaság (New York Heart Association, NYHA) funkcionális klasszifikációja elsősorban a fizikai aktivitás és az

ehhez kapcsolódó tünetek alapján osztályozza a szívelégtelen betegeket (NYHA I. stádium: a fizikai aktivitás nem korlátozott, nincs fáradtság, diszpnóe, palpitáció, vagy angina; NYHA II. stádium: fizikai aktivitás mérsékelten korlátozott, nyugalomban tünetmentes, de a mindennapos fizikai aktivitás tüneteket okoz, NYHA III. stádium: a fizikai aktivitás jelentősen korlátozott, nyugalomban tünetmentes, de kismértékű fizikai aktivitás is tüneteket okoz, NYHA IV. stádium: a betegnek nyugalmi panaszai vannak) (1, 6).

Az Amerikai Kardiológusok Kollégiuma (American College of Cardiology) és az Amerikai Szív Társaság (American Heart Association) által felépített osztályozási rendszerben, a betegség lefolyásának folyamata hangsúlyosabb, és kitér a prevenció és a kezelési stratégiára (A stádium: nincs strukturális szívbetegség, de fokozott rizikó áll fenn; B stádium: strukturális szívbetegség van, mely bal kamrai diszfunkcióval járhat, nincsenek és nem is voltak panaszok; C stádium: strukturális szívbetegség van, mely bal kamrai diszfunkcióval jár, korábban voltak, vagy jelenleg is vannak panaszok; D stádium: végstádiumú szívelégtelenség, a betegnek speciális kezelési igénye van) (6).

2.5. A szívelégtelenség patofiziológiája

A különböző predisponáló tényezők szerepét a betegség kialakulásában a populációnak tulajdonítható rizikó fejezi ki a legpontosabban, mely a kockázati hányadoson kívül figyelembe veszi a populáción belüli expozíció mértékét is. Egy 13643 fős amerikai felmérésben (First National Health and Nutrition Examination Survey) 19 év utánkövetés során a szívelégtelenség kialakulásában az egyes etiológiai tényezők populációnak tulajdonítható rizikó értékei a következők voltak: koronária betegség 62 %, dohányzás 17 %, hipertónia 10 %, férfi nem 9 %, alacsony iskolai végzettség 9 %, elhízás 8 %, fizikai inaktivitás 8 %, diabétesz 3 %, billentyűbetegség 2 % (7). A fentiekből következik, hogy a szívelégtelenség hátterében az esetek kétharmadában iszkémiás szívbetegség áll, ugyanakkor a hipertónia és diabétesz is jelentős oki tényező. A férfi nem, az elhízás és a fizikai inaktivitás fokozott kockázatot jelent a szívelégtelenség kialakulására.

Problémát jelenthet, ha a diagnózis felállításakor nincs ismert kiváltó ok. Egy eredetileg ismeretlen eredetű kardiomiopátiával diagnosztizált 1200 fős betegcsoportban a következő faktorok oki szerepére derült fény utólagosan: miokarditisz 9 %, iszkémiás

szívbetegség 7 %, infiltráció 5 %, peripartum kardiomiopátia 4 %, hipertónia 4 %, humán immundeficiencia vírus fertőzés 4 %, kötőszöveti betegség 3 %, kábítószer 3 %, doxorubicin 1 %, idiopátiás eredet 50 % (8). Ezek alapján feltételezhető, hogy ismeretlen eredetű szívelégtelenséget az esetek 50 %-ában valójában egy definiálható tényező okoz, mely legtöbbször miokarditisz, vagy iszkémiás szívbetegség.

Az etiológiai tényezőkben közös, hogy közvetlenül, vagy közvetetten szívizom károsodást, krónikus gyulladást és neurohormonális aktivációt okoznak, melyek végső soron a szívelégtelenség kialakulásához vezetnek. A patofiziológia hátterében korábban a hemodinamikai változások primer szerepe állt. Az elmúlt évek experimentális és klinikai eredményei azonban azt mutatják, hogy a sejszintű kóros folyamatok és a fokozott neurohormonális aktiváció együttesen vezet a szívelégtelenség kialakulásához és a következményes hemodinamikai változásokhoz (6).

2.5.1. A kamrai remodeláció

A szívizomsejtek károsodása celluláris és extracelluláris folyamatokat indít be, melynek következtében a kamrák strukturális átrendeződésen és funkcionális változásokon mennek keresztül, azaz kamrai remodeláció alakul ki. Kamrai remodelációt fiziológiás és patológias tényezők egyaránt okozhatnak, a folyamat lehet adaptív, vagy maladaptív és lényege a szívizom hipertrófiája, későbbi dilatációja. Fiziológiás remodeláció és következményes hipertrófia alakulhat ki terhességben, vagy edzés hatására, melyekre jellemző, hogy reverzibilis folyamatok. Patológias remodelációt eredményez a fokozott nyomás terhelés (billentyű sztenózis), volumen terhelés (billentyű regurgitáció), vagy a szívizom sérülése (szívinfarktus) (9).

A kamrai remodeláció celluláris változásainak hátterében kardiomiocita hipertrófia, nekrosis, apoptózis, valamint fibroblaszt proliferáció és fibrózis áll. Külső stressz hatására a kardiomiocitákból lokálisan angiotenzin II szabadul fel, mely gén expressziós változásokon keresztül kardiomiocita hipertrófiát eredményez. A hipertrófia során a szívizomsejtek hossza és szélessége megnő, a mitokondriumok és a sejtmagok megnagyobbodnak, a fehérje szintézis fokozódik (10). Az angiotenzin II közvetlenül is indukálhat szívizomsejt nekrosis, ugyanakkor a kardiomiociták döntő része apoptózison esik át, melynek létrejöttében az oxidatív stressz, szabadgyökök és proinflammatorikus citokinek játszanak szerepet (11, 12). Az angiotenzin II az angiotenzin 1 receptoron

keresztül stimulálja a fibroblasztok kollagén szintézisét, mely extracelluláris mátrix átrendeződéshez és intersticiális fibrózishoz vezet (13).

A fibrózis miatt kialakuló hegképződés arritmogén gócként viselkedik, és vezetési zavarokat okoz, így központi szerepe van a bal Tawara-szár blokk létrejöttében (14). A fibrózis fokozza a kamrafal merevségét, csökkenti a miokardium kontraktilitását, melyet a hipertrófia ellensúlyoz. A későbbiekben megjelenő kamrai tágulat, a dilatáció is kezdetben adaptív folyamat, ugyanis a Frank-Starling mechanizmus révén fokozza a kamrai összehúzások erejét. A megnövekedett végdiasztolés volumen és nyomás azonban fokozott falfeszülést eredményez, nő a miokardium oxigén igénye és aktiválódik a szimpatikus idegrendszer és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS). Végül a kompenzációs mechanizmus kimerül, a maladaptáció révén csökken a pumpa funkció és szisztolés diszfunkció alakul ki, melyet csökkent perctérfogat és szöveti hipoperfúzió jellemez (6).

2.5.2. A neurohormonális aktiváció

A perctérfogat fenntartását a korai stádiumban segíti a neurohormonális aktiváció, melynek fő komponensei a szimpatikus idegrendszer, a RAAS, az antidiuretikus hormon és egyéb vasoaktív ágensek (15). A neurohormonális aktivációval szisztémás vazokonstriktió és volumen redisztribúció jön létre, mellyel a vitális szervek perfúziója nő (agy, szív), ugyanakkor a többi szerv perfúziója csökken (vázizom, szplanknikus terület, vese). A perctérfogat fenntartására fokozódik a szív frekvenciája és kontraktilitása, másrészt az antidiuretikus hormon aktivációja révén volumen többlet jön létre. A szervezet ezért aktiválja a nátriuretikus peptideket a volumen expanzió csökkentésére és fokozódik a nitrogén monoxid, prosztaglandin és bradikinin jelátviteli út a vazokonstriktió ellensúlyozására (16).

A nátriuretikus peptidek aktivációja összetett folyamat, az agyi nátriuretikus peptidet (brain natriuretic peptide, BNP) eredetileg az agyban írták le, de elsősorban a kamrai szívizomsejtekből szabadul fel. Az agyi nátriuretikus propeptid (brain natriuretic propeptide, proBNP), azaz a proBNP hasítása során keletkezik a biológiailag aktív BNP és az inaktív 76 aminosavból álló NT-proBNP. A pitvari nátriuretikus peptidet (atrial natriuretic peptide, ANP) a pitvari miociták termelik falfeszülés és volumen többlet hatására. A cerebrospinális nátriuretikus peptidet a központi idegrendszerben

azonosították, szerepe jelenleg tisztázatlan. A BNP és az ANP a vese nátriuretikus peptid receptorain keresztül emelik a glomeruláris filtrációs rátát a kapillárisok afferens arterioláinak vazodilatációja és az efferens arterioláinak vazokonstriktiója révén és fokozzák a diurézist és nátriurézist. Ezek alapján a nátriuretikus peptidok felszabadulása kompenzációs folyamat, melynek mértéke korrelál a szívelégtelenség súlyosságával. Az NT-proBNP a szívelégtelenség „gold standard” biomarkereként alkalmas a diagnózis felállításában, a prognózis becslésében és a terápia hatásosságának utánkövetésében (1). Ugyanakkor a nátriuretikus peptidok szintjét számos kísérőbetegség is emelheti (1. táblázat), így önálló döntéshozatalra nem alkalmasak, ezért intenzív kutatások folynak olyan biomarkerek után, melyek hozzáadott értéket és diszkriminatív információt nyújthatnak a nátriuretikus peptidok mellett (1, 17).

1. táblázat. Nátriuretikus peptid emelkedéssel járó állapotok [Hornig nyomán módosítva (17)]

Az NT-proBNP a szívelégtelenség „gold standard” biomarkere, azonban szintjét számos kísérőbetegség emelheti, így önálló döntéshozatalra nem alkalmas. A táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

Kardiovaszkuláris betegségek

HFrEF

HFmrEF

HFpEF

Jobb szívfél elégtelenség

Billentyű betegségek

Miokarditisz

Koszorúér betegség

Miokardiális trauma (kontúzió,

kardioverzió, szívsebészeti beavatkozások)

Aritmiák (pitvarfibrilláció)

Perikardium betegségei

Pulmonológiai betegségek

Akut pulmonális embolizáció

Pulmonális hipertónia

Obstruktív alvási apnoé

Tüdőgyulladás

Krónikus obstruktív tüdőbetegség

Neurológiai betegségek

Iszkémiás stroke

Hemorrágiás stroke

Akut életveszélyes betegségek

Szepszis

Égési sérülések

Toxikus hatások

Kemoterápia

Kígyóméreg

Egyéb betegségek

Veseelégtelenség

Anémia

Májelégtelenség

Hiperaldoszteronizmus

Hipertónia

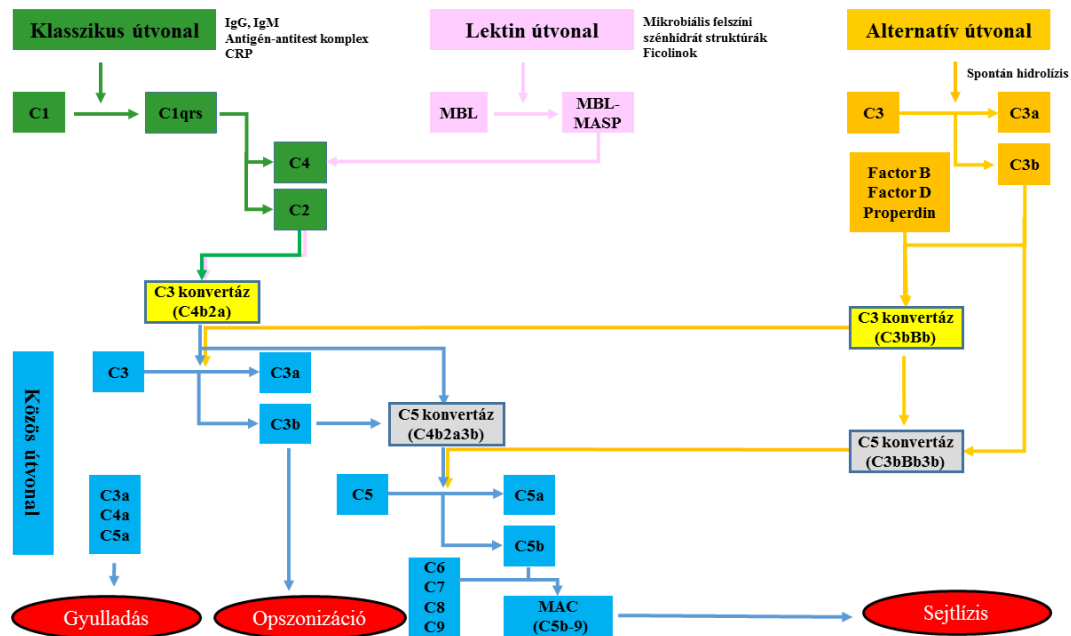
Szívelégtelenségben a neurohormonális aktiváció felülmúlja a szervezet választ és dekompenzáció alakul ki. A volumen többlet növeli a végdiasztolés nyomást, mely a szisztémás és pulmonális vénás rendszerben pangást okoz perifériás és pulmonális ödémával. A perifériás vazokonstriktió növeli a szívizom utóterhelését, mely a szívfunctió csökkenéséhez vezet. A szimpatikus idegrendszeri és RAAS aktiváció hozzájárul a kamrai remodelláció progressziójához és a krónikus gyulladással kapcsolatos folyamatok fenntartásához (6).

2.5.3. A krónikus gyulladás

2.5.3.1. A komplement rendszer

A gyulladással kapcsolatos válasz kialakításában alapvető feladata van a komplement rendszernek a természetes és szerzett immunitás összekapcsolásában és az immunhomeosztázis regulációjában. A komplement rendszer több mint 30 fehérjéből áll, melyek szintézise szövet specifikusan, elsősorban a májban történik prosztaglandinok és tumor nekrosis faktor alfa (tumor necrosis factor alpha, TNF α) hatására (18, 19).

A komplement kaskádra jellemző, hogy az aktiváció során az inaktív formában keringő, proteáz aktivitású fehérjék láncreakciója következik be limitált proteolízis révén. A komplement komponenseket hagyományosan „C”-vel jelölik és a kaskádban elhelyezkedett helyüket számok mutatják. A hasítás során minden fehérjéből egy kicsi és egy nagy peptid fragmentum keletkezik, melyet „a”-val és „b”-vel jelölnek. A kisebb „a” fragmentumok az anafilatoxinok, melyek a monociták, makrofágok, leukociták, granulociták aktivációját idézik elő. Ezzel szemben a nagyobb „b” fragmentumok a konvertáz enzimekhez kötődnek, így a láncreakció fenntartásáért felelősek. Emellett a „b” fragmentumok a célsejteken opsoninként, azaz jelölő molekulaként is funkcionálnak és segítik a fagocitózist. A komplement rendszer három útvonalon keresztül képes aktiválódni (klasszikus, lektin és alternatív út), melyek egy közös terminális ösvényen keresztül a célsejtek líziséhez vezetnek a sejtmembránt károsító lítikus komplex (membrane attack complex, MAC) kialakításával (1. ábra) (18-20).



1. ábra. A komplement rendszer aktivációja [Timmers nyomán módosítva (20)].

A komplement rendszer három útvonalon keresztül képes aktiválódni (klasszikus, lektin és alternatív út), melyek egy közös terminális ösvényen keresztül a célsejtek líziséhez vezetnek. Az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

A klasszikus út vonal esetén a leggyakoribb aktiváló tényező egy antigén és egy antitest kötődéséből származó komplex. Az aktiváció során C1qrs molekula képződik, mely az inaktív C2-ből képez aktív C2a és C2b fragmentumokat és az inaktív C4-ből aktív C4a és C4b molekulákat. A C4b a C2a-hoz kötődve C4bC2a komplexet hoz létre, mely C3 konvertázként funkcionál.

A lektin út vonal aktivációja a mannóz kötő lektinhez (mannose-binding lectin, MBL) és ficolinokhoz kapcsolódik. Az MBL képes sejt felszíni szénhidrát struktúrák (pl. mannóz, fruktóz, vagy N-acetilglükózamin) felismerésére, melyek különböző baktériumok és gombák felszíni komponensei. Az aktiváció során az MBL és egy inaktív szerin-proteáz enzim, a mannóz kötő lektin asszociált szerin proteáz (mannose-binding lectin associated serine protease MASP) komplexet képeznek és a C2 és a C4 hasítása révén a klasszikus úttal közösen C3 konvertázt alakítanak ki.

Az alternatív út vonal folyamatos, alacsony aktivitási szinten működésben van a C3 molekula spontán hidrolízise révén, mely hozzájárul a bazális C3a és C3b szint

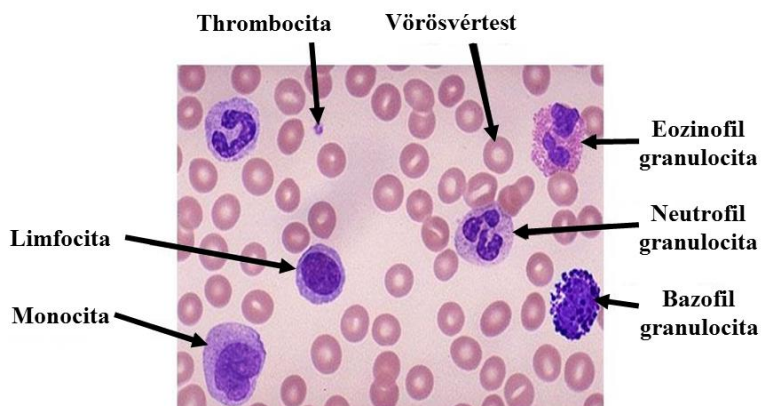
fenntartásához. A membránhoz kötött C3b megköti a keringő B-faktort, melyet a D-faktor hasít és a properdin stabilizál. Így keletkezik az alternatív út C3 konvertáz enzime, a C3bBb.

A kezdeti aktivációtól függetlenül, mindhárom út a központi C3 molekula hasításához és C3a, valamint C3b képződéséhez vezet. A C3b a C3 konvertázzal komplexet képezve kialakítja a C5 konvertázt (C4b2a3b és a C3bBb3b), mely a C5-öt hasítja C5a és C5b fragmentumra. Ezt követően a C6, C7, C8 és C9 komponensek szekvencionálisan kötődnek a C5b-hez, mely a pórusképző struktúra, a MAC (C5b-9) kialakulásához és a sejt líziséhez vezet.

A komplement rendszer szívelégtelenségben való fokozott aktivitására utal, hogy szívelégtelen betegek szérumában és miokardiális biopsziáiban is emelkedett komplement szinteket mértek (21, 22). A komplement rendszer közvetlen szerepe a betegség kialakulásában kérdéses, azonban indirekt módon bizonyosan hozzájárul a progresszióhoz. A gyulladásozó sejtek opszoninok és anafilatoxinok általi stimulációja szisztémás gyulladásozó reakcióval jár. A gyulladásozó citokinek direkt módon károsítják a miokardiális funkciót: hipertrófiát és fibrózist indukálnak a kardiomiociták és fibroblasztoz ingerlésével; csökkentik a szívizom kontraktilitást az intracelluláris kalcium transzport és a szignál transzdukció blokkolásával; fokozzák az apoptózist és a remodellációs gének stimulációját. A gyulladásozó mediátorok ugyanakkor indirekt módon is hozzájárulnak a szívelégtelenség progressziójához: a csontvelő funkció csökkentésével anémiát, a vese funkció beszűkítésével urémiát, az endothél károsításával szisztémás vazokonstriktiót, a mitokondriális funkció károsításával izomgyengeséget, kardiális idéznek elő (23, 24).

2.5.3.2. A fehérvérsejtek és a vörösvértestek

A fehérvérsejtek az effektorai a krónikus gyulladásozó válasznak, melyben számos altípus vesz részt: limfociták, monociták, neutrofil, bazofil és eozinofil granulociták (2. ábra).



2. ábra. A kvantitatív és a kvalitatív vérkép összetevői.

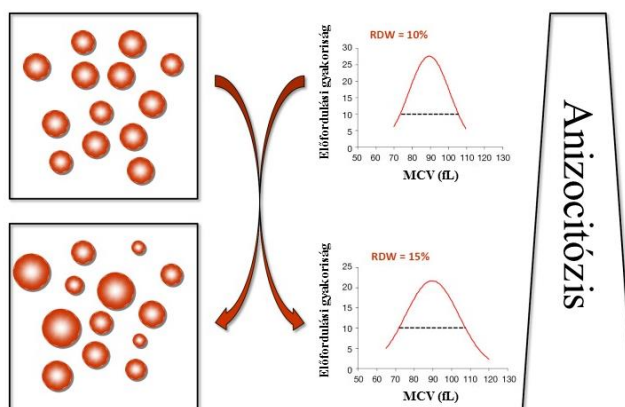
A kvantitatív, azaz a mennyiségi vérkép a vörösvértestek mennyiségi és morfológiai jellemzőiről, a thrombociták és a fehérvérsejtek abszolút számáról ad információt. A kvalitatív, vagy másként minőségi vérkép a fehérvérsejt szubpopulációk (limfociták, monociták, neutrofil, bazofil és eozionfil granulociták) relatív előfordulását és az egyes fehérvérsejt típusok abszolút számát jellemzi. Az ábra az alábbi forrás módosításából származik: <http://img.medscapestatic.com/pi/meds/ckb/21/36421.jpg>.

A leukocitózis egy olyan folyamatot takar, melyben a fehérvérsejtek száma megnő. Krónikus szívelégtelen betegekben ez a jelenség fokozott mortalitáshoz és magasabb hospitalizációhoz vezetett (25). Ezzel szemben áll a leukopénia, mely a fehérvérsejtek számának kóros csökkenését jelenti. Érdekes módon szívelégtelen betegeknél ez az állapot is a betegség progressziójával és rosszabb kimenetellel járt (26). Ezen megfigyelések alapján a fehérvérsejtek egyensúlya fontos prognosztikus faktor lehet szívelégtelenségben, melynek kialakításában a szubpopulációk megfelelő aránya áll. Mind a neutrofil granulociták túlsúlya (neutrofilia), mind a limfociták hiánya (limfopénia) rossz prognózissal járt szívelégtelen betegekben (26, 27). Ugyanakkor azt is megfigyelték, hogy a neutrofil granulocita / limfocita arány (NL-arány) is megnőtt, mely együtt járt a csökkent túléléssel (28).

A vörösvértestek nem vesznek közvetlenül részt a gyulladásos folyamatokban, de morfológiájuk változásával érzékenyen reagálnak a gyulladás által előidézett szisztémás

folyamatokra. A vörösvértestek ovális, bikonkáv alakú, sejtmag nélküli sejtek, átlagos térfogatuk 80 és 100 femtoliter (fL) között változik. Fiziológias körülmények (terhesség, öregedés, fizikai aktivitás) és patológiás állapotok (vashiányos anémia, hemolitikus anémia, szferocitózis, thalassémia) egyaránt befolyásolják az eritropoézis mértékét, így szerepet játszanak a vörösvértestek méretének heterogenitásában. A normálnál kisebb (< 60 fL) és nagyobb (> 120 fL) vörösvérsejt alakok megjelenése az anizocitózis (3. ábra), melynek mérőszáma a vörösvértestek eloszlási szélessége (red blood cell distribution width, RDW) (29).

RDW = eritrociták térfogatának standard deviációja / eritrociták átlagos térfogata



3. ábra. A vörösvértestek eloszlási szélessége [Danese nyomán módosítva (29)].

A vörösvértestek morfológiai heterogenitása növeli az RDW értékét. Az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

A hematológiai rendellenességek mellett diabétesz mellituszban, vese- és májbetegségekben is megfigyeltek anizocitózist és RDW emelkedést (30-32). Akut és krónikus kardiovaszkuláris betegségekben, mint például koszorúér betegségben, szívinfarktusbán, stroke-ban, vagy szívelégtelenségben az RDW emelkedése rosszabb rövid és hosszú távú túléléssel járt (33-35).

2.5.4. A biokémiai változások

A neurohormonális aktiváció és a krónikus gyulladáshoz vezető folyamatok szisztémás biokémiai változásokhoz vezetnek szívelégtelenségben, melyeket rutin laboratóriumi vizsgálatokkal ki lehet mutatni (23, 24).

Krónikus gyulladásra utalhat a megnövekedett C-reaktív protein (C-reactive protein, CRP), összfehérje és fehérvérsejt szint, míg a neurohormonális aktivációt az NT-proBNP emelkedése jelzi (36). A neurohormonális aktivációt szisztémás vazokonstrukció és volumen redisztribúció kíséri, mely kapcsán csökken a szplanknikus terület és a vese vérellátása (15, 16). A következményes renális diszfunkciót a kreatinin, karbamid és húgysav emelkedése jellemzi (37, 38). A májenzimekben [glutamát-oxalacetát aminotranszferáz (glutamic-oxaloacetic transaminase, GOT), glutamát-piruvát aminotranszferáz (glutamat-pyruvat transaminase, GPT), gamma glutamil transzferáz (gamma-glutamyl transferase, GGT), alkalikus foszfatáz (alkaline phosphatase, ALP)] és az összbilirubin szintben mért emelkedés, valamint az albumin koncentráció csökkenése a máj és az epe malfunkcióját mutatja (39). Metabolikus eltérésekre utal a hiperglikémia és hipokoleszterinémia (40, 41).

2.6. A szívelégtelenség terápiája

A szívelégtelenség kezelésének központjában a morbiditás (tünetek csökkentése, funkcionális státusz és életminőség javítása, hospitalizáció elkerülése) és a mortalitás csökkentése áll. A terápia során elsőként a kiváltó tényezők azonosítása és kezelése szükséges. Iszkémiás szívbetegségben a koronária revaszkularizáció, hipertóniában a vérnyomás csökkentése, diabéteszben a glikémiás kontroll, billentyű betegségben a plasztika / műtét áll a középpontban. Az életmód változtatása (dohányzásról való leszokás, alkohol absztinencia, sószegény diéta, folyadék korlátozása, fogyás és testtömeg monitorizálás) kulcsfontosságú. Ezt követi a szívelégtelenség specifikus farmakológiai és non-farmakológiai terápiája (1, 6).

Az Európai Kardiológusok Társaságának (European Society of Cardiology, ESC) legújabb ajánlása alapján minden tünetes szívelégtelen betegnek béta blokkolót (beta blocker, BB) és angiotenzin konvertáz enzim gátlót (angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ACE-I) kell kapnia maximálisan tolerálható dózisban. ACE-I intolerancia esetén angiotenzin receptor blokkoló (angiotensin receptor blocker, ARB) adása ajánlott.

Amennyiben a panaszok nem szűnnek és az LVEF $\leq 35\%$, akkor mineralokortikoid receptor antagonist (mineralocorticoid receptor antagonist, MRA) adása szükséges feltitrálva a maximális tolerálható dózusra. Ha a tünetek még mindig perzisztálnak és a beteg korábban jól tolerálta az ACE-I / ARB terápiát, akkor azt angiotenzin receptor neprilizin gátlóval kell helyettesíteni. Szinuszritmusban emelkedett nyugalmi frekvencia esetén ($> 70/\text{min}$) ivabradin adása is megfontolható. Ha mindezek ellenére a betegnek rezisztens panaszai vannak, digoxin, vagy izoszorbid dinitrát és hidralazin adása segíthet, ugyanakkor a szívtranszplantáció, vagy a mechanikus keringéstámogatás is szóba jöhet. Perifériás ödéma, pulmonális pangás esetén bármikor adható kacs-, vagy tiazid típusú diuretikum a tünetek csökkentésére és a funkcionális státusz javítására (1).

A szívelégtelenség eszközös terápiája kiegészíti, de nem helyettesíti a farmakológiai kezelést. Primer prevenciós implantálható karadioverter defibrillátor (implantable cardioverter defibrillator, ICD) beültetése ajánlott a hirtelen szívhalál és a mortalitás csökkentésére azon tünetes szívelégtelen betegeknek (NYHA II-III), akiknek az LVEF $\leq 35\%$ több, mint 3 hónapos optimális gyógyszeres terápia mellett és iszkémiás szívbetegségük (≥ 40 nap eltelt a legutolsó szívinfarktus után), vagy dilatatív kardiomiopátiájuk van több, mint 1 éves várható túléléssel (1). Az ICD segít megelőzni a hirtelen szívhalált, azonban a szívelégtelenség progressziójára nem hat.

2.6.1. A kardiális reszinkronizációs terápia

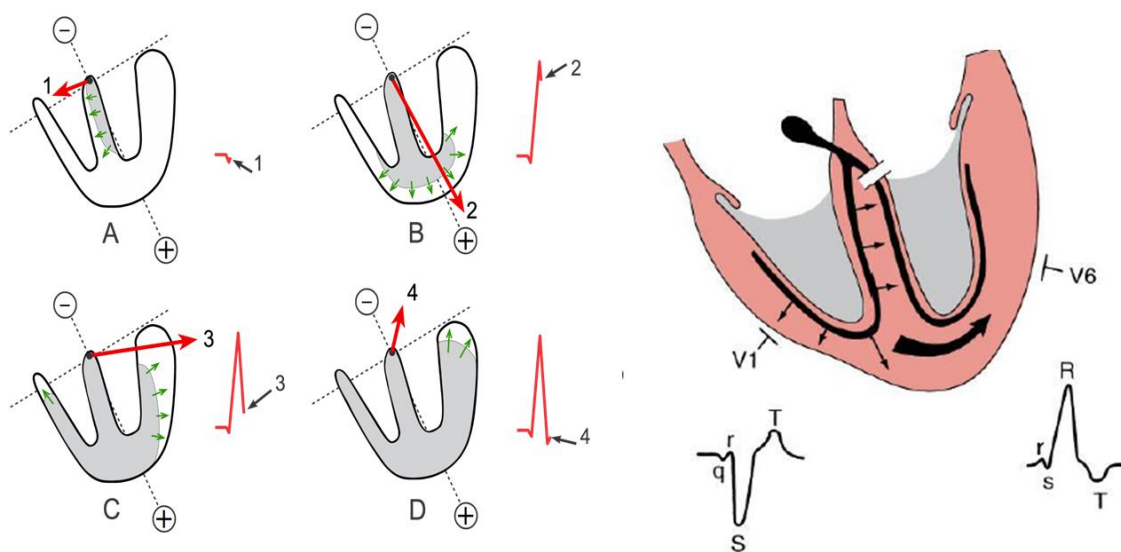
2.6.1.1. *Diszszinkronia*

A szívizom fiziológias működése során az ingerület a szinusz csomóban keletkezik, majd a pitvari izomrostokon át az atrio-ventrikuláris csomóba jut, ahonnan a His-kötegen, majd a bal, illetve a jobb Tawara-száron keresztül éri el a kamrai munkaizomzatot a Purkinje-rostok által. Az EKG-n ezt a folyamatot a PQ távolság szemlélteti, melynek fiziológias időtartama 120-200 msec. Ezt követi a kamrai munkaizomzat aktivációja, azaz a kamrai depolarizáció, melyet az EKG-n a QRS komplex jelez, melynek időtartama fiziológiásan 80 és 120 msec között van. A kamrai depolarizáció sorrendje (4. ábra): 1. a kamrai szeptum aktivációja balról jobbra (Q hullám), 2-3. a szabad kamrafal aktivációja az endokardium felől az epikardium felé (R hullám), 4. a bal kamra poszterior bazális részének, és a jobb kamra aktivációja (S hullám). A kamrai izomzat depolarizációjának a végét a soron következő ST szakasz

indikálja, mely fiziológiásan izoelektromos. A kamrai repolarizációt a T hullám reprezentálja, mely ellentétben a depolarizációval, az epikardiumban kezdődik és az endokardium felé halad. A QT intervallum a kamrai depolarizáció (QRS komplex) és a repolarizáció (ST szakasz és T hullám) összege, időtartama 350-440 msec között normális. Hemodinamikailag a QT intervallum alatt valósul meg a bal, illetve jobb kamrai kontrakció, azaz a szisztole (42).

Fiziológiás bal kamrai aktiváció

Bal Tawara-szár blokk



4. ábra. A bal kamrai aktiváció fiziológiásan és bal Tawara-szár blokkban.

A fiziológiás kamrai depolarizáció sorrendje: 1. a kamrai szeptum aktivációja balról jobbra (Q hullám), 2-3. a szabad kamrafal aktivációja az endokardium felől az epikardium felé (R hullám), 4. a bal kamra poszterior bazális részének, és a jobb kamrának az aktivációja (S hullám).

Bal Tawara-szár blokkban az ingerület a jobb Tawara-száron fut le és a szeptum a jobb oldalról induló Purkinje-rosotokon keresztül jön ingerületbe, ami egy jobbról balra irányuló vektort hoz létre a szeptumban, így a QRS negatív lesz a V1, V2-ben és pozitív a V5, V6-ban.

Az ábra az alábbi források módosításából származik: <http://www.cvphysiology.com/Arrhythmias/A016>; <http://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/bundle-branch-block>.

Az intraventrikuláris vezetési zavarok érinthetik az egész kamrát (komplett bal, vagy jobb Tawara-szár blokk), vagy csak egy részét (fascikuláris blokkok, nem specifikus vezetési zavar). Komplett bal Tawara-szár blokk (left bundle branch block, LBBB) áll

fenn, ha a QRS komplex ≥ 120 msec; széles, hasadt R hullám van az I, avL, V5, V6 elvezetésekben és hiányzik a Q hullám az I, V5, V6 elvezetésekben. Jellemző, hogy az R hullám progressziója a prekordiális elvezetésekben nem mutatható ki, valamint minden elvezetésben az ST szakasz és az aszimmetrikus T hullám diszkordáns (ellentétes) a QRS polaritásával (4. ábra). Az LBBB ritka 50 év alatt és szinte soha nem fordul elő 35 éves kor előtt, mely arra utal, hogy döntően szerzett betegség. Az LBBB kialakulásáért döntően a bal kamrai hipertrófia és a koronária betegség felel, de hipertóniában, billentyűbetegségekben, kardiomiopátiákban, és miokarditiszben is gyakori. Megnehezíti a diagnózist, hogy az LBBB sokszor aszimptómás és hiányoznak a fenti rizikófaktorok (43, 44).

Bal Tawara-szár blokkban az ingerület a jobb Tawara-száron fut le és a szeptum a jobb oldalról induló Purkinje-rosotokon keresztül jön ingerületbe, ami egy jobbról balra irányuló vektort hoz létre a szeptumban, így a QRS negatív lesz V1, V2-ben és pozitív V5, V6-ban. A bal kamra így később, jobb oldalról fog ingerületbe kerülni, azaz a bal kamra szeptuma hamarabb fog aktiválódni, mint a laterális fal. Az ingerületvezetés késik, a QRS kiszélesedik és megjelenik az ún. elektromos diszszinkrónia. Ez az elektromos diszszinkrónia természetesen mechanikus diszszinkróniát is okoz, a bal kamra kontrakciója diszszinkróniássá válik. A mechanikai diszszinkrónia nagyobb miokardiális energia igényvel / oxigén fogyasztással, csökkent bal kamrai kontraktilitással, aszimmetrikus bal kamrai hipertrófiával és bal kamrai dilatációval jár. A diszkordáns mechanikai feszülés a miokardiális kalcium anyagcsere változását idézi elő, mely növeli az aritmiák előfordulását (43, 44).

A szívelégtelen betegek legalább 30 %-ában figyelhető meg kamrai diszszinkrónia LBBB miatt. A diszszinkrónia kedvezőtlen hatása szívelégtelenségben a legkifejezettebb, ugyanakkor az LBBB következményei nem korlátozódnak kizárólagosan szívelégtelenségre. Populációs, longitudinális vizsgálatok igazolták, hogy az LBBB előfordulása növeli a kardiovaszkuláris mortalitást, a hirtelen szívhalál, valamint a koszorúérbetegség és a krónikus szívelégtelenség kockázatát (43, 44). Egy vizsgálatban izolált LBBB csökkent LVEF-el és kontraktilitási zavarral járt egészséges populációban (45). Ezt alátámasztja a jobb kamrai ingerlés kedvezőtlen hemodinamikai hatása, mely során a jobb kamrai aktiváció megelőzi a bal kamra összehúzódását, ezáltal LBBB-hez hasonló intraventrikuláris diszszinkrónia keletkezik (46).

2.6.1.2. Biventrikuláris ingerlés

A kardiális reszinkronizációs terápia egy speciális pacemakert foglal magába, mely biventrikuláris ingerléseken keresztül csökkenti az intraventriculáris diszszinkronia mértékét (47). A biventrikuláris kamrai ingerléses kutatások az 1970-es években kezdődtek, melyek eredményeit az 1990-es években Franciaországban Cazeau és kutatócsoportja, míg Hollandiában Bakker és munkatársai ültették át a klinikai gyakorlatba (48, 49).

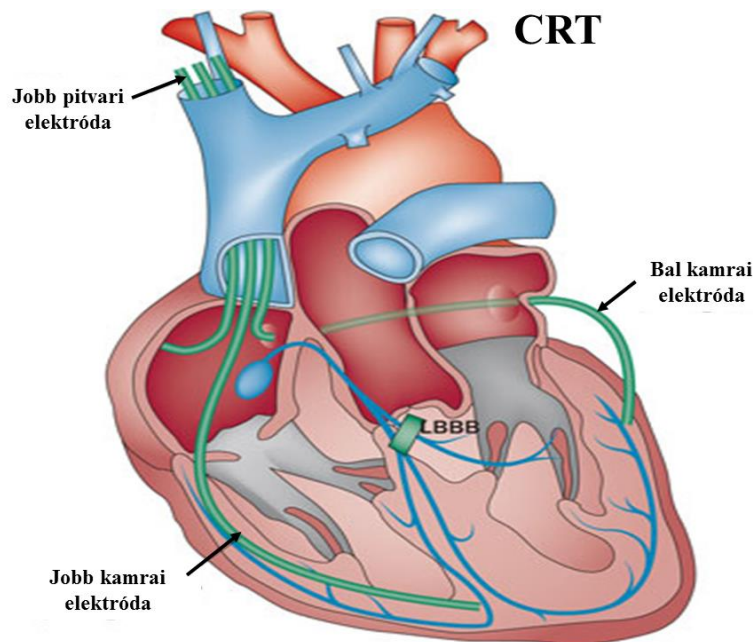
A CRT elterjedésének kezdetén epikardiális elektródán keresztül érték el a bal kamra ingerlését, melyet sebészi beavatkozással, általános érzéstelenítésben helyeztek fel. A transzvenás szinusz koronáriusz elektróda kifejlesztése forradalmasította a CRT-t, csökkent a műtéti kockázat és javult a biventrikuláris ingerlés hatásfoka (5. ábra). A módszer lényege, hogy a véna szubklávián keresztül retrográd módon juttatják fel a jobb kamrai elektródot szeptális helyzetbe, majd a bal kamrai elektródot a szinusz koronáriusz osztiumába. Venográfiát követően a bal kamrai elektródot egy posztero-laterális felületen vénába pozícionálják kerülve az apikális elhelyezést. Amennyiben szükséges, jobb pitvari elektródát is alkalmazhatnak antero-laterális pozícióban (50).

A CRT-re adott választ számos tényező befolyásolja, a megfelelő beteg populáció kiválasztásán túl fontos, hogy az implantáció a lehető legoptimálisabb feltételek mellett teljesüljön. A szinusz koronáriusz anatómiája nehezíti a beültetést, előfordulhat, hogy a standard implantációs technika mellett nervusz frenikusz stimuláció, instabil elektróda helyzet, vagy magas ingerlési küszöb alakul ki. Kutatócsoportunk kidolgozott két módszert ezen problémák áthidalására: elektróda pozíció stabilizálás szinusz koronáriusz sztent implantációval és endokardiális bal kamrai elektróda behelyezés transzseptális technikával (51, 52).

2.6.1.3. Hatásmechanizmus

A szívelégtelenség progressziója során kialakuló kamrai remodeláció és fibrózis következtében a kamrák elektromos vezetéseinek tulajdonságai is változnak, diszszinkronia jön létre a két kamra vezetése között, mely további funkcionális zavarokhoz vezet: csökkent kamrai telődés, bal kamrai kontraktilitás beszűkülése, fokozódó mitrális regurgitáció, valamint paradox szeptális falmozgás zavar (53).

A CRT valódi terápiás készüléknek tekinthető a vezetési zavar optimalizálása révén, mely kapcsán a kontraktilitás fokozódik és reverz kamrai remodeláció is kialakul. A reverz remodeláció a szívelégtelenség progressziója kapcsán kialakult kamrai átrendeződés fiziológiás viszonyokhoz közeli állapotba való alakítása. A CRT javítja a bal kamrai kontraktilitást LBBB-s, vagy non-specifikus intraventrikuláris vezetési zavarral (non-specific interventricular conduction delay, IVCD) rendelkező szívelégtelen betegekben a globális kamrai kontrakció hatásosabb koordinációja által. A Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) vizsgálatban a medián 25 %-os kiindulási LVEF 18 hónap elteltével 6,9 %-al és a medián 110 Hgmm-es szisztolés vérnyomás 6 Hgmm-el nőtt a CRT hatására (54).



5. ábra. A kardiális reszinkronizációs terápia [Abraham által módosítva (50)].

A véna szubklávián keresztül retrográd módon juttatják fel a jobb kamrai elektródot szeptális helyzetbe, majd a bal kamrai elektródot a szinusz koronárisz osztiumába. Amennyiben szükséges, jobb pitvari elektródát is alkalmazhatnak antero-laterális pozícióban. Venográfiát követően a bal kamrai elektródot egy posztero-laterális felületes vénába pozicionálják kerülve az apikális elhelyezést.

A kamrai kontraktilitás fokozását a CRT anélkül éri el, hogy közben növelné a miokardium oxigén igényét, ezáltal a miokardium perfúziója, metabolizmusa és energia

gazdálkodása is javul (55). Fokozódik a szívindex, a pulmonális kapilláris éknyomás csökken és javul a diasztolés diszfunkció (56).

A Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) vizsgálatban a CRT a kontroll csoporthoz viszonyítva szignifikánsan csökkentette a bal kamrai végdiasztolés (left ventricular end-diastolic volume, LVEDV) és végszisztolés volument (left ventricular end-systolic volume, LVESV), valamint mérsékelte a bal kamrai izomtömeg és a mitrális regurgitáció mértékét, mely hatásos reverz remodelációra utal (57). A CRT kapcsán kialakuló reverz kamarai remodelációt multicentrikus randomizált vizsgálatok [Contak cardioverter defibrillator (CONTAK CD), Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) és Vigor congestive heart failure (VIGOR CHF)] igazolták (58-60). Experimentális kutatásokban a CRT úgy fejtette ki a reverz remodelációt, hogy molekuláris szinten csökkenti a regionális és globális kamrai remodeláció mértékét azáltal, hogy homogén stressz kináz aktivációt idéz elő és mérsékli az apoptózist (61). Ehhez hozzájárul a neurohormonális aktivációra történő közvetlen hatása. Megfigyelték, hogy CRT kezelés során csökken a szívfrekvencia variabilitásának mértéke, mely a szimpatikus-paraszimpatikus idegrendszeri aktivitás egyensúlyának legszenzitívebb markere (62). A CRT mellett javul a betegek NYHA státusza, gyógyszer toleranciája és hatásosabb neurohormonális blokádnak alakul ki (63).

A fenti mechanizmusok alapján a CRT hatásos, javítja a szívelégtelen betegek morbiditását, azonban megfelelő feltételek ellenére is egy részük (kb. 40-50 %) nem reagál megfelelően a kezelésre (64). Ezen betegeket „non-responder”-nek nevezzük, náluk nem következik be a CRT hatására kialakuló, echokardiográfiával mérhető reverz remodeláció (bal kamrai volumenek csökkenése, LVEF növekedése), vagy a funkcionális javulás (NYHA státusz csökkenése, 6 perces járásteszt növekedése) 6 hónappal a beavatkozást követően. Ennek legvalószínűbb oka a miokardium olyan fokú szöveti remodelációja, fibrotikus átalakulása, hogy az ehhez kapcsolt elektromos diszszinkroniát a CRT nem képes reszinkronálni (65).

2. táblázat A CRT-re adott válaszkészség 6 hónapos kritériumai [Fornwalt alapján módosítva (64)].

A „non-responder” betegekben nem következik be a CRT hatására kialakuló, echokardiográfiával mérhető reverz remodeláció (bal kamrai volumenek csökkenése, LVEF növekedése), vagy funkcionális javulás (NYHA státusz csökkenése, 6 perces járásteszt növekedése) 6 hónappal a beavatkozást követően. A táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

Echokardiográfiás

↑ LVEF \geq 5 % (abszolút)

↑ LVEF \geq 15 % (relatív)

↓ LVESV \geq 10 % + 6 hónapos mortalitás hiánya

↓ LVESV > 15 %

↓ LVESVI > 15 %

↓ LVEDV > 15 %

↑ Verőtér fogat \geq 15 %

Klinikai

↓ NYHA \geq 1

↓ NYHA \geq 1 + 6 hónapos mortalitás hiánya

↓ NYHA \geq 1 + ↑ 6 perces járás teszt \geq 25 %

↓ NYHA \geq 1 + ↑ 6 perces járás teszt \geq 25 % + 6 hónapos mortalitás hiánya

↓ NYHA \geq 1 + ↑ 6 perces járás teszt \geq 25 % + 6 hónapos mortalitás hiánya

↑ 6 perces járás teszt > 10 % + 6 hónapos mortalitás / szívtranszplantáció hiánya

(↓ NYHA \geq 1 vagy ↑ 6 perces járás teszt > 10 % vagy ↑ VO₂ max > 10 %) + 6 hónapos mortalitás / dekompenzáció hiánya

Minimum kettő az alábbiakból: ↓ NYHA \geq 1 vagy ↑ 6 perces járás teszt \geq 50 m vagy ↑ QoL \geq 15

Kombinált

(↑ LVEF \geq 5 % (abszolút) vagy ↑ 6 perces járás teszt \geq 30 m) + (↓ NYHA \geq 1 vagy ↑ QoL \geq 10)

A szakirodalomban számos kritérium rendszert dolgoztak ki a válaszkészség objektivizálására, azonban nincs a szakmai társaságok által egyértelműen elfogadott definíció (47). Egy tanulmány szisztematikus analízissel összegyűjtötte a leggyakrabban alkalmazott kritériumokat (2. táblázat) és meglepő módon azt találta, hogy a klinikai és az echokardiográfiás kritériumok közötti konkordancia gyenge, (a legnagyobb az echokardiográfiás definíciók között) és a válaszkészség nem minden esetben jár együtt a túléléssel. Ezek alapján a CRT-re adott 6 hónapos válaszkészség hasznos ugyan a betegek utánkötése, a terápia vezetése szempontjából, de a prognózisbecslésben nem tekinthető kemény végpontnak, vagy mortalitást helyettesítő végpontnak (64).

2.6.1.4. Prognosztikus tényezők

A szakmai társaságok irányelveiben a CRT kezelést a prognosztikus tényezők ismeretéhez kötik, melyek a kórfolyamat agresszivitását, a betegség külső beavatkozás

nélküli, azaz a CRT és az optimális gyógyszeres terápián felüli lefolyását tükrözik. Emellett intenzív kutatás zajlik olyan prediktív tényezők felderítésére is, melyek előre jelezhetik a terápiás választ, azaz, hogy kik fognak leginkább profitálni a kezelésemből. A prognosztikus és a prediktív tényezők epidemiológiai elkülönítése jelen esetben nehéz, mert a CRT önmagában beavatkozik a kórfolyamat (szívelégtelenség) lefolyásába és ez által a morbiditást / mortalitást befolyásolja. Ezt a hatást terápiás válaszként is értelmezhetjük, így a következőkben felsorolt prognosztikus faktorokat prediktív tényezőknek is tekinthetjük. Az egyszerűbb átláthatóság kedvéért az általánosságban elfogadott prognosztikus faktorok a dolgozatban is prognosztikus faktorként szerepelnek.

Szívelégtelenségben fontos prognosztikus tényező a betegek NYHA funkcionális státusza. A Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) vizsgálat hatásosabbnak találta a kardiális reszinkronizációs terápiát implantálható kardioverter defibrilláció funkcióval (cardiac resynchronization therapy with defibrillator, CRT-D) az ICD-hez viszonyítva enyhe szívelégtelenségben szenvedő betegekben (NYHA I, II; LVEF \leq 30 %; QRS \geq 130 msec) a mortalitás csökkentése és a reverz remodeláció elérése szempontjából (66). A Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) vizsgálat is megerősítette a CRT hatásosságát jó funkcionális státuszú szívelégtelenségben (67). A Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT) vizsgálat alapján ugyanakkor enyhe-közepes fokú szívelégtelenségben (NYHA II, III; LVEF \leq 30 %; QRS \geq 120 msec) a CRT-D kezelés az ICD-hez viszonyítva kevesebb halálozással és hospitalizációval jár (68). Közepes-súlyos fokú szívelégtelenségben (NYHA III, IV) a Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION), a MIRACLE és a CARE-HF vizsgálatok bizonyították a CRT eredményességét (54, 57, 69). Az előzőekből látható, hogy a CRT kedvező hatásai NYHA stádiumtól függetlenül érvényesülnek szívelégtelenségben.

A nem és az életkor szerepe is fontos lehet CRT kezelésben. A MADIT-CRT poszt hoc analízise alapján a nők túlélése jobb volt a férfiaknál, melyet későbbi vizsgálatok is felvetettek (70). Egy metaanalízis azonban nem talált különbséget a CRT hatásosságában a két nem között (71). A MADIT-CRT-ben a CRT csökkentette a mortalitást minden

korosztályban, melyet további metaanalízisek is megerősítettek (71, 72). Mindezek alapján a CRT indikációiban nem szerepel korlátozó tényezőként a nem és az életkor (47).

A QRS szélessége az interventrikuláris diszszinkroniával korrelál, minél szélesebb a QRS, a CRT annál jobban képes reszinkronizálni (73). A COMPANION, CARE-HF, REVERSE, MADIT-CRT és RAFT vizsgálatok metaanalízise rámutatott arra, hogy a CRT csak akkor csökkenti szignifikáns mértékben a halálozást és a hospitalizációt, ha a beültetés előtt a QRS szélessége ≥ 150 msec (72). Hasonló eredményt mutatott a MIRACLE, CARE-HF, REVERSE és RAFT vizsgálatokon alapuló metaanalízis is. A 140 msec-nál keskenyebb QRS szélesség független prediktora a mortalitásnak és a hospitalizációnak (71). A RethinQ Study- Evaluating Pacing in Heart Failure Patients (RethinQ) és a Narrow QRS Ischemic Patients Treated With Cardiac Resynchronization Therapy (Narrow-CRT) randomizált vizsgálatok nem mutattak egyértelmű evidenciát a CRT hatására $QRS \leq 120$ msec alatt (74, 75). Az Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy (EchoCRT) vizsgálat viszont bizonyította, hogy a CRT 130 msec QRS szélesség alatt hatástalan, sőt kifejezetten káros, mert növeli a mortalitást (76).

A multicentrikus, randomizált vizsgálatok döntő többsége LBBB-s szívelégtelen betegekben vizsgálta a CRT hatásait. Csupán a betegek 5-15 %-ának volt nem bal Tawara-szár blokk morfológiájú intraventrikuláris vezetési zavara (non left bundle branch block, non-LBBB), mely magába foglalja a jobb Tawara-szár blokkot és az IVCD-t (54, 57, 58, 69). A MADIT-CRT poszt hoc analízise rámutatott arra, hogy a non-LBBB alcsoportban nem csökken a szívelégtelenség progressziója miatti mortalitás / hospitalizáció mértéke és a malignus kamrai ritmuszavarok előfordulása CRT-D kezelésben (77). A MADIT-CRT 7 éves utánkövetése során az LBBB-s szívelégtelen betegek túlélése szignifikánsan jobb volt a CRT-D ágon, azonban non-LBBB esetén a CRT-D nem volt hatásosabb az ICD-hez viszonyítva, sőt növelte a mortalitást (78).

A szívelégtelenség eredete és a CRT készülék típusa fontos tényező. Minden szívelégtelen beteg, aki alkalmas CRT beültetésre, ICD indikációval is bír, ezért logikusnak tűnik, hogy minden beteg CRT-D-ben részesüljön (1, 47). A COMPANION vizsgálatban a kardiális reszinkronizációs terápia pacemaker funkcióval (cardiac resynchronization therapy with pacemaker only, CRT-P) és a CRT-D közel azonos

mértékben csökkentette a mortalitást és a hospitalizációt, azonban a CRT-D hatásosabbnak bizonyult a másodlagos végpontokban (54). Ezt az elképzelést követték az európai centrumok, akik a CRT-D-t részesítették előnyben a CRT-P-hez viszonyítva (79). A Management of Atrial Fibrillation Suppression in AF-Heart Failure Comorbidity Therapy (MASCOT) vizsgálatban azonban CRT-D-vel nagyobb komplikációs rátát írtak le (80). Kutatócsoportunk 1122 CRT beültetésben részesült CRT-P [n = 693], vagy CRT-D (n = 429) szívelégtelen betegen azt találta, hogy az eszköz típusa önmagában nem befolyásolja a hosszú távú mortalitást [CRT-D (42 %) vs. CRT-P (45 %), p = 0,53], azonban iszkémiás etiológiában a CRT-D hatásosabb a CRT-P-hez viszonyítva (47 % vs. 56 %, p = 0,02), míg non-iszkémiás etiológiában nincs különbség a két kezelés között [CRT-D (38 %) vs. CRT-P (40 %), p = 0,86]. Az iszkémiás eredet önmagában magasabb halálozással jár a non-iszkémiás szívelégtelenséghez képest (52 % vs. 40 %, p = 0,003) (81). Egy dán munkacsoport szintén leírta, hogy a CRT-D egyedül az iszkémiás szívelégtelenségben hatásosabb a CRT-P-hez viszonyítva (82). További vizsgálatokban azonban a CRT-D szívelégtelenség etiológiától függetlenül javította a túlélést CRT-P-hez képest és költségek szempontjából is hatékonyabbnak bizonyult (83, 84). Ezek alapján a betegek CRT-D-vel jobban járnak, azonban non-iszkémiás etiológiában, melynek jobb a prognózisa, megfontolandó a CRT-P használata.

A szívelégtelen betegek 8-15 %-a szimptomás bradikardia, AV blokk miatt pacemaker beültetésben részesül. Ezen betegeknek rosszabb a prognózisa a jobb kamrai ingerlés által kiváltott és fokozott kamrai diszszinkronia miatt (46). A Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) prospektív, randomizált-kontrollált vizsgálatba pacemaker indikációval nem bíró szívelégtelen betegeket vontak be (LVEF \leq 45 %), akik ICD beültetésben részesültek a hirtelen szívhalál megelőzése céljából. A betegek 1 éves túlélését a jobb kamrai 70/min frekvenciájú Dual chamber Dual pacing Dual response (DDD) ingerlés szignifikánsan rontotta a 40/min frekvenciájú Ventricular sensing Ventricular on demand pacing (VVI) készenléti programozáshoz képest (74 % vs. 83 %, p < 0,05) (85). Ezen vizsgálat alapján felmerült, hogy szívelégtelenségben pacemaker igény esetén CRT beültetést végezzenek, vagy a meglévő pacemaker-t CRT-vé fejlesszék bal kamrai elektróda hozzáadásával (cardiac resynchronization therapy upgrade, CRT upgrade). A Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE) volt az első vizsgálat, mely összehasonlította a hagyományos jobb kamrai ingerlést a biventrikuláris

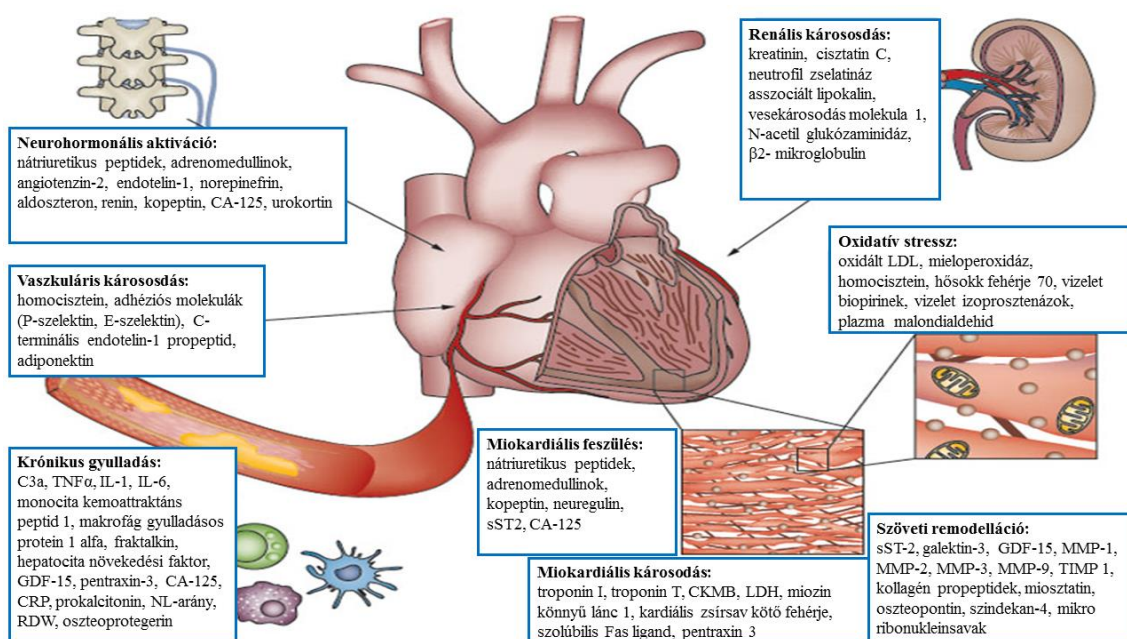
ingerléssel szemben szívelgtelen, szimptomás AV blokkos betegekben. CRT hatására javult a bal kamrai funkció, az életminőség, és a munkavégző kapacitás (86). A Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK HF) és a Pacing to Avoid Cardiac Enlargement (PACE) prospektív, randomizált-kontrollált kettős vak vizsgálatok bizonyították, hogy szívelgtelenségben magasfokú AV blokk esetén a CRT szignifikáns javítja a túlélést jobb kamrai ingerléshez képest (87, 88). Különös módon a CRT upgrade hatásosságát nem vizsgálta célzott randomizált vizsgálat, mégis elfogadott, hogy szimptomás bradikardia miatt pacemakerrel rendelkező beteg, aki az idő előrehaladtával szívelgtelenség tüneteit mutatja csökkent LVEF-el, profitálhat egy bal kamrai elektróda beültetéséből (47). A kutatócsoportunk által indított multicentrikus, randomizált-kontrollált vizsgálat [Effect Of Biventricular Upgrade On Left Ventricular Reverse Remodeling And Clinical Outcomes In Patients With Left Ventricular Dysfunction And Intermittent Or Permanent Apical / Septal Right Ventricular Pacing (BUDAPeST Upgrade CRT)] ezt a kérdést tisztázza (89).

A fentiekben vázolt nagy vizsgálatok eredményei formálták a szakmai társaságok irányelveit. Az ESC 2016-os ajánlása alapján CRT javasolt optimális gyógyszeres kezelésben részesült, pangásos tünetekkel rendelkező, szinuszritmusban lévő szívelgtelen betegeknek (LVEF $\leq 35\%$), akiknek LBBB morfológiát és széles QRS-t mutat az EKG (≥ 130 msec), vagy magas fokú AV-blokkja van. CRT megfontolható optimális gyógyszeres terápia mellett non-LBBB-ben is, amennyiben széles QRS (≥ 130 msec) látható az EKG-n és az LVEF $\leq 35\%$. CRT beültetése keskeny QRS (< 130 msec) mellett nem ajánlott (1, 47).

2.6.1.5. Prediktív tényezők, biomarkerek

A prediktív markerek olyan faktorok, melyek egy jövőbeli eseményt képesek előre jelezni a jelen történéseiből adott statisztikai valószínűséggel és ez által döntéshozatalra alkalmasak. Az orvostudományban ezek legtöbbször biomarkerek, melyek objektív indikátorai egy élettani / kórélettani folyamatnak, vagy farmakológiai válasznak egy terápiás beavatkozásra. A biomarkerek legtöbbször biológiai mintákban (pl. vér, sejt, szövet) mért biokémiai paraméterek, de lehetnek regisztrátumok (pl. EKG), vagy képalkotó modalitások (pl. szívultrahang) is. A klinikai felhasználásuk sokrétű, szűrésre,

diagnózis felállítására, rizikóbecslésre, monitorizálásra és terápiavezetésre lehet használni őket. Fontos, hogy valódi információ tartalommal bírjanak, olcsók, reprodukciós, gyorsan meghatározhatóak, non-invazívak, standardizáltak, megfelelően szenzitívek és specifikusak legyenek (90).



6. ábra. A szívelgtelenség legfontosabb biomarkerei [Ahmad nyomán módosítva (91)].

A szívelgtelenség vérben lévő biomarkerei az alábbi folyamatokat tükrözik: neurohormonális aktiváció, vaszkuláris károsodás, krónikus gyulladás, renális károsodás, oxidatív stressz, miokardiális feszülés, miokardiális károsodás és szöveti remodelláció. Az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

A neurohormonális adaptáció, a krónikus gyulladás, az oxidatív stressz központi szerepet játszanak a szívelgtelenség patofiziológiájában, így ezek mértéke előrevetítheti a remodelláció kiterjedését és indirekt módon a betegek válaszkészségét és túlélését CRT-ben (23, 24). A szívelgtelenség vérben lévő biomarkerei az alábbi folyamatokat tükrözik: neurohormonális aktiváció, miokardiális feszülés, vaszkuláris károsodás, krónikus gyulladás, renális károsodás, oxidatív stressz, miokardiális károsodás és szöveti remodelláció (6. ábra) (91). A biomarkerek egyszerre több folyamatot is jellemezhetnek (pl. a nátriuretikus peptidok a neurohormonális aktivációról és a miokardiális feszülésről is adnak információt) és feloszthatjuk őket tradicionális, illetve új biomarkerekre.

A tradicionális biomarker elnevezés azon biomarkerekre vonatkozik, melyek régóta ismertek és részei a rutin laboratóriumi diagnosztikának. Ilyenek pl. a nátriuretikus peptidek, a különböző troponinok, a CRP, a vérkép és a rutin klinikai kémiai vizsgálat elemei [pl. RDW, kreatin kináz (creatine kinase, CK) kreatin kináz MB izoenzim (creatine kinase MB isoenzyme, CKMB), laktát dehidrogenáz (lactate dehydrogenase, LDH)]. Az új biomarkerek ezen markerek stabil változatai [pl. mid-regionális pitvari nátriuretikus propeptid (midregional pro-atrial natriuretic peptide, MR-proANP)], vagy kevésbé ismert, illetve részfolyamatot tükröző molekulák (pl. komplement C3a).

Szívelégtelenségben a perctérfogat fenntartását a korai stádiumban segíti a neurohormonális aktiváció, melynek fő komponensei a szimpatikus idegrendszer, a RAAS, az antidiuretikus hormon és egyéb vazóaktív ágensek. A neurohormonális aktivációval szisztémás vazokonstriktió és volumen redisztribúció jön létre, ezért a szervezet aktiválja a nátriuretikus peptideket a volumen expanzió csökkentésére és fokozódik a nitrogén monoxid, prosztaglandin és bradikinin jelátviteli út a vazokonstriktió ellensúlyozására (lásd 2.5.2. fejezet). A nátriuretikus peptideket régóta használják a szívelégtelenség diagnosztikájában és a prognózis becslésében, így tradicionális biomarkernek minősülnek. A nátriuretikus peptidek (pl. ANP) minden esetben egy propeptidből képződnek (pl. proANP) és enzimatisan hasításon mennek keresztül, mely során elvesztik stabilitásukat, ezért féléletidejük rövid. A propeptidek N- és C-terminális régiója szintén enzimatisan degradálódik, ezért az olyan immunoesszék, melyek felismerik a középső (ú.n. „mid-regional”) szekvenciát (pl. MR-proANP) még stabilabban tükrözik az aktiváció mértékét. Az MR-proANP az elmúlt évek új nátriuretikus biomarkere és szívelégtelenségben a prognózis meghatározására alkalmas (92). A nátriuretikus peptidekhez hasonlóan az adrenomedullin hormon is részt vesz a szívelégtelenség neurohormonális kompenzatórikus aktivációjában ciklikus adenosin monofoszfát és nitrogén-monoxid mediált vazodilatáció révén. A mid-regionális adrenomedullin propeptid (mid-regional pro-adrenomedullin, MR-proAMD) stabil jelző molekulája ezen patofiziológiai folyamatnak. Szívelégtelenségben szintje megnő és előre jelzi a betegek mortalitását (93). A szimpatikus és RAAS aktivációt tükröző neurohormonok [angiotensin II, endotelin-1, norepinefrin, aldoszteron és renin], valamint az antidiuretikus hormon (koptin) emelkedett szintje biomarkerként szintén negatív prognosztikus jelentőséggel bír (91). Egy nemrég megjelent közlemény összehasonlította

az NT-proBNP, az MR-proANP és az MR-proAMD prediktív képességét CRT-n átesett szívelégtelen betegek között és mindhárom biomarker alacsony szérumszintje CRT-beültetés előtt meghatározta a betegek 6 hónapos válaszkészségét és 2 éves túlélését (94). A karbohidrát antigén 125 (carbohydrate antigen-125, CA-125) tradicionális ováriumtumor antigénnek számít, ugyanakkor kimutatták, hogy az epikardiális sejtek is expresszálják fokozott hemodinamikai stimulusra, például szívelégtelenség volumen terhelése kapcsán. A fokozott CA-125 koncentráció NT-proBNP-től és egyéb tényezőktől függetlenül jelzi előre a szívelégtelen betegek morbiditását és mortalitását (95). A kopeptin és a CA-125 szerepét CRT-ben nem vizsgálták.

A neurohormonális aktivációval párhuzamosan csökken a vitális szervek, legfőképpen a vese vérellátása és veseelégtelenség alakul ki, mely az esetek 63 %-ában enyhe, míg 29 %-ában közepes-súlyos (24, 96, 97). Ezen kardio-renális szindróma mértékét biomarkerekkel lehet megbecsülni. A tradicionális renális biomarkerek (kreatinin, karbamid és húgysav) mellett az új biomarkerek számító cisztatin C, neutrofil zselatináz asszociált lipokalin, vesekárosodás molekula 1, N-acetil glukozaminidáz és a β 2-mikroglobulin is előre jelzik a szívelégtelen betegek morbiditását és mortalitását (90, 93). Különös módon CRT-ben az új renális markerek közül csak a cisztatin C-t és az neutrofil zselatináz asszociált lipokalint vizsgálták (98).

A szívelégtelenség patofiziológiájában központi szerepe van a krónikus gyulladásnak, melyet a 2.5.3 fejezet részletezett a komplement aktiváción keresztül. A C3a molekulát, Gombos és munkacsoportja vizsgálta biomarkerként krónikus szívelégtelen betegek konvencionális kezelésében, azonban CRT populációban nem elemezték (21). Számos tanulmány mutatott ki non-specifikus gyulladásos citokinek [TNF α , interleukin (IL) 1, IL-6, IL-10, IL-18], és kemokinek (monocita kemoattraktáns peptid 1) és makrofág gyulladásos protein 1 alfa szérumszintjének emelkedését szívelégtelen betegekben, mely rossz prognózissal járt. Más tanulmányok beszámoltak a szívelégtelen miokardiumban észlelt oxidatív stresszről és fokozott gyulladásos mediátor expresszióról (TNF α és IL-6 receptor) is (23, 24). A gyulladásos mediátorok tárháza szinte végtelen, melyeket biomarkerként lehet hasznosítani szívelégtelenségben (91). Richter és munkacsoportja felállított egy multimarker rizikó stratifikációs modellt, melyben az NT-proBNP mellett a következő új biomarkerek szerepeltek: fraktalkin (egy potens kemokin); hepatocita növekedési faktor, melynek angiogenikus és mitogenikus

hatása van; növekedési differenciáló faktor 15 (growth differentiation factor-15, GDF-15), mely befolyásolja a kardiomiociták remodelációját és apoptózisát; szolúbilis Fas ligand (99). Egy új biomarker, a pentraxin-3 is hasznosnak bizonyult a szívelégtelenség rizikóbecslésében. A tradicionális biomarker CRP egy rövid láncú pentraxin vegyület, mely legfőképp a májban szintetizálódik szisztémás stimulusokra, míg a pentraxin-3 hosszú láncú pentraxin molekula és gyulladással sejtekben képződik akut hatásokra. A pentraxin-3 a CRP-től és egyéb tényezőktől függetlenül jelzi előre a szívelégtelen betegek mortalitását (100). A hepatocita növekedési faktor, GDF-15, szolúbilis Fas ligand és pentraxin-3 biomarkerek közül egyedül a GDF-15-öt tanulmányozták CRT-ben, mely NT-proBNP-től függetlenül előre jelezte a betegek morbiditását és mortalitását (101). Az új gyulladási biomarkerek keresése izgalmas, ugyanakkor a hagyományos gyulladási markerek is hasznos prediktív információval bírnak. A CRP-t és a prokalcitonint számos vizsgálat tanulmányozta szívelégtelenségben, rejtett infekciókra, bakteriális endotoxin kontaminációra is felhívhatják a figyelmet. A felső légúti fertőzések korai azonosítása prokalcitonin által szívelégtelenségben javítja a betegek túlélését (102). A rutin laboratóriumi diagnosztikának részét képezi a vércép vizsgálata is, mely egyszerű módon tükrözi a szisztémás gyulladás mértékét (lásd 2.5.3.2 fejezet). Mind az NL-arány, mind az RDW meghatározza a kimenetelt szívelégtelenség konvencionális kezelésében, azonban CRT-ben kevés vizsgálat foglalkozott a prediktív képességükkel, és metodikailag hiányos adatok állnak rendelkezésre (103-106).

A krónikus gyulladásához szorosan kapcsolatos az oxidatív stressz, mely a csökkent kardiális energia metabolizmus és mitokondriális funkció zavarán keresztül vezet a kardiomiociták oxidatív és iszkémiás károsodásához. A szérumban mieloperoxidáz szintje például direkt módon mutatja az oxidatív károsodás mértékét és szívelégtelen betegekben önállóan is és CRP-vel való kombinációban is meghatározza a kimenetelt (107). Az oxidatív károsodáshoz szorosan kapcsolatos iszkémiás károsodásra utal a hősokk fehérje 70 fokozott expressziója szívelégtelenségben, mely rontja a betegek túlélését (108). A homocisztein reaktív oxigén gyökök felszabadítása révén fokozza az oxidatív stresszt, és a hiperhomociszteinémia szívelégtelenségben megnövekedett mortalitás rizikóval jár (109). Az oxidatív stressz során felszabaduló reaktív oxigén gyökök károsítják a vaszkulaturát is, melyre utal az endotelin-1 vagy stabil variánsának a C-terminális endotelin-1 propeptid fokozott képződése, mely kedvezőtlen a kimenetel szempontjából

(93). A szérumbeloxidáz, homocisztein, C-terminális endotelin-1 propeptid és hősokk fehérje 70 biomarkereket CRT populációban még nem elemezték.

A krónikus gyulladás, oxidatív stressz és a neurohormonális aktiváció szívizom károsodáshoz, apoptózishoz és kamrai remodellációhoz vezet. A kardiális troponinok a kardiomiocita károsodás tradicionális, rutinszerűen mért biomarkerei, melyet leginkább szívinfarktusból használnak, azonban szívelégtelenségben is ki lehet mutatni enyhe troponin I vagy troponin T emelkedést. Számos vizsgálat számolt be a kardiális troponinek és a NYHA funkcionális státusz, illetve az NT-proBNP közötti korrelációról, illetve a troponinek kimenetelt meghatározó prediktív képességről szívelégtelenségben (93, 102). A troponinek mellett a rutin klinikai kémiai profil CKMB és az LDH markerei is utalnak a kardiális károsodásra (110). Természetesen számos új kardiomiocita károsodás markert vizsgáltak az utóbbi években. Egy vizsgálat kardiomiocita specifikus protein szinteket mutatott ki szívelégtelen betegek szérumból és az emelkedett CKMB mellett a miozin könnyű lánc 1 és a kardiális zsírsav kötő fehérje koncentráció növekedése is meghatározta a 2 éves prognózist (111). A kardiomiocita károsodás végső soron a kamrai remodellációhoz vezet. A szöveti remodellációra utaló legfontosabb új biomarkerek a szolúbilis szomatostatin receptor 2 (soluble somatostatin receptor type 2, sST-2), a galektin-3, a mátrix metalloproteináz (matrix metalloproteinase, MMP) 1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 és a szöveti mátrix metalloproteináz inhibitor 1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1) (93, 102). Az ST-2 gén egy olyan receptor szerű molekulát kódol, mely az IL-1 receptor családba tartozik. Ennek a receptornak van egy transzmembrán és a szolúbilis variánsa (sST-2). A transzmembrán variáns immunomodulátor funkcióval bír, megtalálható a Th2 limfociták, a kardiomiociták és a kardiális fibroblasztok felszínén is. Mindkét receptor variáns ligandja az IL-33, melyet a kardiális fibroblasztok szintetizálnak falfeszülés hatására. A transzmembrán receptorhoz való IL-33 kötődés protektív, hipertrófiát gátló hatással bír. A szolúbilis sST-2 koncentráció növekedése kompetitív módon megköti az IL-33-at, így a transzmembrán receptoron keresztül nem érvényesül a gátló hatás és a kamrai remodelláció fokozódik. Az sST-2 szérumbeloxidáz szint növekedés rontja a szívelégtelen betegek túlélését (93, 102). A galektin-3 egy szolúbilis béta-galaktozidáz kötő lektin, melyet számos sejt, például a kardiális fibroblasztok és a makrofágok expresszálnak. A galektin-3 expresszáció fokozása kardiális fibroblaszt aktivációhoz, proliferációhoz és végső soron kardiális

hipertrófiához, fibrózishoz, remodellációhoz és kamrai diszfunkcióhoz vezet, így biomarkerként alkalmas a prognózis becslésre (93, 102). A kardiális extracelluláris mátrix átrendeződése határozza meg végső soron a remodelláció kialakulását szívelégtelenségben, így érthető, hogy a folyamatot serkentő MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 és a gátló TIMP-1, aránya biomarkerként felhasználható a prognózis becslésre (112). A kardiomiocita károsodást és a szöveti remodellációt jelző új biomarkerek közül (sST-2, galektin-3, MMP-1, MMP-2, TIMP-1) mindegyik meghatározza a CRT-n átesett szívelégtelen betegek mortalitását, azonban furcsa módon egyik marker sem jelzi előre a reverz remodellációt, így felhasználásuk limitált (113-115). A közelmúltban a szérumban lévő mikro ribonukleinsavakat is elkezdtek tanulmányozni, melyeknek fontos szerepe lehet a profibrotikus és hipertrófia-asszociált gének szabályozásában, így a jövőben ígéretes szívelégtelenség biomarkerekké válhatnak (116).

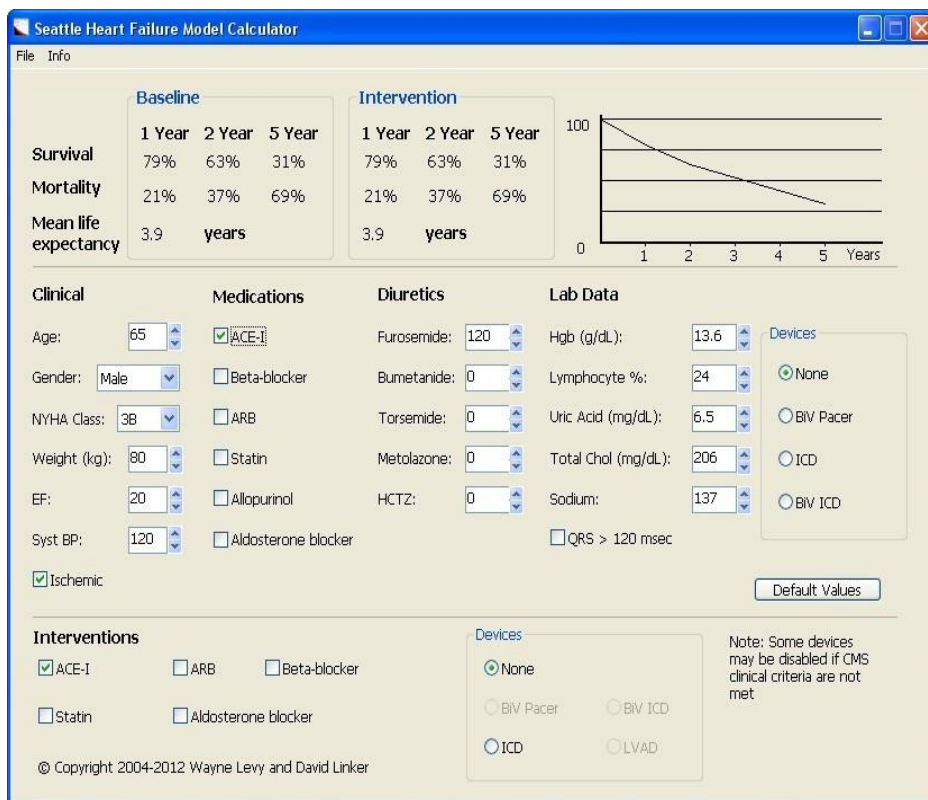
2.7. A szívelégtelenség predikciós modelljei

A klinikai döntéshozatalban és egyes események előrejelzésében kitüntetett szerepe van a szakmai irányelvekben található algoritmusoknak, táblázatoknak, rizikó kalkulátoroknak, melyek predikciós modellezésen alapulnak. A validált predikciós modellek a prognosztikus faktorokon kívül olyan predikciós tényezőket tartalmaznak, melyekről korábban bebizonyosodott, hogy jelentőségük van például a mortalitás, vagy a terápiás válasz előrejelzésében.

Önmagukban ezek a tényezők az egyes betegekre nézve nem sok információt nyújtanak, azonban kombinációban hasznosak a rizikóbecslésben. Számos előnnyel jár ezen többtényezős, vagy multivariábilis predikciós modellek alkalmazása: lehetőséget kapnak a betegek és családtagjaik a prognózissal kapcsolatos reális elvárásokra és megfelelő betegszelekcióval a gazdasági források is jobban allokálhatóak. A modellek képesek előre azonosítani azon magas rizikójú szívelégtelen betegeket, akikre több figyelmet kell fordítani a klinikai gyakorlatban (gyakoribb utánkövetés, készülék optimalizáció, multidiszciplináris kezelés, agresszív gyógyszeres kezelés, rehabilitáció). Ugyanakkor a predikciós modellek potenciális veszélyforrások is lehetnek, mert sokszor nem realisztikus beteg populáción alapulnak, vagy nem veszik figyelembe a betegek viselkedését, compliance-ét és egyéb rejtett tényezőket. Ezért fontos, hogy a predikciós

modellek alkalmazása kiegészítse, mintsem helyettesítse az egyénre szabott klinikai döntéshozatalt (117, 118).

Az Enhanced Feedback for Effective Cardiac Treatment (EFFECT) modell a szívelégtelenség kapcsán fellépő hospitalizációról nyújt prediktív információt figyelembe véve vitális (légzésszám, vérnyomás), laboratóriumi (szérum karbamid, nátrium) és komorbiditási (krónikus obstruktív tüdőbetegség, anémia, malignitás) paramétereket (119). Transzplantációra váró szívelégtelen betegek racionális szelektálására alkalmazzák a Heart Failure Survival Score-t, mely többek között a szívelégtelenség eredetét, a hemodinamikai státuszt és a funkcionális kapacitást építi a modellbe (120). A Seattle Heart Failure Model, valamint a Metabolic, Hemodynamic, and Functional pontszám és a Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors With Heart Failure (SENIORS) rizikóskála olyan multivariábilis predikciós modellek a hosszú és rövid távú túlélésre, melyek megalkotásában és validálásában több ezer szívelégtelen beteg vett részt (121-123). Szívelégtelenség CRT kezelésében azonban egyedül a Seattle Heart Failure Modelt tesztelték, mely klinikai paramétereken kívül tradicionális laboratóriumi biomarkereket is tartalmaz (124). Érdekes módon az NT-proBNP nem szerepel a modellben (7. ábra). Így látható, hogy szívelégtelenségben ugyan számos validált predikciós modellt dolgoztak ki, de ezek használhatósága CRT-ben még nem ismert, mely utal a CRT populációban történő biomarkeres kutatások jelentőségére.



7. ábra. A Seattle Heart Failure Model kardiális reszinkronizációs terápiában.

A Seattle Heart Failure Model klinikai paramétereken kívül tradicionális laboratóriumi biomarkereket is tartalmaz. Érdekes módon az NT-proBNP nem szerepel a modellben. Az ábra az alábbi forrásból származik: <http://seattle-heart-failure-model.software.informer.com>.

A CRT kezelésben alkalmazható biomarkerek szekvencionális validáláson mennek keresztül. A biomarkereket először körültekintően tanulmányozzák szívelégtelenség konvencionális, gyógyszeres terápiájában, és ha megfelelően képesek a morbiditást és a mortalitást előre jelezni, akkor lépnek tovább a CRT populáción folytatott további vizsgálatokhoz. Ekkor CRT-n átesett szívelégtelen betegekben tanulmányozzák, hogy a CRT vajon befolyásolja-e a biomarkerek expresszióját az utánkötések során, illetve a biomarkerek CRT beültetés előtt mért mennyisége / minősége előre vetíti-e a reverz remodelláció bekövetkezését, vagy a betegek túlélését. Fontos megállapítani egy vágópontot, melyre később hivatkozni lehet. Ha a biomarkerek más tényezőktől függetlenül jelzik előre a kimenetelt, akkor az előzőleg megállapított vágópontot független, prospektív, lehetőleg randomizált vizsgálatokkal kell

mege erősíteni, majd metaanalízisekkel alátámasztani. Ha ezek sikeresek, akkor lehet a szakmai irányelvekbe átültetni a biomarkeres kutatások eredményeit.

A laboratóriumi biomarekerek közül jelenleg az NT-proBNP-ről áll rendelkezésre a legtöbb információ ahhoz, hogy a CRT predikciós modelljeiben széleskörűen alkalmazni lehessen. Ugyanakkor egy nemrég megjelent Cochrane szisztematikus metaanalízis alapján, (mely a bizonyítékon alapuló orvoslás legmagasabb evidencia szintje), a nátriuretikus peptidok döntéshozatali algoritmusként történő alkalmazása a szívelégtelenség terápiájában ugyan csökkenti a hospitalizációk számát, azonban nem befolyásolja statisztikailag szignifikáns módon a mortalitást, az életminőséget és a költséghatékonyságot (125). Ez rávilágít arra, hogy a szívelégtelenség „gold standard” biomarkerének tekintett NT-proBNP mellett szükség van új biomarkerek vizsgálatára és validálására, mert valószínűleg egyetlen biomarker sem alkalmas önmagában terápiás döntéshozatalra, vagy kimenetel előrejelzésére. A megoldást több biomarker kombinációjából származó úgy nevezett „multimarker score”-ok jelenthetik.

A multimarker score-t tartalmazó multivariábilis predikciós modellek logisztikus, vagy Cox regressziós analíziseken alapulnak, melyek azt vizsgálják, hogy az adott biomarker koncentrációja összefüggést mutat-e a túléléssel, vagy egyéb végponttal. A Cox regresszió esetében multivariábilis adjusztált modellről akkor beszélünk, ha az ismert túlélést befolyásoló prognosztikus tényezőkkel együtt (pl. életkor, nem, NYHA, stb.) elemezzük a vizsgált biomarker hatását a túlélésre. A Cox regresszió azonban nem képes diszkriminálni, azaz megállapítani, hogy az új marker hozzáadásával vajon valóban nagyobb-e a beteg rizikója, mint anélkül.

Az Amerikai Szív Társaság (American Heart Association) ezért 2009-ben a *Circulation* folyóiratban fektette le a biomarkeres kutatásokkal szembeni elvárásait: „*No single statistical measure provides all the information needed to assess a novel marker, so measures of both discrimination and accuracy should be reported. The clinical value of a marker should be assessed by its effect on patient management and outcomes. In general, a novel risk marker should be evaluated in several phases, including initial proof of concept, prospective validation in independent populations, documentation of incremental information when added to standard risk markers, assessment of effects on patient management and outcomes, and ultimately, cost-effectiveness.*” (126). Azaz az új

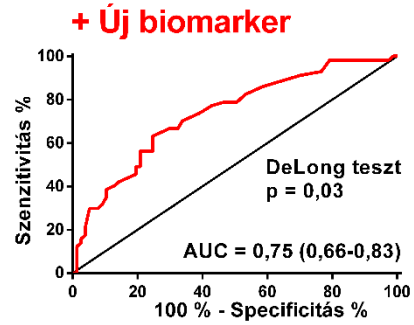
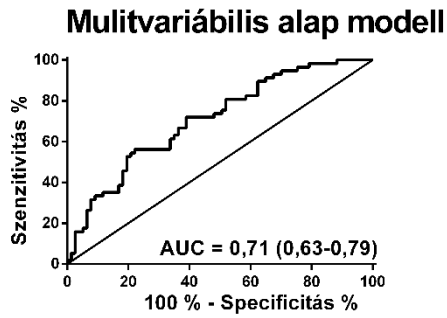
biomarkernek megfelelően diszkriminatívnak, pontosnak kell lennie és hozzáadott értéket kell nyújtania egy standard rizikó markerhez viszonyítva a kimenetel előrejelzésében.

A diszkrimináció mérésére a c-statisztika alkalmas, mely a diszkriminációs elemzéssel (receiver operating characteristic, ROC) létrehozott görbe alatti terület (area under the curve, AUC) nagyságát vizsgálja. A DeLong-féle teszt statisztikailag szignifikáns eredménye jelzi, ha két biomarker AUC-ja között különbség van. A DeLong-féle teszt multivariábilis modellek esetén is használható, megadja, hogy a biomarker hozzáadásával változik-e a predikciós modell össz AUC-je (8. ábra) (126-130).

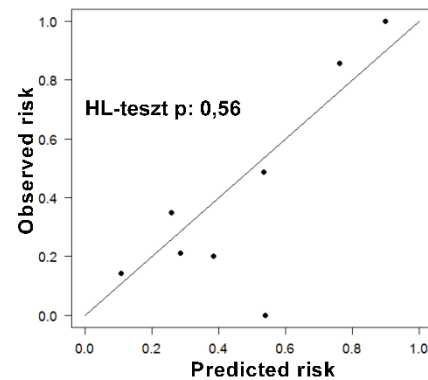
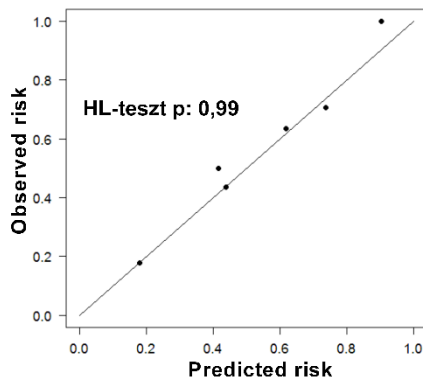
A pontosságot a kalibrációval és a teljesítménnyel lehet jellemezni. A kalibráció azt vizsgálja, hogy a bekövetkezett rizikó (observed risk) (például a bekövetkezett halálesetek számából adódó morálitás ráta) és a predikciós modell által számított rizikó (predicted risk) között van-e különbség (8. ábra). Ennek statisztikai alátámasztására a Hosmer-Lemeshow teszt (HL teszt) alkalmas, melynek statisztikailag nem szignifikáns ($p \geq 0,05$) eredménye jelzi, hogy a bekövetkezett és a számított rizikó között nincs jelentős különbség, a kétféle rizikó jól korrelál egymással, azaz a modell kalibrálása megfelelő. A modell teljesítményét a Nagelkerke-féle R^2 és a Brier pontszám jelzi. Javul a modell teljesítménye, ha a biomarker hozzáadásával a predikciós modell Nagelkerke-féle R^2 értéke emelkedik (0,00-tól 1,00-ig), és a Brier pontszáma szimultán csökken (0,25-től 0,00-ig) (126-130).

A hozzáadott érték bizonyítására új reklassifikációs és diszkriminációs statisztikai módszereket fejlesztettek ki. A nettó reklassifikációs javulás (net reclassification improvement, NRI) azt fejezi ki, hogy a biomarker hozzáadásával a multivariábilis predikciós modell összteljesítménye, robosztussága hogyan változik, hány százalékban javul. A diszkriminációt jellemzi a c-statisztika, melyről korábban volt szó. A c-statisztikáról azonban kiderült, hogy túlságosan konzervatív, mert a klinikailag fontos rizikófaktorok hatását gyakran alulbecsüli, ezért bevezették az integrált diszkriminációs javulást (integrated discrimination improvement, IDI), mely kiküszöböli a c-statisztika hiányosságait (8. ábra) (126-130).

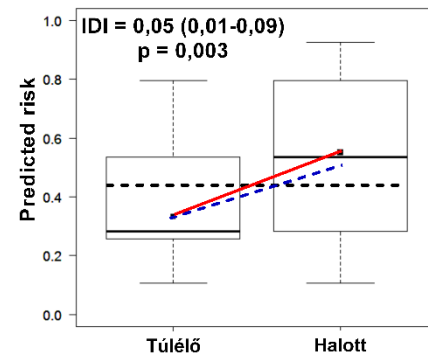
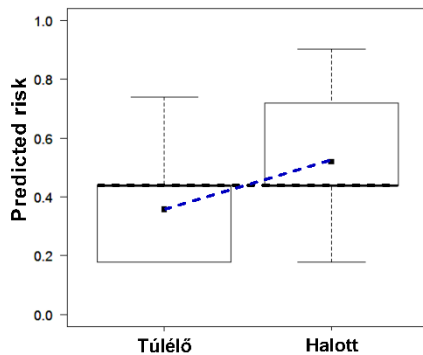
DISZKRIMINÁCIÓ



PONTOSSÁG



HOZZÁADOTT ÉRTÉK



8. ábra. Az új biomarkerekkel szembeni elvárások: diszkrimináció, pontosság és hozzáadott érték.

Diszkrimináció: A DeLong-féle teszt megadja, hogy az új biomarker hozzáadásával statisztikailag szignifikáns mértékben változik-e a predikciós modell össz AUC-je.

Pontosság: A HL-teszt azt vizsgálja, hogy a bekövetkezett rizikó és a predikciós modell által számított rizikó között van-e különbség.

Hozzáadott érték: Egy multivariábilis predikciós alap modell esetében a medián mortalitás rizikó (ekkor a predicted risk egyenlő az observed risk-kel) megegyezik a későbbiekben „halottak”, vagy „túlélőnek” reklasszifikált betegek esetében (szaggatott fekete vonal). Az új biomarker hozzáadásával, amennyiben az megfelelően diszkriminatív, akkor a medián mortalitás rizikó (predicted risk) a „halottakban” nő, míg a „túlélőkben” csökken (egyenes fekete vonal). Ha

a multivariábilis predikciós alap modell számtani átlag mortalitás rizikójára egy egyenest fektetünk, akkor egy diszkriminációs egyenest kapunk, melyet annak meredekségével jellemezhetünk (a mortalitás és a túlélés valószínűségének a különbsége, szaggatott kék vonal). Az új biomarker hozzáadásával, amennyiben az megfelelően diszkriminatív, a diszkriminációs egyenes meredeksége nő (egyenes piros vonal). Az IDI értéke megadja a lépések közötti diszkriminációs egyenes meredekségének a különbségét és százalékosan megjelöli azon betegek számát, akiket az új biomarker segítségével pontosabban csoportosítottunk és ennek statisztikai valószínűségét.

Az ábrán szereplő eredmények megegyeznek a 12. táblázatban ismertetett eredményekkel, az ábrán szereplő „új biomarker” az RDW.

Az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

3. Célkitűzés

Kutatásunk elsődleges célja volt, hogy tanulmányozzuk a rutinszerűen meghatározott és új laboratóriumi paraméterek szerepét szívelégtelenség CRT kezelésében. A bevezetésben kifejtésre került, hogy a szívelégtelenséget kísérő organikus diszfunkciók milyen biokémiai eltérésekhez vezetnek, melyeket rutin laboratóriumi vizsgálattal ki lehet mutatni. Meglepő módon kevés információ állt rendelkezésre, hogy a CRT hogyan befolyásolja ezen eltéréseket és a CRT során bekövetkező lehetséges biokémiai változások vajon korrelálnak-e az echokardiográfiás változásokkal.

Kutatócsoporthoz további kiemelt célja volt, hogy a klinikai gyakorlatban is használható, egyszerű, költséghatékony, reklassifikációs eljárásokkal validált rizikó stratifikációs modelleket állítson fel prognosztikus és prediktív tényezők használatával. Az NT-proBNP vizsgálata szívelégtelenségben a mindennapi klinikai rutin része, így olyan tradicionális és új biomarkereket kerestünk, melyek ezen „gold standard” markertől többlet információt nyújthatnak, ismertek és széles körben használtak. A bevezetésben részletezett RDW-t és az NL-arányt, vagy az új biomarkerek számító komplement faktorokat már tanulmányozták szívelégtelenség konvencionális kezelésében, ugyanakkor nem volt irodalmi adat arról, hogy szívelégtelenség CRT-je módosítja-e koncentrációjukat, vagy képesek-e előre jelezni a kimenetelt CRT-ben, és hogy az NT-proBNP vajon befolyásolja-e a predikciós képességüket.

Ezek alapján célul tűztük ki, hogy

1. Megvizsgáljuk, hogy a klinikai gyakorlatban használt rutin kardiovaszkuláris [NT-proBNP, CK, CKMB, CKMB / CK (kreatin kináz enzim és a kreatin kináz MB izozim aránya), LDH], renális (kreatinin, húgysav, karbamid), gyulladásos (CRP, összfehérje), hepatobiliáris (GOT, GPT, GGT, ALP, összbilirubin, albumin) és metabolikus [koleszterin, triglicerid, magas denzitású lipoprotein (high-density lipoprotein, HDL), alacsony denzitású lipoprotein (low density lipoprotein, LDL), glükóz] rutin laboratóriumi paramétereket hogyan befolyásolja a CRT kezelés. Feltételeztük, hogy a CRT során kedvező biokémiai változások következnek be az implantáció után 6 hónappal és 2 évvel, melyek összefüggésben állnak az echokardiográfiás reverz remodelációval.

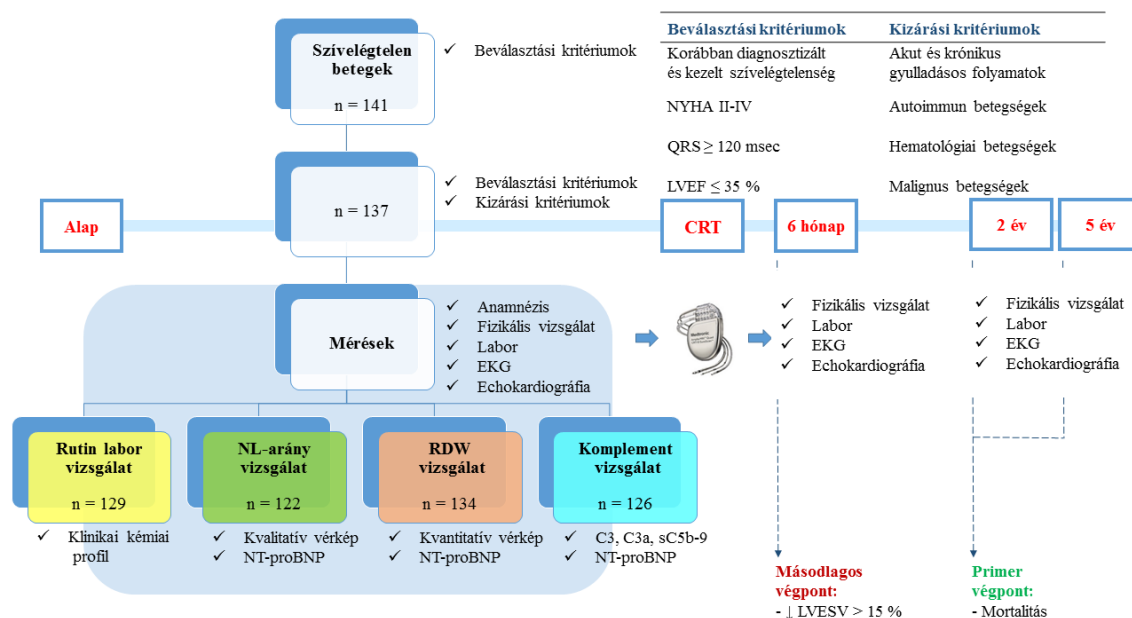
2. Tanulmányozzuk az NL-arány szerepét szívelégtelenség reszinkronizációs kezelése során. Feltételeztük, hogy a CRT csökkenti az NL-arányt és a kezdeti emelkedett NL-arány előre jelzi a betegek 2 éves mortalitását és a 6 hónapos reverz remodeláció elmaradását NT-proBNP-től és egyéb tényezőktől függetlenül.
3. Elemezzük az RDW szerepét szívelégtelenség CRT-jében. Feltételeztük, hogy a CRT befolyásolja az RDW szintjét, és a beültetés előtt mért emelkedett RDW szint előre jelzi a betegek 5 éves mortalitását és a 6 hónapos reverz remodeláció elmaradását NT-proBNP-től és egyéb tényezőktől függetlenül.
4. Feltárjuk a komplement komponensek [C3, C3a és szolúbilis membrán károsító komplexum (soluble membrane attack complex, sC5b-9)] szerepét szívelégtelenség reszinkronizációs kezelésében. Feltételeztük, hogy a CRT mérsékli a komplement aktiváció mértékét, és a kezdeti emelkedett C3, C3a és sC5b-9 szint előre jelzi a betegek 5 éves mortalitását és a 6 hónapos reverz remodeláció elmaradását NT-proBNP-től és egyéb tényezőktől függetlenül.
5. Összekapcsoljuk az NL-arány, RDW és komplement komponensek analíziséből származó eredményeket, megvizsgáljuk egymásra kifejtett hatásukat a predikciós számításokban.

4. Módszerek

4.1. A kutatási terv

Prospektív, obszervációs, egy centrumos vizsgálatunkban 141 szívelégtelen beteget vontunk be (9. ábra), akik a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán 2009 szeptembere és 2010 decembere között CRT kezelésben részesültek az aktuális szakmai irányelvek szerint (131). A bevonás előtt minden beteg írásos szándéknyilatkozatot tett a kutatásban való részvételről, melyet a helyi etikai bizottság engedélyezett. A vizsgálati terv összhangban állt a Helsinkai Nyilatkozatban lefektetett alapelvekkel.

Beválasztási feltétel volt az előzetesen diagnosztizált és gyógyszeresen kezelt szívelégtelenség, az aktuálisan NYHA II-IV stádium, széles QRS (≥ 120 msec) az EKG-n, valamint súlyosan csökkent LVEF ($\leq 35\%$) az echokardiográfián [a 2010-es ESC irányvonalnak megfelelően (132)]. Kizárási kritériumnak tekintettük az akut és krónikus gyulladós folyamatokat, valamint az autoimmun, hematológiai és malignus betegségeket.



9. ábra. A vizsgálati protokoll sematikus ábrázolása.

A CRT implantáció előtt felvettük a betegek anamnézisét, fizikális vizsgálatot, laboratóriumi, EKG és echokardiográfias méréseket végeztünk, melyeket megismételtünk 6 hónap és 2 év múlva. A statisztikai értékeléseket az utánkövetés 6. hónapjánál, illetve 2. és 5. événél készítettük. Az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

A CRT implantáció előtt felvettük a betegek anamnéziséit, fizikális vizsgálatot, laboratóriumi, EKG és echokardiográfiás méréseket végeztünk. Az anamnézisben dokumentáltuk a beteg korábbi betegségeit, gyógyszeres kezelését, a szociális faktorokat. A fizikális vizsgálat részeként megmértük a vérnyomást, a szívfrekvenciát, a testtömeget, a testmagasságot, meghatároztuk a NYHA besorolást és rögzítettük a kardiológiai státuszt. Közvetlenül a CRT beültetés előtt rutin laboratóriumi vizsgálatot végeztünk és mintákat vettünk a biomarker mérésekhez. A standard 12 elvezetéses EKG mérést (INNOMED Heartscreen 1120[®], Innomed Medical Developing and Manufacturing Inc., Magyarország) nyugalmi állapotban, 25 mm/sec sebességgel, 10 mm/mV erősítéssel végeztük. A QRS szélességének a QRS komplexum iniciális defleciójától a J pontig tartó szakaszát határoztuk meg. LBBB-t definiáltunk, ha a QRS szélessége ≥ 120 msec volt és qS vagy rS komplexum mutatkozott a V1 elvezetésben és rsR' komplexum a V6 elvezetésben. Az ettől eltérő morfológiájú széles QRS (≥ 120 msec) variánsokat non-LBBB-nek neveztük.

A transztorakális echokardiográfiás vizsgálatokhoz Philips iE33[®] (Philips Healthcare, Hollandia) készüléket használtunk, S5-1 transzducerrel (Philips Healthcare). Standard paraszternális rövid és hosszú tengelyű, valamint apikális felvételek készültek bal oldali laterális harántfekvésben. Minden mérést háromszor ismételtünk meg különböző szív ciklusban, majd átlagot számoltunk. Az LVEF számítása Simpson biplane módszer szerint, a bal kamrai volumen meghatározása Teicholz szerint történt. Az EKG és az echokardiográfiás méréseket két független szakember értékelt. A kutatásban résztvevő kezelőorvosok ismerték a betegek mérési eredményeit, hiszen ezek a CRT beültetés előtti és az azt követő kötelezően elvégzendő vizsgálatok részei, azonban ezeket nem használták a szakmai útmutatásoktól eltérő döntéshozatalra.

A CRT implantációt standard protokoll alapján, lokális anesztéziában a következő módon végeztük: a bal kamrai elektródot a szinusz koronárisz oldalágába implantáltuk elsősorban posztero-laterális pozícióban, míg a jobb kamrai elektródot szeptális pozícióba helyeztük. Amennyiben szükséges volt, jobb pitvari elektródát ültettünk be magas antero-laterális elhelyezkedésben. Az elektródapozíciót dokumentáltuk és venográfia segítségével ellenőriztük. Minden beavatkozás sikeres volt, nem lépett fel jelentős komplikáció, vagy szövödmény. CRT-D implantációban azon betegek részesültek, akik korábban bekövetkezett, dokumentált kamrai aritmiában szenvedtek. A beültetett CRT

készülékek az alábbi típusúak voltak: Contak Renewal® (Guidant Corp., USA); Cognis® (Boston Scientific, USA); Stratos®, Lumax® (Biotronik, Németország) és Insync III® (Medtronic Inc., USA).

A CRT beültetés után 6 hónappal és 2 évvel ismét felvettük a betegek anamnézisének, fizikális vizsgálatot, laboratóriumi, EKG és echokardiográfiás méréseket végeztünk. Fontos szempont volt, hogy a kezdetben alkalmazott optimális gyógyszeres kezeléshez képest nem történtek jelentős változtatások. A vizsgálat során 5 éves utánkövetést folytattunk. Elsődleges végpontnak tekintettük a mortalitást, melyet az utánkövetési periódus második és ötödik évében értékeltünk. Másodlagos végpontként a 6 hónapos reverz remodelációt határoztuk meg, melyet az LVESV legalább 15 %-os csökkenéseként definiáltunk (133). A túlélési adatokat az Országos Egészségbiztosítási Pénztár Társadalmi Azonosító Jel autorizációs szolgáltatása kapcsán nyertük, ezért összmortalitással számoltunk.

A kutatásba bevont 141 szívelégtelen beteg közül 4 főnél malignus folyamatokra derült fény, így a végső adatbázisban 137 fő szerepelt. A klinikai gyakorlati nehézségek miatt egyes laborparaméterek hiányoztak néhány betegnél, viszont az anamnézis, a fizikális vizsgálat, az EKG és echokardiográfia adatai teljesekek voltak. A klinikai kémiai profil $n = 129$ betegnél volt teljes CRT beültetés előtt. Összesen $n = 122$ főnek volt kvalitatív vérkép (NL-arány) + NT-proBNP laborértéke, ugyanakkor $n = 134$ beteg rendelkezett kvantitatív vérkép (RDW) + NT-proBNP mérési eredménnyel. A CRT beültetés előtt $n = 126$ főnek volt C3, C3a, sC5b-9 és NT-proBNP értéke. Ezek alapján négy alpopulációt (Rutin labor, NL-arány, RDW, komplement) különítettünk el és vizsgáltunk külön-külön a végső analízisekben (134-137). (A primer végpont, azaz a mortalitás értékelése minden alpopuláció esetében kétszer, a második és az ötödik év végén került meghatározásra. Az NL-arány alpopuláció esetén a két éves eredmények, míg az RDW és a komplement alpopuláció esetében az 5 éves adatok kerültek publikálásra, így a dolgozatban is ezen elemzések szerepelnek). Tanulmányunkban 122 egészséges kontroll személy adatait (anamnézis, fizikális vizsgálat, laboratóriumi, EKG és echokardiográfiás mérések) is felhasználtuk, akik a Klinikánk által szervezett Budakalász populációs vizsgálatban vettek részt (138). Ezen egészséges önkéntesek a szívelégtelen betegekkel nemben, életkorban és testtömeg indexben (body mass index, BMI) egyeztetve lettek, nem volt szívelégtelenségük, egyéb jelentős betegségük.

4.2. A laboratóriumi mérések

A rutin laboratóriumi méréseket a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika Központi Laboratóriumában végeztük. A mintavételek reggel 8-9 óra között történtek a betegek nyugalmi, éhgyomri állapotában az antekubitális régióból, standard vérvételi technikával. A vérvétel során natív szérum, és etilén-diamin-tetraecetsav (ethylene-diamine-tetraacetic acid, EDTA), valamint nárium-citráttal antikoagulált mintákat nyertünk. A rutin laboratóriumi méréseket azonnal elvégeztük, míg a biomarker vizsgálatokra félretett mintákat a vérvételtől számított két órán belül feldolgoztuk és -80° Celsius hőmérsékleten tároltuk a későbbi mérésekig.

A kémiai paraméterek meghatározását szérumból végeztük, Cobas Integra 400 Plus[®] kémiai automatát (Roche Diagnostics, Németország) használva, mely fotometriás és turbidimetriás technikákat alkalmaz. Az alábbi paraméterek vizsgálatára került sor Roche Diagnostics reagensek használatával: CK, CKMB, kreatinin, húgysav, karbamid, CRP, GOT, GPT, GGT, ALP, LDH, összbilirubin, összfehérje, albumin, koleszterin, triglicerid, HDL, LDL, glükóz.

A vérkép meghatározására Symex XS-1000i[®] automatát (Kobe, Japán) alkalmaztunk, mely hidrodinamikus fókuszálást és fluoreszcens áramlási citometriát használ a vörösvértestek morfológiájának jellemzésére, illetve a fehérvérsejt szubpopulációk elkülönítésére EDTA-val alvadásgátolt teljes vérben.

Az NT-proBNP szintjét elektrokemilumineszcenciás immunkémiai vizsgálattal állapítottuk meg Cobas e 411[®] analizátor segítségével (Roche Diagnostics), Roche Diagnostics Elecys NT-proBNP II[®] kiteket alkalmazva [katalógus szám (kat. sz.): 04842464190] EDTA plazmából.

A szérum C3 szint meghatározásához natív szérum mintákat használtunk és immunturbidimetriás eljárással, Cobas Integra 800[®] (Roche Diagnostics, Tina-quant C3c[®] 2. verzió, kat. sz.: 3001938) automata segítségével mértük. A komplement aktivációs termékek (C3a, sC5b-9) szintjét citrátos plazma mintákból határoztuk meg ELISA (enzimhez kapcsolt immunsorbens vizsgálat) módszerrel, A015[®] és A029[®] kittel (Quidel, USA). Mivel a C3 és C3a szoba hőmérsékleten instabil, ezért a vizsgálatban a C3c és C3a desArg komponenst mértük, melyek stabil és ekvivalens variánsok. Az egyszerűség és az érthetőség kedvéért úgy utalunk ezekre a variánsokra, mint C3 és C3a.

A komplement komponensek meghatározása a Semmelweis Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinika Kutató Laboratóriumában történt.

4.3. A statisztikai számítások

A statisztikai analízis első lépésenként meghatároztuk az általunk vizsgált paraméterek valószínűség eloszlását Shapiro-Wilks teszttel. Mivel a paraméterek jelentős többsége eltért a normál eloszlástól, így nem-paraméteres statisztikai eljárásokat alkalmaztunk. Eredményeinket a medián érték és az interkvartilis tartomány (25-75 %), illetve az esetszám és a százaléktérték megadásával ábráztuk. A statisztikai próbák eredményeit $p < 0,05$ esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Az adatok kiértékelését az IBM SPSS 22[®] (Apache Software Foundation, USA), GraphPad Prism 6.03[®] (GraphPad Softwares Inc., USA), PASS 2008[®] (NCSS, USA) és az R[®] (R version 3.1.2, PredictABEL[®] és pROC[®] csomagok) segítségével készítettük.

Két folytonos változó összehasonlítására non-paraméteres t próbákat alkalmaztunk [független csoportok (pl. responderek vs. non-responderek) esetén a Mann-Whitney-féle U tesztet, míg függő csoportok (pl. CRT előtt vs. CRT után 6 hónappal) esetén a Wilcoxon-féle tesztet]. Kettőnél több folytonos változó összehasonlítására non-paraméteres varianciaanalíziseket használtunk (független csoportok esetén a Kruskal-Wallis tesztet, míg függő csoportok esetén a Friedman-féle tesztet) Dunn-féle poszt hoc analízissel. A kategorikus változók összehasonlítására khi-négyzet próbát, vagy Fisher-féle egzakt tesztet alkalmaztunk. Két folytonos változó közötti kapcsolat jellemzésére Spearman-féle korrelációt számoltunk.

A diagnosztikai tesztek hatékonyságának elemzésére ROC analízist végeztünk az AUC megadásával, majd meghatároztuk az optimális vágópontokat (dichotomizáltuk a folytonos változókat) úgy, hogy a klinikailag releváns lehető legmagasabb szenzitivitás értékhez a lehető legnagyobb specificitás tartozzon. Amennyiben több biomarker diagnosztikai hatékonyságát kívántuk összehasonlítani (pl. a C3a-t az NT-proBNP-vel), akkor a vágópontokat úgy állapítottuk meg, hogy azok azonos szenzitivitásúak legyenek az adott végpont (pl. mortalitás) tekintetében. A mortalitás jellemzésére long-rank tesztet végeztünk a Kaplan-Meier görbék ábrázolásával, a reverz remodeláció jellemzésére kontingencia táblázatokat és oszlop diagramokat használtunk.

A mortalitás predikciójára univariáns és multivariábilis Cox regressziós analíziseket végeztünk, míg a reverz remodeláció előrejelzésére univariáns és multivariábilis logisztikus regressziós analíziseket készítettünk. A folytonos változókat 1 standard deviáció emelkedés alapján standardizáltuk (Z transzformáció), a kategorikus változók változatlan formában kerültek az analízisekbe. Általános szempont volt, hogy az alap multivariábilis modell azokat a paramétereket tartalmazza, melyek az univariáns elemzésben szignifikánsak ($p < 0,05$) és klinikailag relevánsak voltak. A modell megfelelő kalibrálása érdekében az alapmodellbe épített paraméterek száma nem haladta meg az $n / 10$ -et, ahol az „n” az adott végpont száma volt (pl. mortalitás, reverz remodeláció hiánya). A vizsgált biomarkereket lépésenként („forward stepwise way”) adjusztáltuk a multivariábilis alapmodellre és megadtuk a rizikóhányadost (hazard ratio, HR) Cox regresszió esetén és az esélyhányadost (odds ratio, OR) logisztikus regresszió esetén, illetve ezek 95 %-os konfidencia intervallumát (confidence intervall, CI) (139).

Lépésenként megvizsgáltuk a változás és a teljes modell validitását [megadtuk a p és a Wald-féle χ^2 (khi) négyzet értékét] és poszt hoc power analízist végeztünk. A modellek minden esetben (a bekövetkezett végpont számot, és az $\alpha = 0,05$ szignifikancia szintet figyelembe véve) legalább 80 % power ($\beta > 0,80$) mellett képesek voltak a kapott regressziós koeficiensok detektálására. A pontosságot a kalibrációval és a teljesítménnyel tanulmányoztuk. A kalibrációt a HL teszttel ellenőriztük és felvettük a kalibrációs görbéket. A modellek teljesítményének jellemzésére megadtuk a Nagelkerke-féle R^2 és a Brier pontszámot. A diszkrimináció mérésére c-statisztikát számoltunk DeLong teszttel és megjelenítettük az ehhez tartozó ROC görbéket. Végül hozzáadott értéket számoltunk reklassifikációs és diszkriminációs analízisekkel (NRI és IDI), melyeket grafikusán is ábrázoltunk (126-130). A 10. ábra a pontosság, diszkrimináció és hozzáadott érték számolásának forráskódját tartalmazza.

```

library(PredictABEL)
library(pROC)
setwd("c:/Users/Dr. Boros
András/Dropbox/dokumentumok/Science/
TAMOP/C3a/reclassification")
d <- read.csv("mort_c3a.csv", header = TRUE, sep = ";",
quote="\\"", dec=".", fill = TRUE)

cOutcome <- 1
cNonGenPred1 <- c(2:6)
cNonGenPred2 <- c(2:7)
cNonGenPredCat1 <- c(2,3,4,5)
cNonGenPredCat2 <- c(2,3,4,5)

riskmode1 <- fitLogRegModel
(data = d,cOutcome = cOutcome,cNonGenPreds =
cNonGenPred1, cNonGenPredsCat = cNonGenPredCat1)

riskmode12 <- fitLogRegModel
(data = d,cOutcome = cOutcome,cNonGenPreds =
cNonGenPred2, cNonGenPredsCat = cNonGenPredCat2)

predRisk1 <- predRisk(riskmode1)
predRisk2 <- predRisk(riskmode12)

labels <- c("without C3a", "with C3a")

plotROC(data=d, cOutcome=cOutcome,
predrisk=cbind(predRisk1,predRisk2), labels=labels)
roc.test (response = d$mort, predictor1 = predRisk1,
predictor2 = predRisk2)
cutoff <- c(0,.10,.30,1)

reclassification(data=d,
cOutcome=cOutcome,predrisk1=predRisk1,
predrisk2=predRisk2, cutoff)
ORMultivariate(riskModel=riskmode1)
ORMultivariate(riskModel=riskmode12)

label4 <- c("survived", "died")

plotDiscriminationBox(data=d, cOutcome=cOutcome,
predrisk=predRisk1,labels=label4,
plottitle= "",ylabel = "Predicted risk without RDW" )
plotDiscriminationBox(data=d, cOutcome=cOutcome,
predrisk=predRisk2,labels=label4,
plottitle= "",ylabel = "Predicted risk with RDW" )

rangeaxis <- c(0,1)groups <- 10
plotCalibration(data=d, cOutcome=cOutcome,
predRisk=predRisk1,groups=groups,
rangeaxis=rangeaxis)
plotCalibration(data=d, cOutcome=cOutcome,
predRisk=predRisk2,groups=groups,
rangeaxis=rangeaxis)

```

10. ábra. A pontosság, diszkrimináció és hozzáadott érték számításának forráskódja.

A pontosság, diszkrimináció és hozzáadott érték számításokat a fenti forráskóddal készítettük az R[®] szoftver (R version 3.1.2) segítségével a PredictABEL[®] és a pROC[®] csomagok használatával.

5. Eredmények

5.1. A rutin laboratóriumi biomarkerek változása a CRT hatására

A rutin laboratóriumi vizsgálatokból származó eredményeket kutatócsoportunk az *Interventional Medicine and Applied Science* című angol nyelvű folyóiratban publikálta, melyben a dolgozat írója első szerzőként szerepel (134). A dolgozatban szereplő eredmények megegyeznek az eredeti közleményben szerepeltekkel. A kreatin kináz enzim és a kreatin kináz MB izomenzim arányával készített számítások nem kerültek publikálásra.

5.1.1. A betegek jellemzői

A 129 beteg medián életkora 67 év volt, a vizsgálati populáció 81 %-át férfiak alkották (3. táblázat). A 122 egészséges személy medián életkora 67 év volt, a vizsgálati populáció 82 %-át férfiak alkották. A betegek 57 %-ának iszkémiás eredetű szívelégtelensége volt és 86 %-ban NYHA III / IV funkcionális státuszban jelentkeztek CRT beültetésre. Az EKG-n 82 %-ban láttunk LBBB-t, a medián QRS szélesség 160 msec volt, míg a medián LVEF 27 % volt.

5.1.2. Echokardiográfiás változások

A CRT hatására statisztikailag szignifikáns mértékben nőtt az LVEF [27 % (23-33) vs. 37 % (31-41), $p < 0,001$], csökkent az LVESV [210 (153-267) vs. 167 (111-234) mL, $p < 0,001$], és az LVEDV [303 (242-351) vs. 259 (202-315) mL, $p < 0,001$] 6 hónappal a beavatkozás után. A 2. év végére további statisztikailag szignifikáns mértékű változás nem következett be egyik vizsgált paraméter esetében sem [LVEF (42 % (32-48), $p = 0,05$); LVESV (160 (109-212) mL, $p = 0,57$); LVEDV (242 (195-305) mL, $p = 0,60$)], ugyanakkor a kezdeti kedvező echokardiográfiás változások megmaradtak (Alap vs. 2 év, $p < 0,001$).

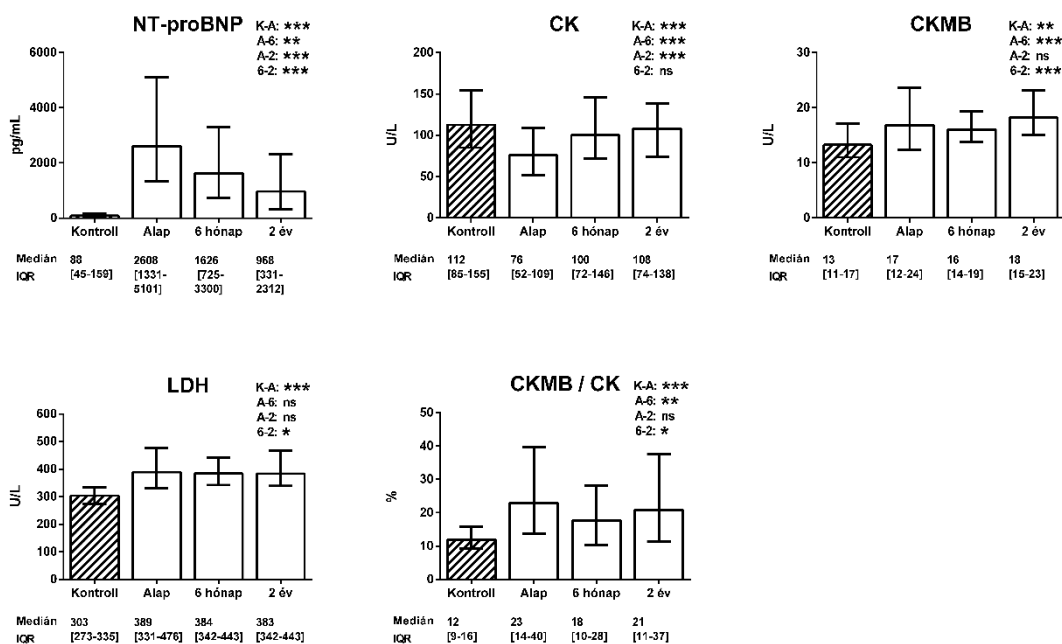
3. táblázat. A vizsgálati csoportok bemutatása a rutin labor vizsgálatban.

Eredményeinket a medián érték és az interkvartilis tartomány (25-75 %), illetve az esetszám és a százalékérték megadásával ábrázoltuk. A táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

	Szívelégtelen beteg (n = 129)	Egészséges kontroll csoport (n = 122)
Életkor (évek)	67 (60-73)	67 (61-73)
Férfi nem	105 (81)	101 (82)
BMI (kg/m ²)	27 (24-30)	27 (24-30)
Iszkémiás	74 (57)	0 (0)
LBBB	107 (82)	0 (0)
CRT-D	21 (16)	0 (0)
Opt. elektróda pozíció	94 (72)	0 (0)
QRS (msec)	160 (150-180)	110 (93-125)
LVEF (%)	27 (23-33)	67 (58-76)
LVESV (mL)	210 (154-268)	49 (27-72)
LVEDV (mL)	303 (242-351)	150 (109-191)
NYHA III / IV	111 (86)	0 (0)
Hipertónia	71 (55)	42 (34)
Diabétesz	47 (36)	8 (6)
ACE-I / ARB	123 (95)	16 (13)
BB	115 (89)	35 (28)
MRI	92 (71)	0 (0)
Kacs diuretikum	101 (78)	0 (0)

5.1.3. Kardiovaszkuláris biomarkerek változása

A 11. ábra szemlélteti a kardiovaszkuláris paraméterek változásait a 2 éves utánkövetés során. A szívelégtelen betegeknek emelkedett volt CRT beültetés előtt az NT-proBNP szintje, a CKMB és LDH aktivitása ($p < 0,001$), de csökkent a CK ($p < 0,001$) aktivitása az egészséges kontroll személyekkel összehasonlítva. A CKMB / CK is jelentősen emelkedett volt szívelégtelenségben ($p < 0,001$). Két évvel a beavatkozás után az NT-proBNP csökkent, a CK emelkedett ($p < 0,001$), míg a CKMB és az LDH aktivitás nem változott statisztikailag szignifikáns mértékben ($p = 0,99$ és $p = 0,26$). A CKMB / CK sem változott statisztikailag szignifikáns mértékben két évvel a CRT beültetés után ($p = 0,11$).



11. ábra. A kardiovaszkuláris biomarkerek változása a rutin labor vizsgálatban.

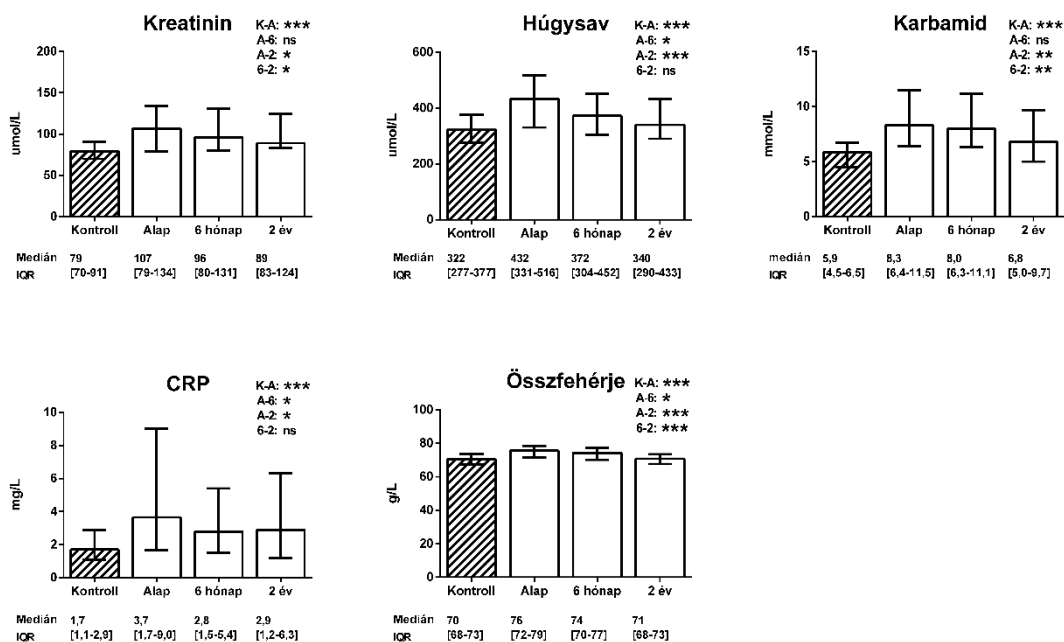
A szívelégtelen betegeknek emelkedett volt CRT beültetés előtt az NT-proBNP szintje, a CKMB és LDH aktivitása, a CKMB / CK aránya, de csökkent a CK aktivitása az egészséges kontroll személyekkel összehasonlítva (sátriozott oszlop). Két évvel a beavatkozás után az NT-proBNP csökkent, a CK emelkedett, míg a CKMB, a CKMB / CK és az LDH aktivitás nem változott statisztikailag szignifikáns mértékben.

A statisztikai analízis (Friedman-féle teszt Dunn-féle poszt hoc analízissel) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

Az NT-proBNP 6 hónapos változása korrelált az echokardiográfias változásokkal [LVEF (Spearman $r = -0,26$, $p = 0,006$), LVESV (Spearman $r = 0,37$, $p < 0,001$) és LVEDV (Spearman $r = 0,28$, $p = 0,003$)]. Az NT-proBNP csökkenése 2 évvel a beavatkozás után szintén korrelált az LVEF növekedéssel (Spearman $r = -0,42$, $p < 0,001$), az LVESV (Spearman $r = 0,50$, $p < 0,001$) és az LVEDV csökkenéssel (Spearman $r = 0,55$, $p < 0,001$). A 2 éves CK változás korrelált az LVESV (Spearman $r = 0,34$, $p = 0,009$) és LVEDV változással (Spearman $r = 0,37$, $p = 0,004$). A CKMB, a CKMB / CK és az LDH változása nem korrelált az echokardiográfias változásokkal statisztikailag szignifikáns mértékben.

5.1.4. Renális és gyulladásos biomarkerek változása

A rutin laboratóriumi vizsgálat CRT beültetés előtt (12. ábra) csökkent vesefunkciós (emelkedett kreatinin, húgysav és karbamid szint) és emelkedett gyulladásos (megnöött CRP és összfehérje szint) paramétereket mutatott a szívelégtelen betegekben az egészséges kontroll személyekhez viszonyítva ($p < 0,001$). A CRT hatására javult a vesefunkció, azaz csökkent a kreatinin ($p = 0,03$), a húgysav ($p < 0,001$) és a karbamid szérumszintje ($p = 0,008$) 2 évvel a beavatkozás után. Mind a CRP ($p = 0,03$), mind az összfehérje szint ($p < 0,001$) mérséklődött 2 évvel a CRT beültetést követően.



12. ábra. A renális és gyulladásos biomarkerek változása a rutin labor vizsgálatban.

A rutin laboratóriumi vizsgálat CRT beültetés előtt csökkent vesefunkciós és emelkedett gyulladásos paramétereket mutatott a szívelégtelen betegekben az egészséges kontroll személyekhez viszonyítva (sátozott oszlop). A CRT hatására kedvező változások következtek be. A statisztikai analízis (Friedman-féle teszt Dunn-féle poszt hoc analízissel) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

A 6 hónapos kreatinin szintek változása követte az LVESV változását (Spearman $r = 0,24$, $p = 0,01$), míg a húgysav csökkenése korrelált az LVEF növekedéssel (Spearman $r = -0,17$, $p = 0,04$). A karbamid szintek 2 éves változása korrelált a bal kamrai reverz remodelációval (LVESV Spearman $r = 0,23$, $p = 0,06$, és LVEDV Spearman $r = 0,29$, $p = 0,02$). A CRP szint 2 éves csökkenése párhuzamos volt az LVEF növekedéssel (Spearman $r = -0,22$, $p = 0,04$). Az összfehérje szint változása nem korrelált az echokardiográfiás változásokkal statisztikailag szignifikáns mértékben.

5.1.5. Hepatobiliáris biomarkerek változása

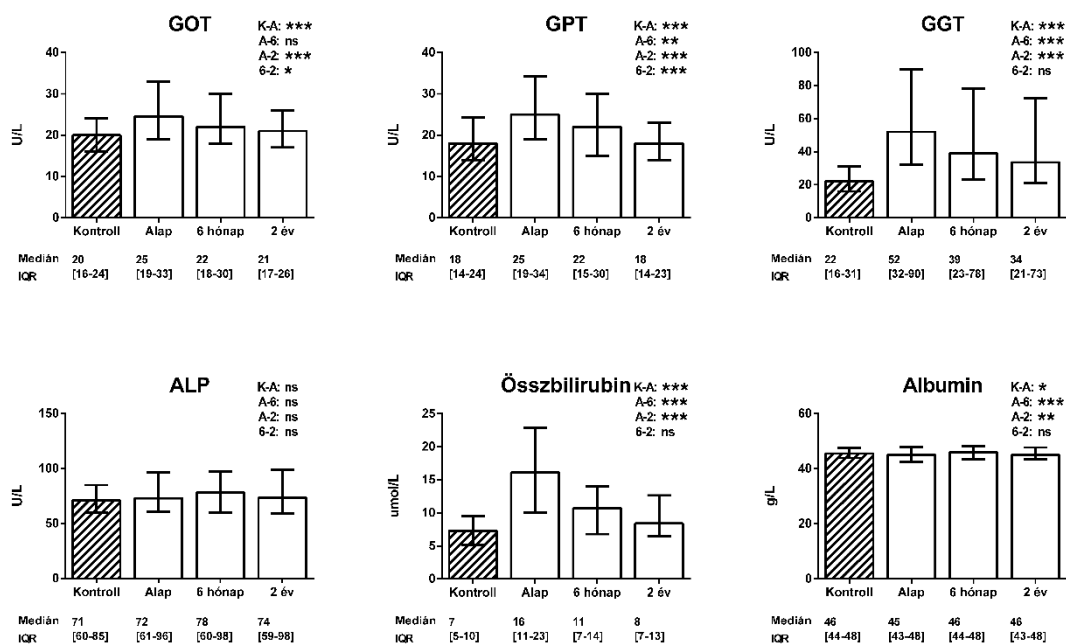
A szívelégtelen betegeknek megnövekedett májenzim aktivitás (GOT, GPT, GGT $p < 0,001$, ALP $p = 0,14$) és összbilirubin szint mellett ($p < 0,001$), csökkent albumin koncentrációja ($p = 0,04$) volt az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva (13. ábra). Két évvel a beültetést követően statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent a GOT, GPT és a GGT aktivitás ($p < 0,001$), az ALP nem változott ($p = 0,99$), az albumin szint nőtt ($p = 0,006$).

A vizsgált paraméterek közül egyedül a GGT 2 éves változása korrelált az LVEF változással (Spearman $r = -0,32$, $p = 0,005$).

5.1.6. Metabolikus biomarkerek változása

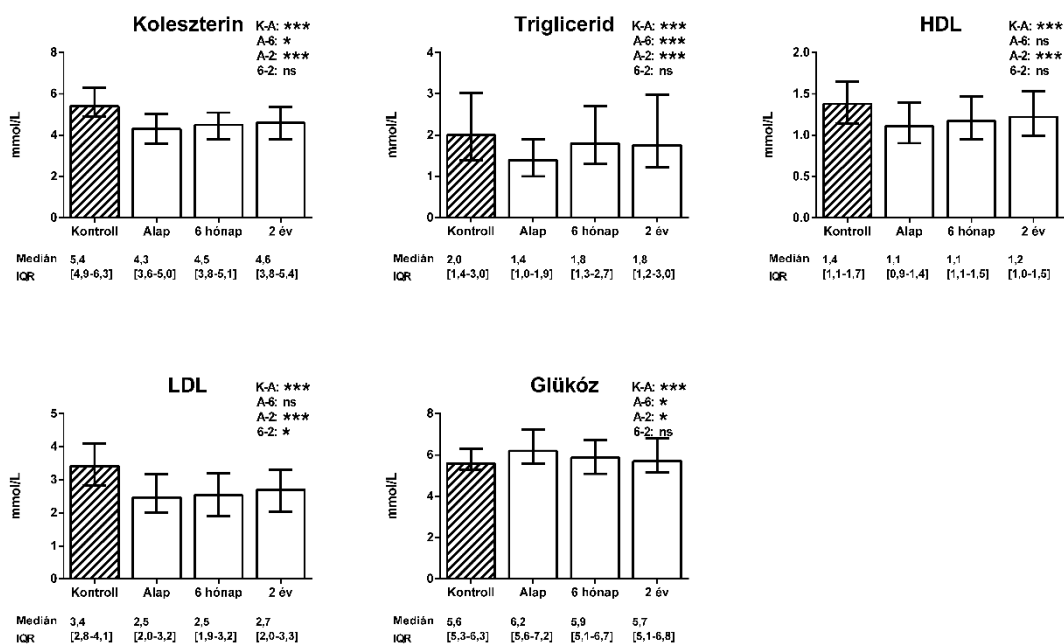
A szívelégtelen betegek rutin laboratóriumi vizsgálata csökkent lipoprotein szintet (koleszterin, triglicerid, HDL és LDL), és emelkedett glükóz koncentrációt mutatott az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva ($p < 0,001$) (14. ábra). Két évvel a beültetést követően a lipoproteinek emelkedtek ($p < 0,001$), míg a glükóz szintje csökkent ($p = 0,01$).

A triglicerid 2 éves változása korrelált az LVESV (Spearman $r = -0,22$, $p = 0,06$) és az LVEDV változással (Spearman $r = -0,33$, $p = 0,005$).



13. ábra. A hepatobiliáris biomarkerek változása a rutin labor vizsgálatban.

A szívelégtelen betegeknek megnövekedett májenzim és összbilirubin szint mellett, csökkent albumin koncentrációja volt az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva. Két évvel a beültetést követően statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent a GOT, GPT és a GGT aktivitás, az ALP nem változott, az albumin növekedett. A statisztikai analízis (Friedman-féle teszt Dunn-féle poszt hoc analízissel) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.



14. ábra. A metabolikus biomarkerek változása a rutin labor vizsgálatban.

A szívelégtelen betegek rutin laboratóriumi vizsgálata csökkent lipoprotein szinteket és emelkedett glükóz koncentrációt mutatott az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva. Két évvel a beültetést követően a lipoproteinek emelkedtek, míg a glükóz szintje csökkent. A statisztikai analízis (Friedman-féle teszt Dunn-féle poszt hoc analízissel) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

5.2. A neutrofil granulociták és a limfociták arányának prognosztikus szerepe CRT-ben

Az NL-arány vizsgálatból származó eredményeket kutatócsoportunk az Europace című angol nyelvű folyóiratban publikálta, melyben a dolgozat írója első szerzőként szerepel (135). A dolgozatban szereplő eredmények megegyeznek az eredeti közleményben szerepeltekkel.

5.2.1. A betegek jellemzői

A 122 beteg medián életkora 67 év volt, a vizsgálati populáció 82 %-át férfiak alkották (4. táblázat). A betegek 59 %-ának iszkémiás eredetű szívelégtelensége volt és 85 %-ban NYHA III / IV funkcionális státuszban jelentkeztek CRT beültetésre. Az EKG-n 81 %-ban láttunk LBBB-t, a medián QRS szélesség 163 msec volt, míg a medián LVEF 27 % volt.

A neutrofil granulociták és a limfociták aránya, azaz az NL-arány magasabb volt a szívelégtelen betegekben az egészséges kontroll személyekhez viszonyítva [2,93 (2,12-4,05) vs. 2,21 (1,64-2,81), $p < 0,0001$], azonban az összes fehérvérsejt számban nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között [6,9 (5,8-8,1) vs. 6,8 (5,8-8,1) $10^3/\text{mL}$, $p = 0,81$] (4. táblázat).

5.2.2. A CRT hatására bekövetkező 6 hónapos változások

A CRT statisztikailag szignifikáns mértékben fokozta az LVEF-t [27 (23-33) vs. 37 (30-40) %, $p < 0,0001$] és mérsékelte az LVESV-t [210 (150-276) vs. 167 (114-238) mL, $p < 0,0001$] és az LVEDV-t [303 (242-361) vs. 259 (210-326) mL, $p < 0,0001$] 6 hónappal a beültetést követően.

Mind az NL-arány [2,93 (2,12-4,05) vs. 2,82 (2,05-3,05), $p = 0,04$], mind az NT-proBNP szint [2626 (1515-5101) vs. 1688 (757-3554) pg/mL, $p = 0,001$] lecsökkent 6 hónappal a CRT implantáció után.

4. táblázat. A vizsgálati csoportok bemutatása az NL-arány vizsgálatban.

Az NL-arány emelkedett volt a szívelégtelen betegekben az egészséges kontroll személyekhez viszonyítva, azonban az összes fehérvérsejt számban nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között.

Eredményeinket a medián érték és az interkvartilis tartomány (25-75 %), illetve az esetszám és a százalékkérték megadásával ábrázoltuk. A statisztikai analízisek (Mann-Whitney-féle U teszt, khi négyzet próba) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

	Szívelégtelen beteg (n = 122)	Egészséges kontroll csoport (n = 122)	p
Klinikai adatok			
Életkor (évek)	67 (61-73)	67 (61-73)	0,96
Férfi nem	101 (82)	101 (82)	1,00
BMI (kg/m ²)	27 (25-29)	27 (24-30)	0,73
Iszkémiás	72 (59)	0 (0)	< 0,0001
LBBB	100 (81)	0 (0)	< 0,0001
CRT-D	20 (16)	0 (0)	< 0,0001
QRS (msec)	163 (139-184)	110 (93-125)	< 0,0001
LVEF (%)	27 (23-33)	67 (58-76)	< 0,0001
LVESV (mL)	210 (147-246)	49 (27-72)	< 0,0001
LVEDV (mL)	303 (242-351)	150 (109-191)	< 0,0001
NYHA III / IV	104 (85)	0 (0)	< 0,0001
Hipertónia	65 (53)	42 (34)	0,003
Hiperlipidémia	27 (22)	34 (27)	0,30
Diabétesz	47 (38)	8 (6)	< 0,0001
ACE-I / ARB	110 (90)	16 (13)	< 0,0001
BB	116 (95)	35 (28)	< 0,0001
MRI	86 (70)	0 (0)	< 0,0001
Laboratóriumi adatok			
NT-proBNP (pg/mL)	2626 (1515-5101)	88 (42-158)	< 0,0001
NL-arány	2,93 (2,12-4,05)	2,21 (1,64-2,81)	< 0,0001
Neutrofil granulocita (%)	66,2 (60,0-72,9)	61,0 (56,5-66,1)	< 0,0001
Limfocita (%)	22,9 (17,6-28,2)	28,1 (23,5-33,1)	< 0,0001
Monocita (%)	6,7 (5,4-8,4)	6,9 (5,8-8,5)	0,45
Eozinofil granulocita (%)	2,2 (1,4-3,0)	2,6 (1,6-3,8)	0,03

4. táblázat. A vizsgálati csoportok bemutatása az NL-arány vizsgálatban.

Az NL-arány emelkedett volt a szívelégtelen betegekben az egészséges kontroll személyekhez viszonyítva, azonban az összes fehérvérsejt számban nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között.

Eredményeinket a medián érték és az interkvartilis tartomány (25-75 %), illetve az esetszám és a százalékérték megadásával ábrázoltuk. A statisztikai analízisek (Mann-Whitney-féle U teszt, khi négyzet próba) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

	Szívelégtelen beteg (n = 122)	Egészséges kontroll csoport (n = 122)	p
Bazofil granulocita (%)	0,5 (0,3-0,8)	0,4 (0,2-0,6)	< 0,0001
Fehérvérsejt ($10^3/\mu\text{L}$)	6,9 (5,8-8,1)	6,8 (5,8-8,1)	0,81

5.2.3. A 6 hónapos reverz remodeláció előrejelzése

Az echokardiográfiás kritériumok alapján 63 betegnél (52 %) észleltünk reverz remodelációt 6 hónappal a CRT beültetés után. Ezen betegeknek a CRT beültetés előtt alacsonyabb volt az NL-arány értéke [2,62 (1,90-3,71) vs. 3,12 (2,35-4,66), $p = 0,01$] és az NT-proBNP szintje [2315 (1004-3989) vs. 3305 (1869-6019) pg/mL, $p = 0,004$] azokhoz képest, akiknél nem következtek be echokardiográfiás javulások.

A biomarkerek optimális vágópont értékeit ROC analízis segítségével állapítottuk meg [NL-arány > 2,95 AUC = 0,63 (0,53-0,73), $p = 0,01$ és NT-proBNP > 1522 pg/mL AUC = 0,64 (0,55-0,74), $p = 0,004$], melyek diagnosztikus pontosságát az 5. táblázat szemlélteti.

5. táblázat. A biomarkerek diagnosztikus pontossága az NL-arány vizsgálatban.

Reverz remodelációként az LVESV legalább 15 %-os csökkenését definiáltuk 6 hónappal CRT beültetést követően. A szenzitivitás, specificitás, pozitív prediktív érték, és a negatív prediktív érték esetén megadtuk a 95 %-os konfidencia intervallumot. A statisztikai analízis (ROC) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

Biomarker	6 hónapos reverz remodeláció		2 éves mortalitás	
	nem	igen	igen	nem
NL-arány > 2,95	36	23	21	38
NL-arány < 2,95	23	40	8	55
Szenzitivitás	61 (47-73)		72 (53-87)	
Specificitás	63 (50-75)		59 (48-69)	
Pozitív prediktív érték	61 (47-73)		36 (24-49)	
Negatív prediktív érték	63 (50-75)		87 (77-94)	
NT-proBNP > 1522 pg/mL	51	41	27	65
NT-proBNP < 1522 pg/mL	8	22	2	22
Szenzitivitás	86 (75-94)		93 (77-99)	
Specificitás	35 (23-48)		30 (21-41)	
Pozitív prediktív érték	55 (45-66)		29 (20-40)	
Negatív prediktív érték	73 (54-88)		93 (78-99)	

A fiatalabb életkor, a női nem, a szélesebb QRS, a tágabb bal kamrai dimenziók, és a jobb funkcionális NYHA státusz CRT beültetés előtt statisztikailag szignifikáns mértékben előre jelezte a kedvező 6 hónapos echokardiográfiás változásokat (6. táblázat), így ezek a faktorok alkották az alap multivariábilis logisztikus regressziós referencia modellt.

6. táblázat. A 6 hónapos reverz remodeláció és a 2 éves mortalitás előjelzése az NL-arány vizsgálatban.

Reverz remodelációként az LVESV legalább 15 %-os csökkenését definiáltuk 6 hónappal CRT beültetést követően. A fiatalabb életkor, a női nem, a szélesebb QRS, a tágabb bal kamrai dimenziók, a jobb funkcionális NYHA státusz, az alacsonyabb NT-proBNP szint, a mérsékeltebb NL-arány, a kevesebb neutrofil granulocita, a több limfocita CRT beültetés előtt meghatározta a kedvező echokardiográfiai változásokat. Az LBBB jelenléte az EKG-n, a BB terápia és a magasabb limfocita szám javította, míg az iszkémiás eredet, a diabétesz mellitusz, az emelkedett NT-proBNP szint, NL-arány, neutrofil granulocita és összfehérvérsejt szám rontotta a túlélés esélyeit.

Eredményeinket a medián érték és az interkvartilis tartomány (25-75 %), illetve az esetszám és a százalékkérték megadásával ábrázoltuk. A folytonos változókat 1 standard deviáció emelkedés alapján standardizáltuk (Z transzformáció), a kategorikus változókat változatlan formában kerültek az analízisekbe. A statisztikai analízisek (univariáns logisztikus, illetve Cox regresszió) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

	Szívégtelen beteg (n = 122)	6 hónapos reverz remodeláció (n = 63)				2 éves mortalitás (n = 29)			
		OR	95 % CI	Wald χ^2	p	HR	95 % CI	Wald χ^2	p
Klinikai adatok									
Életkor (évek)	67 (61-73)	0,67	0,45-0,80	3,93	0,03	0,96	0,67-1,37	0,03	0,84
Férfi nem	101 (82)	0,36	0,13-0,99	3,77	0,04	1,35	0,47-3,89	0,31	0,57
BMI (kg/m ²)	27 (25-29)	1,27	0,88-1,83	1,63	0,20	0,87	0,60-1,27	0,48	0,48
Iszkémiás	72 (59)	0,85	0,41-1,75	0,18	0,66	2,04	1,04-4,43	3,81	0,04
LBBB	100 (81)	1,69	0,66-4,32	1,22	0,26	0,42	0,19-0,93	4,54	0,03
CRT-D	20 (16)	2,52	0,89-7,08	3,09	0,07	0,53	0,16-1,71	1,06	0,30
QRS (msec)	163 (139-184)	1,57	1,02-2,48	3,83	0,04	1,03	0,72-1,48	0,03	0,85
LVEF (%)	27 (23-33)	0,90	0,63-1,30	0,27	0,60	0,93	0,64-1,35	0,12	0,72
LVESV (mL)	210 (147-246)	1,51	1,02-2,24	4,33	0,03	0,99	0,68-1,45	0,00	0,99
LVEDV (mL)	303 (242-351)	1,56	1,05-2,31	5,01	0,02	1,02	0,71-1,49	0,02	0,88
NYHA III / IV	104 (85)	0,25	0,07-0,82	5,20	0,02	2,57	0,61-10,81	1,65	0,19
Hipertónia	65 (53)	0,92	0,45-1,89	0,04	0,83	1,28	0,61-2,69	0,45	0,50
Hiperlipidémia	27 (22)	0,46	0,19-1,12	2,89	0,08	0,53	0,18-1,53	1,35	0,24
Diabétesz	47 (38)	0,83	0,40-1,74	0,22	0,63	2,82	1,33-5,99	7,37	0,007
ACE-I / ARB	110 (90)	1,07	0,20-5,53	0,00	0,93	0,63	0,15-2,69	0,37	0,54
BB	116 (95)	2,31	0,65-8,13	1,71	0,19	0,21	0,09-0,48	13,67	<0,0001
MRI	86 (70)	1,76	0,80-3,88	2,01	0,15	0,63	0,19-1,34	1,41	0,23

6. táblázat. A 6 hónapos reverz remodeláció és a 2 éves mortalitás előjelzése az NL-arány vizsgálatban.

Reverz remodelációként az LVESV legalább 15 %-os csökkenését definiáltuk 6 hónappal CRT beültetést követően. A fiatalabb életkor, a női nem, a szélesebb QRS, a tágabb bal kamrai dimenziók, a jobb funkcionális NYHA státusz, az alacsonyabb NT-proBNP szint, a mérsékelt NL-arány, a kevesebb neutrofil granulocita, a több limfocita CRT beültetés előtt meghatározta a kedvező echokardiográfiai változásokat. Az LBBB jelenléte az EKG-n, a BB terápia és a magasabb limfocita szám javította, míg az iszkémiás eredet, a diabétesz mellitusz, az emelkedett NT-proBNP szint, NL-arány, neutrofil granulocita és összfehérvérsejt szám rontotta a túlélés esélyeit.

Eredményeinket a medián érték és az interkvartilis tartomány (25-75 %), illetve az esetszám és a százalékkérték megadásával ábrázoltuk. A folytonos változókat 1 standard deviáció emelkedés alapján standardizáltuk (Z transzformáció), a kategorikus változókat változatlan formában kerültek az analízisekbe. A statisztikai analízisek (univariáns logisztikus, illetve Cox regresszió) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

	Szívelégtelen beteg (n = 122)	6 hónapos reverz remodeláció (n = 63)				2 éves mortalitás (n = 29)			
		OR	95 % CI	Wald χ^2	p	HR	95 % CI	Wald χ^2	p
Laboratóriumi adatok									
NT-proBNP (pg/mL)	2626 (1515-5101)	0,59	0,38-0,92	5,36	0,02	1,39	1,08-1,80	6,56	0,01
NL-arány	2,93 (2,12-4,05)	0,67	0,46-0,99	3,88	0,04	1,48	1,13-1,94	8,11	0,004
Neutrofil granulocita (%)	66,2 (60,0-72,9)	0,66	0,45-0,97	4,45	0,03	1,70	1,14-2,53	6,80	0,009
Limfocita (%)	22,9 (17,6-28,2)	1,65	1,12-2,43	6,46	0,01	0,52	0,34-0,79	9,54	0,002
Monocita (%)	6,7 (5,4-8,4)	0,73	0,51-1,07	2,49	0,11	1,15	0,81-1,62	0,64	0,42
Eozinofil granulocita (%)	2,2 (1,4-3,0)	1,02	0,71-1,46	0,02	0,88	1,13	0,83-1,55	0,64	0,42
Bazofil granulocita (%)	0,5 (0,3-0,8)	1,19	0,82-1,73	0,91	0,33	0,60	0,36-1,00	3,75	0,05
Fehérvérsejt ($10^3/\mu\text{L}$)	6,9 (5,8-8,1)	0,85	0,59-1,24	0,65	0,42	1,53	1,20-1,95	9,21	0,003

Első lépésben adjusztáltuk az NT-proBNP > 1522 pg/mL biomarkert a referencia modellhez, majd hozzáadtuk az NL-arány > 2,95, mely statisztikailag szignifikáns mértékben csökkentette a reverz remodeláció esélyét [OR = 0,38 (0,17-0,85), p = 0,01] NT-proBNP-től és egyéb tényezőktől függetlenül (7. táblázat).

7. táblázat. Multivariábilis regressziós modellek az NL-arány vizsgálatban.

Reverz remodelációként az LVESV legalább 15 %-os csökkenését definiáltuk 6 hónappal CRT beültetést követően. A multivariábilis alapmodellekhez (6 hónapos reverz remodeláció: férfi nem, NYHA III / IV, életkor ≥ 70 év és QRS ≥ 160 msec; 2 éves mortalitás: iszkémiás etiológia, BB, LBBB és diabétesz mellitusz) adjusztáltuk az NT-proBNP > 1522 pg/mL biomarkert, majd a fehérvérsejt paramétereit külön-külön.

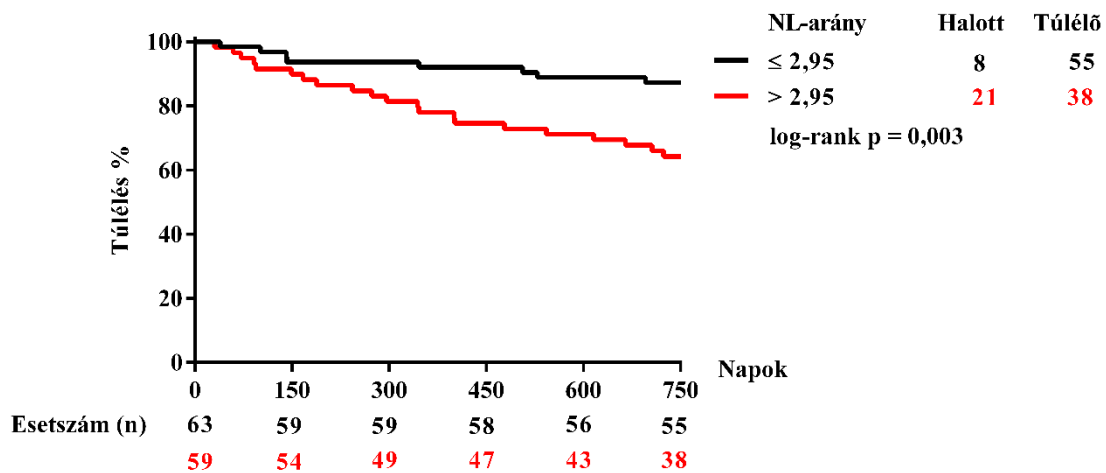
A statisztikai analízisek (multivariábilis logisztikus, illetve Cox regresszió) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

	6 hónapos reverz remodeláció				2 éves mortalitás			
	OR	95 % CI	Wald χ^2	P	HR	95 % CI	Wald χ^2	P
NL-arány $> 2,95$	0,38	0,17-0,85	5,54	0,01	2,44	1,04-5,71	4,24	0,03
Neutrofil granulocita $> 63,6$ %	0,37	0,15-0,88	5,06	0,02	2,41	1,06-5,46	4,49	0,03
Limfocita < 22 %	0,41	0,18-0,90	4,88	0,02	2,42	0,91-6,41	3,19	0,07

5.2.4. A 2 éves mortalitás előrejelzése

A 787 napos medián utánkövetés végére 29 beteg (23 %) hunyt el. A túlélőknél alacsonyabb volt CRT beültetés előtt az NL-arány [2,70 (2,05-3,68) vs. 3,90 (2,87-5,65), $p = 0,001$] és az NT-proBNP szint [2418 (1116-4050) vs. 4959 (2429-6864) pg/mL, $p = 0,002$].

A ROC analízis alapján az NL-arány $> 2,95$ [AUC = 0,69 (0,58-0,80), $p = 0,001$] és az NT-proBNP > 1522 pg/mL [AUC = 0,70 (0,60-0,80), $p = 0,0008$] optimálisnak bizonyult a mortalitás előrejelzésében is (5. táblázat). Az NL-arány $> 2,95$ -hoz tartozó Kaplan-Meier túlélés görbéket és a log-rank tesztet ($p = 0,003$) a 15. ábra mutatja be.



15. ábra. A betegek CRT beültetés előtti neutrofil granulocita / limfocita arányának hatása a 2 éves túlélésre az NL-arány vizsgálatban.

A CRT beültetés előtt emelkedett NL-arány rontotta a betegek túlélésének esélyeit. A statisztikai analízis (log-rank teszt) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

Az univariáns Cox regresszió alapján az LBBB jelenléte az EKG-n, és a BB terápia statisztikailag szignifikáns mértékben javította, míg az iszkémiás eredet, és a diabétesz mellitusz rontotta a túlélés esélyeit (6. táblázat), így ezek a faktorok alkották az alap multivariábilis referencia modellt. Első lépésben adjusztáltuk az NT-proBNP > 1522 pg/mL biomarkert a referencia modellhez, majd hozzáadtuk az NL-arány > 2,95, mely statisztikailag szignifikáns mértékben csökkentette a túlélés esélyét [HR = 2,44 (1,04-5,71), p = 0,03] NT-proBNP-től és egyéb tényezőktől függetlenül (7. táblázat).

Ellenőriztük a számításokat: a modellek kalibrációja megfelelő volt (HL teszt eredménye egyik esetben sem volt statisztikailag szignifikáns) és javult a teljesítmény az egymást követő lépések során (Brier pontszám csökkent és a Nagelkerke-féle R² növekedett). Az NL-arány használatával statisztikailag szignifikáns reklasszifikációs [NRI reverz remodeláció: 0,49 (0,14-0,83), p = 0,005 és NRI mortalitás: 0,63 (0,24-1,01), p = 0,001] és diszkriminációs [IDI reverz remodeláció: 0,04 (0,00-0,07), p = 0,02 és NRI mortalitás: 0,04 (0,00-0,08), p = 0,02] javulást mutatott az NT-proBNP-re adjusztált alap modell (8. táblázat, 16. és 17. ábra).

Az IDI = 0,04 azt mutatja, hogy a betegek 4 %-át lehet jobban kategorizálni, ha az NL-arányt is figyelembe vesszük a rizikóbecslésnél, így 5 olyan beteg volt a 122 fős

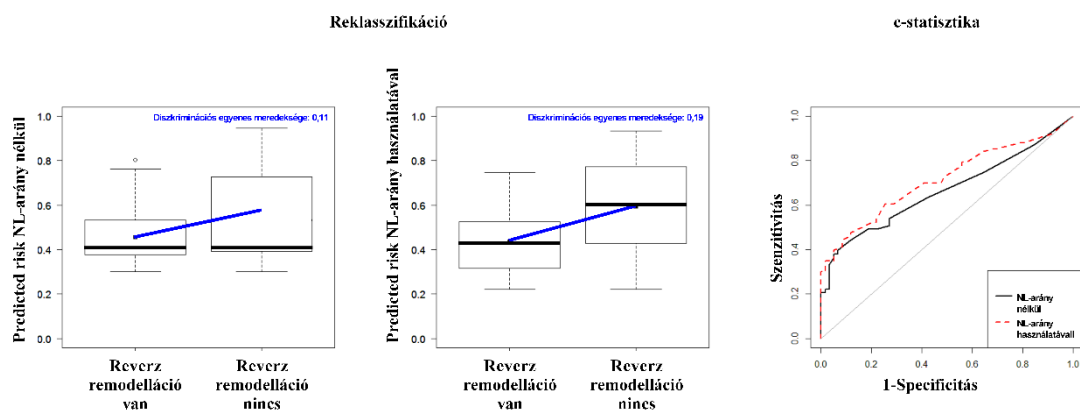
populációban, akinek CRT beültetés előtt alacsony NT-proBNP szint mellett magas NL-aránya volt és nem következett be az echokardiográfiás reverz remodelláció, vagy elhunyt a 2 éves utánkövetés során.

8. táblázat. Pontosság, diszkrimináció és hozzáadott érték az NL-arány vizsgálatban.

Reverz remodellációként az LVESV legalább 15 %-os csökkenését definiáltuk 6 hónappal CRT beültetést követően. A multivariábilis alapmodellekhez (6 hónapos reverz remodelláció: férfi nem, NYHA III / IV, életkor ≥ 70 év és QRS ≥ 160 msec; 2 éves mortalitás: iszkémiás etiológia, BB, LBBB és diabétesz mellitusz) adjusztáltuk az NT-proBNP > 1522 pg/mL biomarkert, majd az NL-arány $> 2,95$.

A statisztikai analízisek (Multivariábilis Cox és logisztikus regresszió, HL teszt, Nagelkerke-féle R^2 , Brier pontszám, c-statisztika, NRI, IDI) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

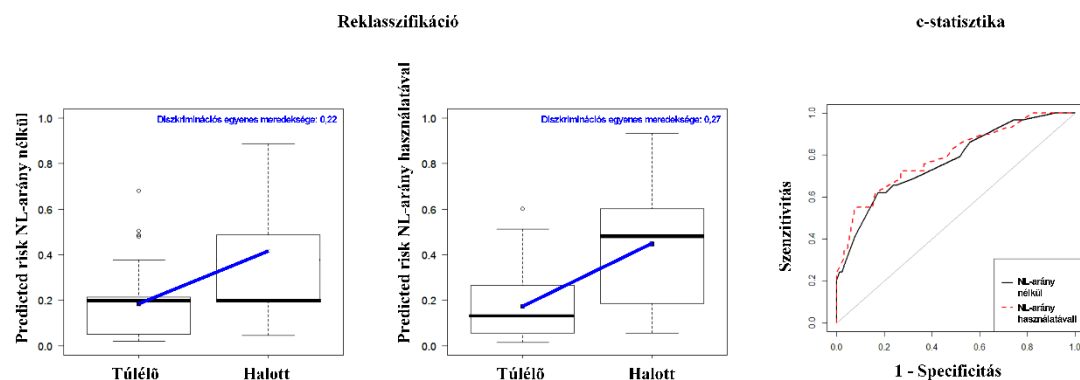
	6 hónapos reverz remodelláció			2 éves mortalitás		
	Alap modell	Alap modell + NT-proBNP	Alap modell + NT-proBNP + NL-arány	Alap modell	Alap modell + NT-proBNP	Alap modell + NT-proBNP + NL-arány
Validálás						
teljes χ^2	12,00	16,09	21,75	25,83	29,48	36,01
p (teljes)	0,01	0,007	0,01	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Kalibráció						
HL teszt χ^2	2,90	10,88	7,93	1,27	4,89	4,60
p (HL teszt)	0,94	0,20	0,44	0,99	0,76	0,79
Teljesítmény						
Nagelkerke-féle R^2	0,12	0,16	0,21	0,24	0,29	0,34
Brier pontszám	0,22	0,21	0,20	0,14	0,13	0,12
Reklassifikáció						
c-statisztika	0,65 (0,56-0,75)	0,66 (0,56-0,76)	0,71 (0,62-0,80)	0,74 (0,63-0,85)	0,77 (0,67-0,87)	0,79 (0,69-0,89)
p (c-statisztika)		0,85	0,13		0,29	0,40
NRI (95 % CI)		0,42 (0,13-0,72)	0,49 (0,14-0,83)		0,46 (0,20-0,72)	0,63 (0,24-1,01)
p (NRI)		0,004	0,005		0,0005	0,001
IDI (95 % CI)		0,02 (0,00-0,05)	0,04 (0,00-0,07)		0,03 (0,00-0,06)	0,04 (0,00-0,08)
p (IDI)		0,05	0,02		0,01	0,02



16. ábra. A multivariábilis predikciós modell diszkriminatív képességének változása a 6 hónapos reverz remodeláció előrejelzésében az NL-arány vizsgálatban.

A diszkriminációs egyenes a két csoport (reverz remodeláció van, reverz remodeláció nincs) rizikójának számtani átlagára felvett egyenes (kék vonal). A diszkriminációs egyenes meredekségének a változása a két csoport rizikó különbségének változását mutatja az NL-arány használatával, mely megfelel az IDI értékének.

A c-statisztika szemlélteti a modell megnövekedett diszkriminatív képességét, az NL-arány hozzáadásával nő az AUC. A statisztikai analízis (Integrated Discrimination Improvement, c-statisztika) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.



17. ábra. A multivariábilis predikciós modell diszkriminatív képességének változása a 2 éves mortalitás előrejelzésében az NL-arány vizsgálatban.

A diszkriminációs egyenes a két csoport (túlélő, halott) rizikójának számtani átlagára felvett egyenes (kék vonal). A diszkriminációs egyenes meredekségének a változása a két csoport rizikó különbségének változását mutatja az NL-arány használatával, mely megfelel az IDI értéknek.

A c-statisztika szemlélteti a modell megnövekedett diszkriminatív képességét, az NL-arány hozzáadásával nő az AUC. A statisztikai analízis (Integrated Discrimination Improvement, c-statisztika) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

5.3. A vörösvértest átmérő eloszlás prediktív jelentősége CRT-ben

Az RDW vizsgálatból származó eredményeket kutatócsoportunk a Disease Markers című angol nyelvű folyóiratban publikálta, melyben a dolgozat írója első szerzőként szerepel (136). A dolgozatban szereplő eredmények megegyeznek az eredeti közleményben szerepeltekkel.

5.3.1. A betegek jellemzői

A 134 beteg medián életkora 67 év volt, a vizsgálati populáció 82 %-át férfiak alkották (9. táblázat). A betegek 57 %-ának iszkémiás eredetű szívelégtelensége volt és 85 %-ban NYHA III / IV funkcionális státuszban jelentkeztek CRT beültetésre. Az EKG-n 82 %-ban láttunk LBBB-t, a medián QRS szélesség 163 msec volt, míg a medián LVEF 28 % volt.

9. táblázat. Az 5 éves mortalitás előjelzése az RDW vizsgálatban.

Az LBBB jelenléte az EKG-n és a BB terápia javította, míg az emelkedett RDW, NT-proBNP és kreatinin szint rontotta a túlélés esélyeit. A magasabb hematokrit érték jobb prognózissal járt.

Eredményeinket a medián érték és az interkvartilis tartomány (25-75 %), illetve az esetszám és a százalékkérték megadásával ábráztuk. A folytonos változókat 1 standard deviáció emelkedés alapján standardizáltuk (Z transzformáció), a kategorikus változók változatlan formában kerültek az analízisekbe. A statisztikai analízisek (univariáns Cox regresszió, Mann-Whitney-féle U teszt, khi négyzet próba) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

	Szívelégtelen beteg (n = 134)	Túlélő (n = 77)	Halott (n = 57)	p	5 éves mortalitás			
					HR	HR 95 % CI	Wald χ^2	p
Klinikai adatok								
Életkor (évek)	67 (60-73)	67 (60-71)	70 (62-74)	0,08	1,28	0,96-1,71	2,99	0,08
Férfi nem	110 (82)	59 (76)	51 (89)	0,05	2,06	0,88-4,81	2,82	0,09
BMI (kg/m ²)	27 (24-30)	27 (25-30)	27 (23-29)	0,14	0,82	0,63-1,07	2,01	0,15
Iszkémiás	77 (57)	41 (53)	36 (63)	0,25	1,36	0,79-2,33	1,27	0,25
LBBB	110 (82)	70 (90)	40 (70)	0,002	0,35	0,20-0,63	12,52	< 0,0001
CRT-D	22 (16)	14 (18)	8 (14)	0,52	0,72	0,34-1,54	0,68	0,40
Opt. elektróda pozíció	98 (73)	56 (72)	42 (73)	0,90	1,00	0,55-1,80	0,00	1,00
QRS (msec)	163 (140-184)	164 (140-184)	163 (142-185)	0,82	1,05	0,81-1,36	0,14	0,70
LVEF (%)	28 (23-33)	28 (23-32)	26 (23-33)	0,90	0,96	0,73-1,27	0,05	0,82

9. táblázat. Az 5 éves mortalitás előjelzése az RDW vizsgálatban.

Az LBBB jelenléte az EKG-n és a BB terápia javította, míg az emelkedett RDW, NT-proBNP és kreatinin szint rontotta a túlélés esélyeit. A magasabb hematokrit érték jobb prognózissal járt.

Eredményeinket a medián érték és az interkvartilis tartomány (25-75 %), illetve az esetszám és a százalékkérték megadásával ábrázoltuk. A folytonos változókat 1 standard deviáció emelkedés alapján standardizáltuk (Z transzformáció), a kategorikus változók változatlan formában kerültek az analízisekbe. A statisztikai analízisek (univariáns Cox regresszió, Mann-Whitney-féle U teszt, khi négyzet próba) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

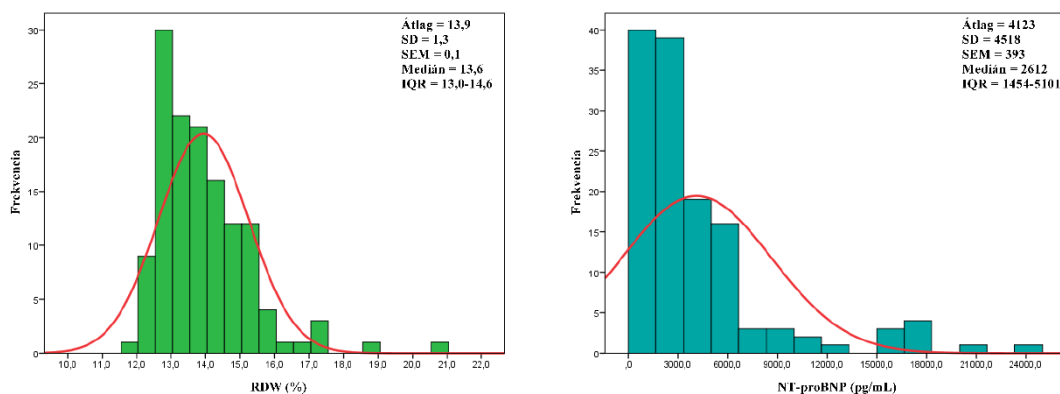
	Szívelgtelen beteg (n = 134)	Túlélő (n = 77)	Halott (n = 57)	p	5 éves mortalitás			
					HR	HR 95 % CI	Wald χ^2	p
LVESV (mL)	210 (153-276)	218 (158-276)	202 (140-259)	0,30	0,90	0,68-1,20	0,45	0,50
LVEDV (mL)	303 (250-361)	308 (250-381)	294 (242-341)	0,39	0,90	0,69-1,18	0,50	0,47
NYHA III / IV	115 (85)	63 (81)	52 (91)	0,12	2,07	0,82-5,19	2,42	0,12
Hipertónia	70 (52)	42 (54)	32 (56)	0,85	1,04	0,61-1,75	0,02	0,88
Hiperlipidémia	32 (23)	16 (20)	16 (28)	0,32	1,20	0,67-2,14	0,39	0,53
Diabétesz	48 (35)	26 (33)	24 (42)	0,32	1,51	0,89-2,56	2,36	0,12
ACE-I / ARB	128 (95)	75 (97)	53 (92)	0,22	0,54	0,19-1,49	1,39	0,23
BB	119 (88)	73 (94)	47 (82)	0,02	0,34	0,17-0,69	9,11	0,003
MRI	93 (69)	57 (74)	37 (64)	0,25	0,71	0,41-1,23	1,46	0,22
Laboratóriumi adatok								
RDW (%)	13,6 (13,0-14,6)	13,3 (12,9-14,0)	14,2 (13,5-15,2)	< 0,0001	1,48	1,25-1,75	20,89	< 0,0001
Hematokrit (%)	42 (38-45)	42 (39-45)	40 (36-43)	0,01	0,70	0,53-0,92	6,21	0,01
NT-proBNP (pg/mL)	2612 (1454-5101)	2188 (997-3567)	4025 (2086-6482)	< 0,0001	1,43	1,19-1,73	14,45	< 0,0001
Kreatinin (μ mol/L)	109 (79-134)	93 (74-113)	116 (91-148)	0,0002	1,42	1,18-1,71	14,25	< 0,0001

5.3.2. A CRT hatására bekövetkező 6 hónapos változások

A reszinkronizációs terápia sikeres echokardiográfias reverz remodelációt idézett elő 6 hónappal a beavatkozás után: az LVEF emelkedett [28 % (23-33) vs. 37 % (30-41), $p < 0,0001$], míg az LVESV [210 (153-276) vs. 167 (115-242) mL, $p < 0,0001$] és az LVEDV [303 (250-361) vs. 259 (202-324) mL, $p < 0,0001$] csökkent.

Az RDW, a hematokrit és a kreatinin nem változott statisztikailag szignifikáns mértékben [13,6 % (13,0-14,6) vs. 13,4 % (13,0-14,2), $p = 0,56$; 42,3 % (38,2-45,0) vs.

41,4 % (38,3-43,4), $p = 0,06$ és 109 (79-134) vs. 96 (80-130) $\mu\text{mol/L}$, $p = 0,73$], azonban az NT-proBNP jelentősen csökkent [2612 (1454-5101) vs. 1626 (725-3300) pg/mL , $p < 0,0001$]. A 18. ábra a beavatkozás előtti RDW és NT-proBNP szintek eloszlását mutatja be a vizsgálati populációban.



18. ábra. A CRT beültetés előtti RDW és NT-proBNP szintek hisztogramja az RDW vizsgálatban.

Mind az RDW, mind az NT-proBNP eltért a piros vonallal jelzett normál eloszlástól. Az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

5.3.3. A 6 hónapos reverz remodelláció előrejelzése

A reverz remodelláció értékelése 123 betegben történt, akiknél ez bekövetkezett ($n = 61$, 50 %), azok statisztikailag szignifikáns mértékben fiatalabbak voltak, gyakrabban részesültek MRI kezelésben, jobb funkcionális NYHA státusszal és tágabb bal kamrai dimenziókkal bírtak CRT beültetés előtt azokhoz képest, akiknél nem észleltünk echokardiográfiás javulást (10. táblázat).

A magasabb RDW [OR = 1,52 (1,01-2,29), $p = 0,04$, 1 SD emelkedésenként], NT-proBNP [OR = 2,00 (1,19-3,38), $p = 0,009$] és kreatinin [OR = 1,56 (1,04-2,34), $p = 0,02$] szintek előre jelezték a reverz remodelláció 6 hónapos elmaradását ($n = 62$, 50 %) az univariáns analízisben. A hematokrit nem befolyásolta a reverz remodellációt [OR = 0,70 (0,49–1,02), $p = 0,06$] (10. táblázat). A multivariábilis elemzésben, mely magába foglalta az univariáns elemzés szignifikáns ($p < 0,05$) faktorait, egyedül az NT-proBNP [OR = 2,67 (1,06-6,69); $p = 0,03$] határozta meg statisztikailag szignifikáns mértékben a reverz

remodelláció hiányát [kreatinin OR = 1,46 (0,90-2,41, p = 0,12; RDW OR = 1,01 (0,62-0,63), p = 0,95].

10. táblázat. A 6 hónapos reverz remodelláció hiányának előrejelzése az RDW vizsgálatban.

Reverz remodellációként az LVESV legalább 15 %-os csökkenését definiáltuk 6 hónappal a CRT beültetést követően. Akiknél bekövetkezett a reverz remodelláció, azok fiatalabbak voltak, gyakrabban részesültek MRI kezelésben, jobb funkcionális NYHA státusszal és tágabb bal kamrai dimenziókkal bírtak CRT beültetés előtt azokhoz viszonyítva, akiknél nem észleltünk echokardiográfiás javulást. A magasabb RDW, NT-proBNP és kreatinin szintek előre jelezték a reverz remodelláció 6 hónapos elmaradását.

Eredményeinket a medián érték és az interkvartilis tartomány (25-75 %), illetve az esetszám és a százalékérték megadásával ábrázoltuk. A folytonos változókat 1 standard deviáció emelkedés alapján standardizáltuk (Z transzformáció), a kategorikus változók változatlan formában kerültek az analízisekbe. A statisztikai analízisek (univariáns logisztikus regresszió, Mann-Whitney-féle U teszt, khi négyzet próba) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

	Reverz remodelláció van (n = 61)	Reverz remodelláció nincs (n = 62)	p	6 hónapos reverz remodelláció hiánya			
				OR	OR 95 % CI	Wald χ^2	p
Klinikai adatok							
Életkor (évek)	65 (56-70)	68 (63-75)	0,003	1,84	1,22-2,78	8,51	0,004
Férfi nem	47 (77)	54 (87)	0,14	2,01	0,77-5,21	2,06	0,15
BMI (kg/m ²)	27 (25-30)	27 (24-30)	0,68	0,89	0,62-1,28	0,37	0,53
Iszkémiás	33 (54)	41 (66)	0,17	1,65	0,80-3,43	1,84	0,17
LBBB	54 (88)	49 (79)	0,15	0,48	0,18-1,32	1,98	0,15
CRT-D	11 (18)	8 (12)	0,43	0,67	0,25-1,81	0,61	0,43
Opt. elektróda pozíció	44 (72)	44 (70)	0,88	0,94	0,43-2,06	0,02	0,88
QRS (msec)	160 (160-180)	160 (140-181)	0,62	0,89	0,62-1,28	0,35	0,55
LVEF (%)	27 (22-31)	27 (23-33)	0,63	1,12	0,78-1,58	0,40	0,52
LVESV (mL)	234 (173-276)	188 (137-238)	0,01	0,63	0,42-0,94	5,01	0,01
LVEDV (mL)	331 (263-386)	267 (234-336)	0,006	0,62	0,42-0,91	5,91	0,01
NYHA III / IV	47 (77)	58 (93)	0,01	4,31	1,33-13,99	5,94	0,01
Hipertónia	32 (52)	34 (54)	0,79	1,10	0,54-2,26	0,70	0,79
Hiperlipidémia	12 (19)	19 (30)	0,16	1,80	0,78-4,14	1,93	0,16
Diabétesz	20 (32)	24 (38)	0,49	1,29	0,61-2,71	0,46	0,49
ACE-I / ARB	58 (95)	60 (96)	0,63	1,55	0,25-9,62	0,22	0,63
BB	58 (95)	56 (90)	0,19	0,40	0,10-1,65	1,58	0,20
MRI	49 (80)	37 (59)	0,01	0,36	0,16-0,81	6,03	0,01

10. táblázat. A 6 hónapos reverz remodeláció hiányának előrejelzése az RDW vizsgálatban.

Reverz remodelációként az LVESV legalább 15 %-os csökkenését definiáltuk 6 hónappal a CRT beültetést követően. Akiknél bekövetkezett a reverz remodeláció, azok fiatalabbak voltak, gyakrabban részesültek MRI kezelésben, jobb funkcionális NYHA státusszal és tágabb bal kamrai dimenziókkal bírtak CRT beültetés előtt azokhoz viszonyítva, akiknél nem észleltünk echokardiográfiás javulást. A magasabb RDW, NT-proBNP és kreatinin szintek előre jelezték a reverz remodeláció 6 hónapos elmaradását.

Eredményeinket a medián érték és az interkvartilis tartomány (25-75 %), illetve az esetszám és a százalékérték megadásával ábrázoltuk. A folytonos változókat 1 standard deviáció emelkedés alapján standardizáltuk (Z transzformáció), a kategorikus változók változatlan formában kerültek az analízisekbe. A statisztikai analízisek (univariáns logisztikus regresszió, Mann-Whitney-féle U teszt, khi négyzet próba) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

	Reverz remodeláció van (n = 61)	Reverz remodeláció nincs (n = 62)	p	6 hónapos reverz remodeláció hiánya			
				OR	OR 95 % CI	Wald χ^2	p
Laboratóriumi adatok							
RDW (%)	13,4 (12,8-14,1)	13,9 (13,0-14,9)	0,01	1,52	1,01-2,29	4,07	0,04
Hematokrit (%)	42 (39-45)	40 (36-44)	0,06	0,70	0,49-1,02	3,35	0,06
NT-proBNP (pg/mL)	2277 (987-3627)	3126 (1665-6231)	0,002	2,00	1,19-3,38	6,88	0,009
Kreatinin (μ mol/L)	96 (73-131)	113 (82-143)	0,03	1,56	1,04-2,34	4,75	0,02

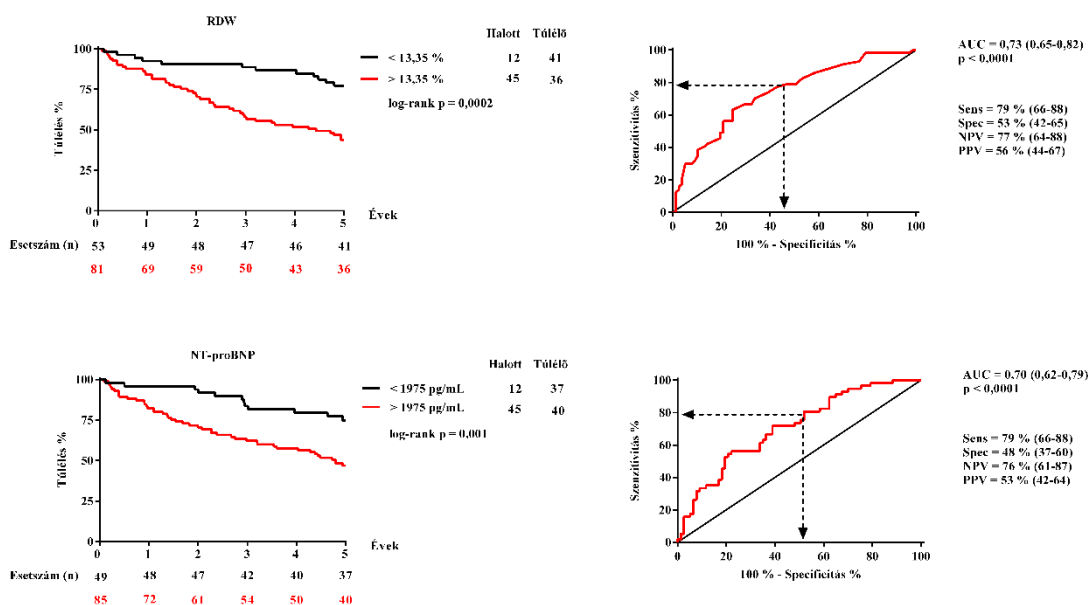
5.3.4. Az 5 éves mortalitás előrejelzése

Az 1799 napos medián utánkövetés végével (maximum 2181 nap), 57 (42 %) beteg halt meg (9. táblázat). Az LBBB morfológia jelenléte az EKG-n ($p < 0,0001$), a BB kezelés ($p = 0,003$) és a magasabb hematokrit szint [HR = 0,70 (0,53-0,92), $p = 0,01$, 1 SD emelkedésenként] CRT beültetés előtt javította a kimenetelt. A megnövekedett RDW [HR = 1,48 (1,25-1,75), $p < 0,0001$], NT-proBNP [HR = 1,43 (1,19-1,73), $p < 0,0001$], és szérum kreatinin [HR = 1,42 (1,18-1,71), $p < 0,0001$] szint statisztikailag szignifikánsan csökkentette a betegek túlélésének esélyeit. Az idősebb életkor, a férfi nem, a csökkent NYHA funkcionális kapacitás és a diabétesz mellitusz tendencia szinten ($p < 0,15$) rontotta a mortalitást.

Vágópont elemzést végeztünk ROC analízis segítségével, mely során olyan vágópont értékeket választottunk, melyhez tartozó szenzitivitás érték az összes biomarker

esetén megegyezett [79 % (66-88)] és klinikailag releváns tartalommal bírt [két-háromszoros mortalitás rizikó (HR = 2-3 között)]. Így a biomarkerek specificitása különbözött, de szenzitivitásuk azonos volt, mely növelte a további analízisek objektivitását és összehasonlíthatóságát.

A CRT beültetés előtt mért RDW > 13,35 % [HR = 3,20 (1,69-6,06), p = 0,0002; specificitás = 53 % (42-65)], NT-proBNP > 1975 pg/mL [HR = 2,71 (1,43-5,14), p = 0,001, specificitás = 48 % (37-60)] és szérum kreatinin > 88,5 µmol/L [HR = 2,80 (1,45-5,42), p = 0,001, specificitás = 47 % (35-59)] jelentősen növelte a mortalitási rizikót, míg a hematokrit < 44 % [HR = 1,59 (0,84-3,00), p = 0,15; specificitás = 34 % (24-45)] nem befolyásolta azt (19. ábra).



19. ábra. A betegek CRT beültetés előtt mért RDW és NT-proBNP szintjének hatása az 5 éves túlélésre az RDW vizsgálatban.

A CRT beültetés előtt emelkedett RDW és NT-proBNP szint rontotta a betegek túlélésének esélyeit. A statisztikai analízis (log-rank teszt és ROC analízis) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

A CRT előtti emelkedett RDW szint (> 13,35 %) statisztikailag szignifikánsan rosszabb NYHA funkcionális kapacitással (p = 0,005), kevésbé gyakori LBBB EKG mintázattal (p = 0,005), szélesebb QRS-sel (p = 0,04), és kevesebb ACEI / ARB (p = 0,04) használattal járt. Ezen betegek ugyanakkor tendencia szinten (p < 0,15) idősebbek

voltak és gyakrabban fordult elő náluk diabétesz mellitusz. A laboratóriumi paramétereikben az NT-proBNP ($p < 0,0001$) és kreatinin ($p = 0,007$) szint statisztikailag szignifikánsan emelkedettnek bizonyult, míg a hematokrit értékben nem volt jelentős különbség ($p = 0,11$) az alacsonyabb ($< 13,35\%$) kezdeti RDW szinttel rendelkező betegekhez képest (11. táblázat).

11. táblázat. A CRT beültetés előtti RDW szint kapcsolata a betegek klinikai jellemzőivel és laboratóriumi paramétereivel az RDW vizsgálatban.

A CRT előtti emelkedett RDW ($> 13,35\%$) idősebb életkorral, rosszabb NYHA funkcionális kapacitással, kevésbé gyakori LBBB EKG mintázattal, szélesebb QRS-sel, és kevesebb ACEI / ARB használatával, gyakoribb diabéteszsel, és emelkedett NT-proBNP és kreatinin szinttel járt.

Eredményeinket a medián érték és az interkvartilis tartomány (25-75 %), illetve az esetszám és a százalékkérték megadásával ábrázoltuk. A statisztikai analízisek (Mann-Whitney-féle U teszt, khi négyzet próba) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak

	RDW < 13,35 % (n = 53)	RDW > 13,35 % (n = 81)	p
Klinikai adatok			
Életkor (évek)	67 (59-71)	68 (62-74)	0,08
Férfi nem	43 (81)	67 (82)	0,81
BMI (kg/m ²)	27 (24-30)	27 (23-29)	0,40
Iszkémiás	30 (56)	47 (58)	0,87
LBBB	49 (92)	61 (75)	0,005
CRT-D	11 (20)	11 (13)	0,27
Opt. elektróda pozíció	41 (77)	57 (70)	0,37
QRS (msec)	155 (134-180)	164 (146-189)	0,04
LVEF (%)	28 (24-33)	25 (23-32)	0,43
LVESV (mL)	202 (147-276)	214 (153-267)	0,71
LVEDV (mL)	285 (234-341)	312 (250-361)	0,29
NYHA III / IV	40 (75)	75 (92)	0,005
Hipertónia	29 (54)	45 (55)	0,92
Hiperlipidémia	11 (20)	21 (25)	0,49
Diabétesz	15 (28)	35 (43)	0,08
ACE-I / ARB	53 (100)	75 (92)	0,04

11. táblázat. A CRT beültetés előtti RDW szint kapcsolata a betegek klinikai jellemzőivel és laboratóriumi paramétereivel az RDW vizsgálatban.

A CRT előtti emelkedett RDW (> 13,35 %) idősebb életkorral, rosszabb NYHA funkcionális kapacitással, kevésbé gyakori LBBB EKG mintázattal, szélesebb QRS-sel, és kevesebb ACEI / ARB használatával, gyakoribb diabétesssel, és emelkedett NT-proBNP és kreatinin szinttel járt.

Eredményeinket a medián érték és az interkvartilis tartomány (25-75 %), illetve az esetszám és a százalékhány megadásával ábrázoltuk. A statisztikai analízisek (Mann-Whitney-féle U teszt, khi négyzet próba) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak

	RDW < 13,35 % (n = 53)	RDW > 13,35 % (n = 81)	P
BB	49 (92)	71 (87)	0,37
MRI	37 (69)	57 (70)	0,94
Laboratóriumi adatok			
Hematokrit (%)	43 (39-45)	41 (37-43)	0,11
NT-proBNP (pg/mL)	1817 (691-3086)	3581 (2007-6232)	< 0,0001
Kreatinin (μmol/L)	92 (74-121)	112 (85-135)	0,007

Multivariábilis Cox regressziós analíziseket végeztünk és első lépésben felépítettünk egy alap multivariábilis modell 1-et, mely magába foglalta az univariáns elemzés statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$) klinikai (LBBB és BB) és laboratóriumi paramétereit (szérum kreatinin > 88,5 μmol/L) (9.táblázat).

A következő lépésben külön-külön adjusztáltuk az alap modell 1-hez az RDW > 13,35 % és az NT-proBNP > 1975 pg/mL faktorokat, és mindkét biomarker statisztikailag szignifikáns mértékben meghatározta az 5 éves mortalitást [RDW HR = 2,81 (1,45-5,44), $p = 0,002$; NT-proBNP HR = 2,19 (1,13-4,23), $p = 0,01$]. A végső lépésben a modell egyszerre tartalmazta mindkét markert, az RDW statisztikailag szignifikáns maradt [HR = 2,49 (1,27-4,86), $p = 0,008$], míg az NT-proBNP elvesztette prediktív értékét [HR = 1,18 (0,93-3,51), $p = 0,07$] az 5 éves mortalitás előrejelzésében (12. táblázat).

12. táblázat. Az 5 éves mortalitás előjelzése multivariábilis elemzéssel (modell 1); pontosság, diszkrimináció és hozzáadott érték számolással az RDW vizsgálatban.

Az RDW-vel és NT-proBNP-vel külön-külön kiegészített multivariábilis alapmodell 1 (LBBB, BB és kreatinin) kalibrációja megfelelő volt, javult a teljesítménye és hiteles eredményeket adott. A végső modellben, mely egyszerre tartalmazta mindkét biomarkert, az RDW statisztikailag szignifikáns maradt, míg az NT-proBNP elvesztette prediktív értékét az 5 éves mortalitás előrejelzésében.

A statisztikai analízisek (Multivariábilis Cox regresszió, HL teszt, Nagelkerke-féle R^2 , Brier pontszám, c-statisztika, NRI, IDI) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

	Alap modell 1 és RDW + NT-proBNP	Alap modell 1 + RDW	Alap modell 1	Alap modell 1 + NT-proBNP	Alap modell 1 és NT-proBNP + RDW
Cox regresszió					
HR (RDW)	2,49 (1,27-4,86)	2,81 (1,45-5,44)			2,49 (1,27-4,86)
p (RDW)	0,008	0,002			0,008
HR (NT-proBNP)	1,18 (0,93-3,51)			2,19 (1,13-4,23)	1,18 (0,93-3,51)
p (NT-proBNP)	0,07			0,01	0,07
Validálás					
Teljes χ^2	42,62	40,47	29,86	35,32	42,62
p (teljes)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
p (változás)	0,06	0,001		0,01	0,004
Kalibrálás					
HL teszt χ^2	8,26	6,72	0,48	4,01	8,26
p (HL teszt)	0,40	0,56	0,99	0,85	0,40
Teljesítmény					
Brier pontszám	0,18	0,19	0,20	0,19	0,18
Nagelkerke-féle R^2	0,30	0,28	0,21	0,26	0,30
Reklassifikáció					
c-statisztika	0,76 (0,69-0,84)	0,75 (0,66-0,83)	0,71 (0,63-0,79)	0,74 (0,66-0,82)	0,76 (0,69-0,84)
p (c-statisztika)	0,80	0,03		0,04	0,39
NRI (95 % CI)	0,14 (-0,03-0,33)	0,64 (0,33-0,95)		0,54 (0,23-0,84)	0,64 (0,33-0,95)
p (NRI)	0,11	< 0,0001		0,0005	< 0,0001
IDI (95 % CI)	0,01 (-0,00-0,03)	0,05 (0,01-0,09)		0,03 (0,00-0,06)	0,03 (0,00-0,07)
p (IDI)	0,20	0,003		0,04	0,01

Kiegészítésképpen felállítottunk egy kiterjesztett multivariábilis alap modell 2-öt, melybe mindazon klinikai (életkor, férfi nem, NYHA funkcionális státusz III / IV, LBBB, BB, diabétesz mellitusz) és laboratóriumi tényezők (szérum kreatinin > 88,5 µmol/L) kerültek, melyek az univariáns analízisben $p < 0,15$ értékkel rendelkeztek (9. táblázat).

Hasonló eredményekre jutottunk. Az első lépésben külön-külön adjusztáltuk az alap modell 2-hez az RDW > 13,35 % és az NT-proBNP > 1975 pg/mL faktorokat, és mindkét biomarker statisztikailag szignifikáns mértékben meghatározta az 5 éves mortalitást [RDW HR = 2,07 (1,38-5,29, $p = 0,004$; NT-proBNP HR = 2,21 (1,13-4,33), $p = 0,02$]. A végső lépésben a modell egyszerre tartalmazta mindkét markert, az RDW ebben az esetben is statisztikailag szignifikáns maradt [HR = 2,42 (1,22-4,76), $p = 0,01$], míg az NT-proBNP elvesztette prediktív értékét [HR = 1,88 (0,95-3,69), $p = 0,06$] az 5 éves mortalitás előrejelzésében (13. táblázat).

13. táblázat. Az 5 éves mortalitás előrejelzése multivariábilis elemzéssel (modell 2); pontosság, diszkrimináció és hozzáadott érték számításokkal az RDW vizsgálatban.

Az RDW-vel és NT-proBNP-vel külön-külön kiegészített multivariábilis alapmodell 2 (életkor, férfi nem, NYHA funkcionális státusz III / IV, LBBB, BB, diabétesz mellitusz és kreatinin) kalibrációja megfelelő volt, javult a teljesítménye és hiteles eredményeket adott. A végső modellben, mely egyszerre tartalmazta mindkét biomarkert, az RDW statisztikailag szignifikáns maradt, míg az NT-proBNP elvesztette prediktív értékét az 5 éves mortalitás előrejelzésében. A statisztikai analízisek (Multivariábilis Cox regresszió, HL teszt, Nagelkerke-féle R^2 , Brier pontszám, c-statisztika, NRI, IDI) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

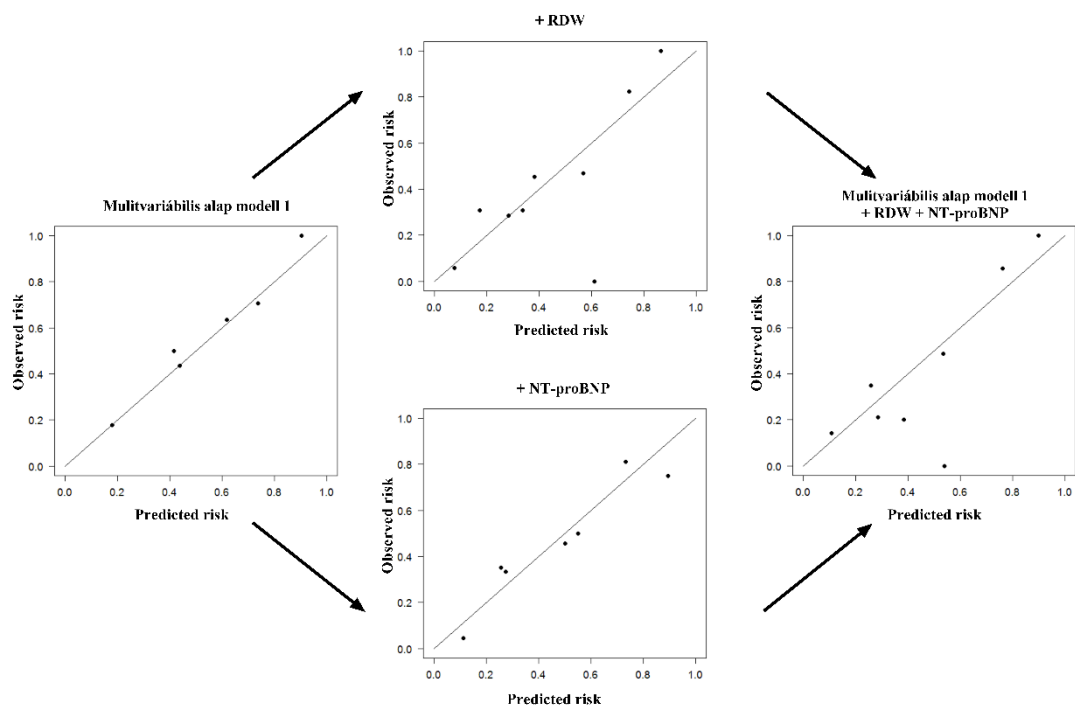
	Alap modell 2 és RDW + NT-proBNP	Alap modell 2 + RDW	Alap modell 2	Alap modell 2 + NT-proBNP	Alap modell 2 és NT-proBNP + RDW
Cox regresszió					
HR (RDW)	2,42 (1,22-4,76)	2,07 (1,38-5,29)			2,42 (1,22-4,76)
p (RDW)	0,01	0,004			0,01
HR (NT-proBNP)	1,88 (0,95-3,69)			2,21 (1,13-4,33)	1,88 (0,95-3,69)
p (NT-proBNP)	0,06			0,02	0,06
Validálás					
Teljes χ^2	46,08	43,52	33,90	39,10	46,08
p (teljes)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
p (változás)	0,05	0,002		0,01	0,006
Kalibrálás					

13. táblázat. Az 5 éves mortalitás előjelzése multivariábilis elemzéssel (modell 2); pontosság, diszkrimináció és hozzáadott érték számításokkal az RDW vizsgálatban.

Az RDW-vel és NT-proBNP-vel külön-külön kiegészített multivariábilis alapmodell 2 (életkor, férfi nem, NYHA funkcionális státusz III / IV, LBBB, BB, diabétesz mellitusz és kreatinin) kalibrációja megfelelő volt, javult a teljesítménye és hiteles eredményeket adott. A végső modellben, mely egyszerre tartalmazta mindkét biomarkert, az RDW statisztikailag szignifikáns maradt, míg az NT-proBNP elvesztette prediktív értékét az 5 éves mortalitás előrejelzésében. A statisztikai analízisek (Multivariábilis Cox regresszió, HL teszt, Nagelkerke-féle R², Brier pontszám, c-statisztika, NRI, IDI) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

	Alap modell 2 és RDW + NT-proBNP	Alap modell 2 + RDW	Alap modell 2	Alap modell 2 + NT-proBNP	Alap modell 2 és NT-proBNP + RDW
HL teszt χ^2	4,65	1,78	11,75	4,71	4,65
p (HL teszt)	0,79	0,98	0,16	0,78	0,79
Teljesítmény					
Brier pontszám	0,18	0,18	0,19	0,19	0,18
Nagelkerke-féle R ²	0,34	0,32	0,25	0,29	0,34
Reklassifikáció					
c-statisztika	0,80 (0,72-0,87)	0,78 (0,70-0,85)	0,74 (0,66-0,82)	0,76 (0,68-0,84)	0,80 (0,72-0,87)
p (c-statisztika)	0,39	0,20		0,29	0,11
NRI (95 % CI)	0,24 (-0,03-0,34)	0,64 (0,33-0,95)		0,54 (0,23-0,84)	0,64 (0,33-0,95)
p (NRI)	0,19	< 0,0001		0,0005	< 0,0001
IDI (95 % CI)	0,01 (-0,01-0,03)	0,05 (0,01-0,09)		0,03 (-0,00-0,06)	0,04 (0,01-0,07)
p (IDI)	0,18	0,004		0,05	0,01

A Cox regressziós lépések statisztikailag szignifikáns változásokat eredményeztek (teljes χ^2 nőtt, $p < 0,0001$). A lépések során a predicted risk és az observed risk egymás felé konvergált (20. ábra), a HL teszt eredménye nem volt statisztikailag szignifikáns (a számított rizikó és a megtörtént események között nem volt jelentős különbség, 12. és 13. táblázat), így a modellek kalibrációja megfelelő volt.



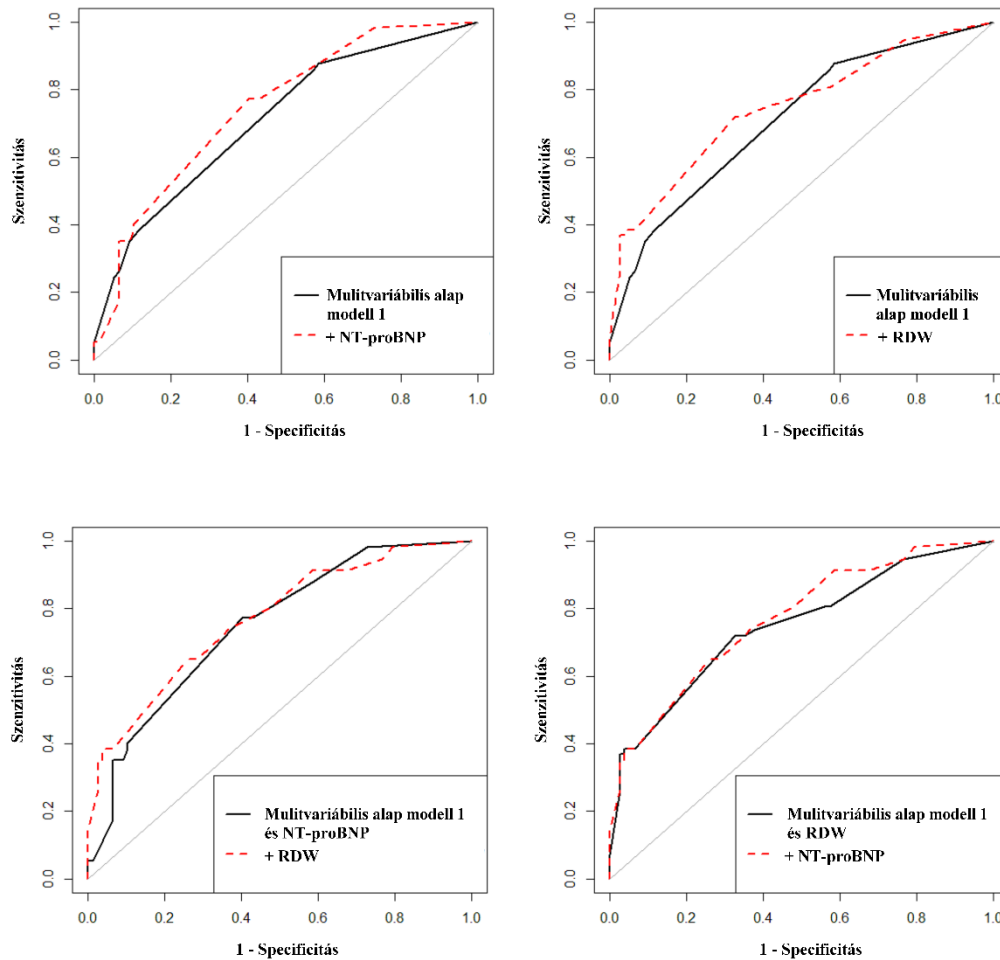
20. ábra. A statisztikai modellek kalibrációja az RDW vizsgálatban.

A lépések során a predicted risk és az observed risk egymás felé konvergált, a számított rizikó és a megtörtént események között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség, így a modellek kalibrációja megfelelő volt.

A statisztikai analízis (kalibráció) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

A Brier pontszám és a Nagelkerke-féle R^2 a túlélés analízis teljesítményét méri. A lépések közötti Brier pontszám csökkenés és a Nagelkerke-féle R^2 növekedés a modellek teljesítményének fokozódására utalnak (12. és 13. táblázat).

A c-statisztika a predikciós modellek teljes AUC változását, diszkriminációs képességét vizsgálja. Mind az RDW [AUC = 0,71-ről 0,75-re, $p = 0,03$], mind az NT-proBNP [AUC = 0,71-ről 0,74-re, $p = 0,04$] statisztikailag szignifikáns mértékben növelte a modellek diszkriminációs képességét az 5 éves mortalitás előrejelzésében (21. ábra, 12. és 13. táblázat).



21. ábra. A statisztikai modellek diszkriminációs képessége az RDW vizsgálatban.

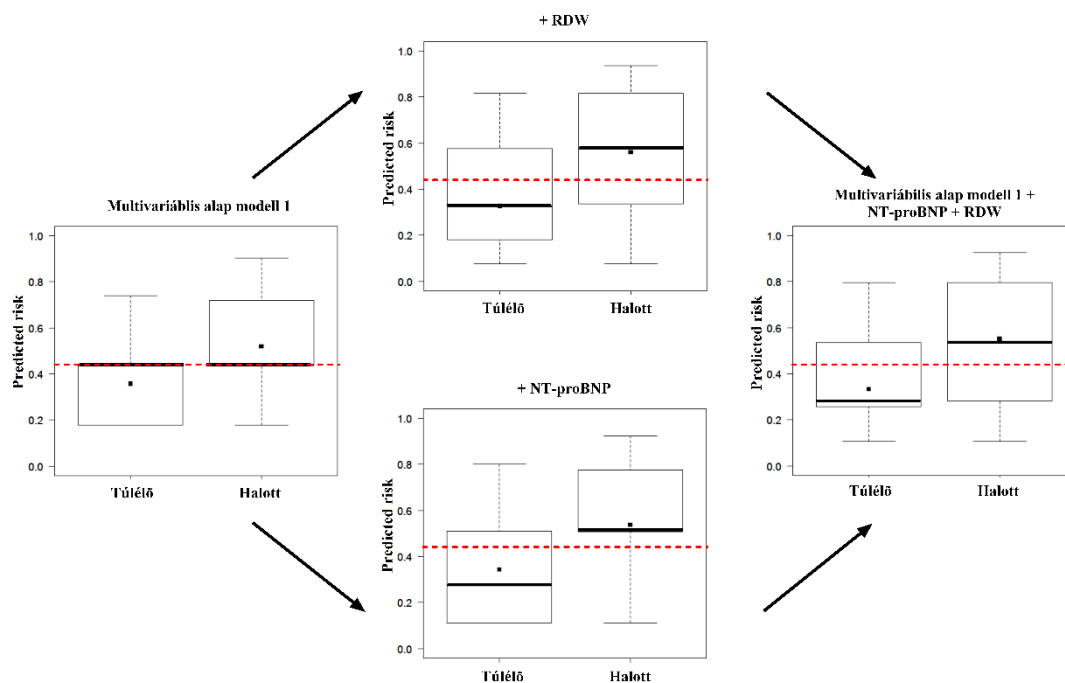
A c-statisztika szemlélteti a modell javuló diszkriminatív képességét, az RDW és az NT-proBNP hozzáadásával nő a modell teljes AUC-je.

A statisztikai analízis (c-statisztika) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatók.

Az RDW használatával statisztikailag szignifikáns reklasszifikációs [NRI = 0,64 (0,33-0,95), $p < 0,0001$] és diszkriminációs [IDI = 0,04 (0,01-0,07), $p = 0,01$] javulást mutatott az NT-proBNP-re adjusztált alap modell 1. Ezzel ellentétben, az NT-proBNP hozzáadása nem eredményezett statisztikailag szignifikáns változást az RDW-re adjusztált alap modell 1 esetében [NRI = 0,14 (-0,03-0,33), $p = 0,11$ és IDI = 0,01 (-0,01-0,03), $p = 0,20$] (12. táblázat). A multivariábilis modell 2-ben hasonló változások következtek be (13. táblázat).

Az $IDI=0,04$ azt mutatja, hogy a betegek 4 %-át lehet jobban kategorizálni, ha az RDW értéket is figyelembe vesszük a rizikóbecslésnél, azaz 4 olyan beteg volt a 134 fős populációban, akinek CRT beültetés előtt alacsony NT-proBNP szint mellett magas RDW értéke volt és elhunyt az 5 éves utánkövetés során.

A 22. ábra grafikusan szemlélteti a diszkriminációs kapacitás növekedését, a medián mortalitás rizikó [$p = 0,42$ (57/134)] csökken azon betegeknél, akiket az RDW használatával alacsony rizikóba sorolunk (túlélők $p = 0,22$) és növekszik azoknál, akiknél magas a mortalitás rizikó ($p = 0,55$).



22. ábra. A multivariábilis alap modell 1 diszkriminatív képességének változása az RDW vizsgálatban.

A szaggatott piros vonal jelöli a multivariábilis alap modell 1-ben (LBBB, BB és kreatinin) a medián mortalitás rizikót (fekete vonal), mely kezdetben minden betegnél azonos (ekkor predicted risk = observed risk). Az RDW és az NT-proBNP hozzáadásával a medián mortalitás rizikó csökken azon betegeknél, akiket a reklasszifikáció során „Túlélő”-nek, míg nő azoknál, akiket „Halott”-nak kategorizálunk. A statisztikai analízis (IDI) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

5.4. A komplement komponensek prognosztikus szerepe CRT-ben

A komplement vizsgálatból származó eredményeket kutatócsoportunk az Inflammation Research című angol nyelvű folyóiratban publikálta, melyben a dolgozat írója megosztott első szerzőként szerepel (137). A dolgozatban szereplő eredmények megegyeznek az eredeti közleményben szerepeltekkel.

5.4.1. A betegek jellemzői

A betegek medián életkora 67 év volt, a vizsgálati populáció 81 %-át férfiak alkották (14. táblázat). A betegek 59 %-ának iszkémiás eredetű szívelégtelensége volt és 86 %-ban NYHA III / IV funkcionális státuszban jelentkeztek CRT beültetésre. Az EKG-n 85 %-ban láttunk LBBB-t, a medián QRS szélesség 163 msec volt, míg a medián LVEF 28 % volt.

14. táblázat. A 6 hónapos reverz remodeláció és az 5 éves mortalitás előjelzése a komplement vizsgálatban.

Reverz remodelációként az LVESV legalább 15 %-os csökkenését definiáltuk 6 hónappal CRT beültetést követően. A fiatalabb életkor, a szélesebb QRS, a tágabb bal kamrai dimenziók, a jobb NYHA funkcionális státusz és az alacsonyabb NT-proBNP szintek CRT beültetés előtt meghatározták a kedvező echokardiográfiás változásokat. Az LBBB jelenléte az EKG-n és a BB terápia javította, míg az emelkedett NT-proBNP és C3a szint rontotta a túlélés esélyeit. Eredményeinket a medián érték és az interkvartilis tartomány (25-75 %), illetve az esetszám és a százalékkérték megadásával ábrázoltuk. A folytonos változókat 1 standard deviáció emelkedés alapján standardizáltuk (Z transzformáció), a kategorikus változókat változatlan formában kerültek az analízisekbe. A statisztikai analízisek (univariáns logisztikus, illetve Cox regresszió) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

	Szívelégtelen beteg (n = 126)	6 hónapos reverz remodeláció (n = 65)				5 éves mortalitás (n = 51)			
		OR	OR 95 % CI	Wald χ^2	p	HR	HR 95 % CI	Wald χ^2	p
Életkor (évek)	67 (60-73)	0,52	0,34-0,81	8,10	0,004	1,33	0,98-1,82	3,39	0,06
Férfi nem	104 (81)	0,35	0,12-1,05	3,48	0,06	1,78	0,76-4,19	1,78	0,18
BMI (kg/m ²)	27 (24-30)	1,34	0,90-1,98	2,15	0,14	0,79	0,59-1,05	2,53	0,11
Iszkémiás	75 (59)	0,79	0,37-1,70	0,35	0,55	1,38	0,78-2,45	1,23	0,26
LBBB	108 (85)	1,64	0,58-4,63	0,88	0,34	0,33	0,18-0,62	11,79	0,001
CRT-D	22 (17)	1,37	0,52-3,59	0,41	0,51	0,78	0,37-1,67	0,38	0,53
QRS (msec)	163 (141-184)	1,55	1,03-2,58	3,80	0,04	0,92	0,70-1,22	0,28	0,59
LVEF (%)	28 (23-33)	0,94	0,64-1,36	0,10	0,75	0,96	0,72-1,28	0,06	0,79
LVESV (mL)	210 (150-272)	1,73	1,12-2,66	6,28	0,01	0,87	0,62-1,23	0,56	0,45

14. táblázat. A 6 hónapos reverz remodeláció és az 5 éves mortalitás előjelzése a komplement vizsgálatban.

Reverz remodelációként az LVESV legalább 15 %-os csökkenését definiáltuk 6 hónappal CRT beültetést követően. A fiatalabb életkor, a szélesebb QRS, a tágabb bal kamrai dimenziók, a jobb NYHA funkcionális státusz és az alacsonyabb NT-proBNP szintek CRT beültetés előtt meghatározták a kedvező echokardiográfiás változásokat. Az LBBB jelenléte az EKG-n és a BB terápia javította, míg az emelkedett NT-proBNP és C3a szint rontotta a túlélés esélyeit.

Eredményeinket a medián érték és az interkvartilis tartomány (25-75 %), illetve az esetszám és a százalékkérték megadásával ábrázoltuk. A folytonos változókat 1 standard deviáció emelkedés alapján standardizáltuk (Z transzformáció), a kategorikus változókat változatlan formában kerültek az analízisekbe. A statisztikai analízisek (univariáns logisztikus, illetve Cox regresszió) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

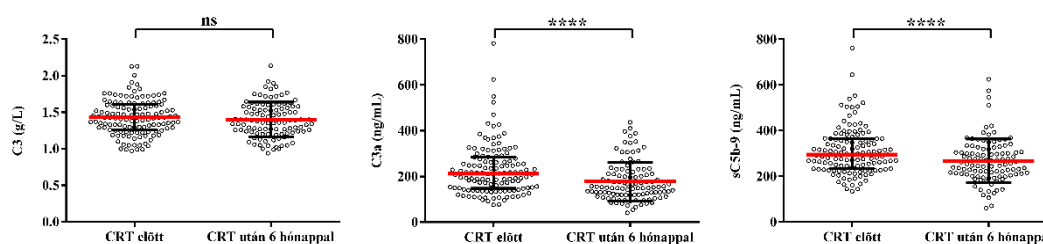
	Szívelégtelen beteg (n = 126)	6 hónapos reverz remodeláció (n = 65)				5 éves mortalitás (n = 51)			
		OR	OR 95 % CI	Wald χ^2	p	HR	HR 95 % CI	Wald χ^2	p
LVEDV (mL)	303 (246-351)	1,68	1,10-2,57	5,89	0,01	0,86	0,64-1,16	0,92	0,33
NYHA III / IV	110 (86)	0,24	0,06-0,90	4,48	0,03	2,27	0,80-6,18	2,36	0,12
Hipertónia	70 (55)	1,14	0,54-2,41	0,12	0,72	0,89	0,51-1,55	0,15	0,69
Hiperlipidémia	30 (23)	0,55	0,23-1,30	1,85	0,17	1,17	0,63-2,16	0,25	0,61
Diabétesz	45(35)	0,79	0,36-1,73	0,32	0,56	1,29	0,73-2,28	0,79	0,37
ACE-I / ARB	122 (96)	0,44	0,04-4,36	0,49	0,48	0,50	0,18-1,39	1,75	0,18
BB	116 (91)	2,40	0,54-10,5	1,34	0,24	0,37	0,17-0,78	6,63	0,01
MRI	91 (71)	1,99	0,86-4,61	2,62	0,10	0,73	0,40-1,31	1,09	0,29
Laboratóriumi adatok									
NT-proBNP (pg/mL)	2612 (1377-5124)	0,48	0,27-0,85	6,38	0,01	1,42	1,17-1,72	13,00	< 0,0001
C3 (g/L)	1,43 (1,26-1,61)	1,19	0,79-1,78	0,72	0,39	1,05	0,79-1,39	0,11	0,73
C3a (ng/mL)	212 (148-283)	0,81	0,55-1,20	1,06	0,30	1,33	1,05-1,63	8,13	0,004
sC5b-9 (ng/mL)	295 (233-365)	0,95	0,66-1,37	0,05	0,81	1,02	0,80-1,31	0,05	0,82

5.4.2. A CRT hatására bekövetkező 6 hónapos változások

A reszinkronizációs terápia következtében az LVEF szignifikánsan emelkedett [28 % (23-33) vs. 37 % (31-41), $p < 0,0001$], illetve az LVESV [210 (150-272) vs. 167 (115-236) mL, $p < 0,0001$] és az LVEDV [303 (246-351) vs. 259 (208-322) mL, $p < 0,0001$] szignifikánsan csökkent 6 hónappal a beavatkozás után.

A CRT statisztikailag szignifikáns mértékben csökkentette a szérumban a C3a [212,5 (148,2-283,6) vs. 153 (119,8-218,3) ng/mL, $p < 0,0001$] és sC5b-9 [296,9 (234,2-358,8)

vs. 255,1 (210,1-319,0) ng/mL, $p = 0,0006$] szintjét, azonban nem befolyásolta a C3 szintet [1,43 (1,26-1,61) vs. 1,38 (1,23-1,57) g/L, $p = 0,57$] (23. ábra). Az NT-proBNP szignifikáns mértékben csökkent 6 hónappal a CRT beültetés után [2612 (1377-5124) vs. 1626 (756-3331) pg/mL, $p = 0,0003$].



23. ábra. A komplement komponensek változása 6 hónappal a CRT beültetés után a komplement vizsgálatban.

A CRT statisztikailag szignifikáns mértékben csökkentette a szérum C3a és az sC5b-9 szintjét, azonban nem befolyásolta a C3 szintet. A statisztikai analízis (Wilcoxon-féle teszt) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

5.4.3. A 6 hónapos reverz remodelláció előrejelzése

A CRT a betegek 52 %-ában ($n = 65$) idézett elő reverz remodellációt, azaz legalább 15 %-os csökkenést az LVESV-ben 6 hónappal a beavatkozás után. Akiknél ez bekövetkezett, azoknál alacsonyabb volt a kezdeti C3a szint [186,4 (135,9-232,2) vs. 226,6 (157,9-289,8) ng/mL, $p = 0,02$], de nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a C3 [1,42 (1,29-1,59) vs. 1,39 (1,26-1,61) g/L, $p = 0,54$] és az sC5b-9 [278,3 (225,9-364,5) vs. 315,0 (265,4-363,7) ng/mL, $p = 0,15$] szintben azon betegekhez viszonyítva, akiknél nem észleltünk echokardiográfiás javulást.

A C3a változása statisztikailag szignifikáns mértékben korrelált az LVESV változással [Spearman $r = 0,19$ (0,01-0,38), $p = 0,04$]. Ugyanakkor a C3 [Spearman $r = -0,06$ (-0,26-0,14), $p = 0,53$] és az sC5b-9 [Spearman $r = -0,09$ (-0,29-0,11), $p = 0,35$] változásai nem követték az echokardiográfiás változásokat.

Az univariáns logisztikus regresszió eredményei alapján (14. táblázat), a fiatalabb életkor, a szélesebb QRS, a tágabb bal kamrai dimenziók, a jobb funkcionális NYHA státusz és az alacsonyabb NT-proBNP szintek CRT beültetés előtt meghatározták a kedvező echokardiográfiás változásokat. A kezdeti komplement komponensek szérum

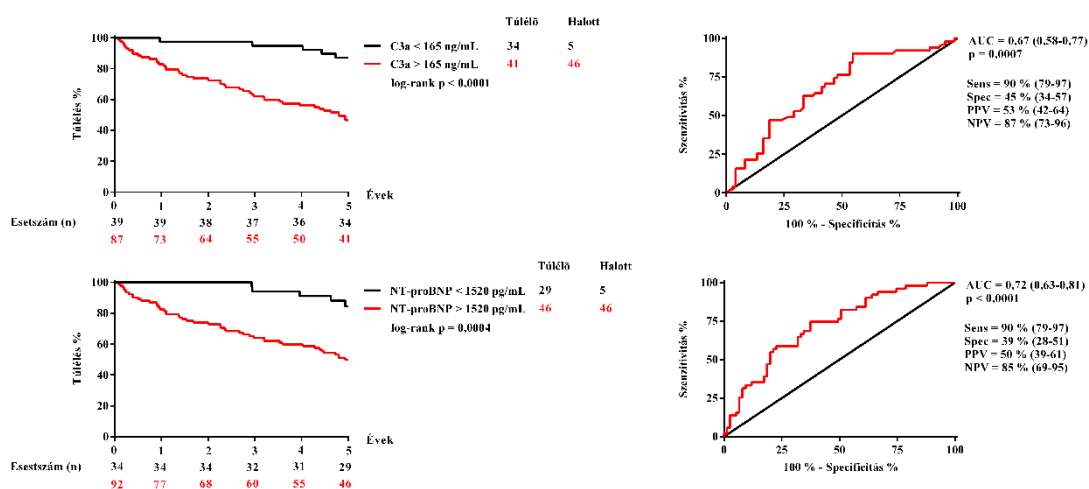
szintjei nem jelezték előre statisztikailag szignifikáns mértékben a 6 hónapos reverz remodelációt.

A klinikai válaszkészség pontosabb demonstrálására kiterjesztettük a kritérium rendszert az alábbiak szerint: legalább 15 % csökkenés az LVESV-ben és ≥ 1 egység növekedés a NYHA osztályban és szívelégtelenség miatti hospitalizáció hiánya 6 hónappal a CRT beültetés után. Így a betegek 31 %-ánál láttunk ($n = 39$) jó klinikai válaszkészséget. Ezen klinikai responderekben is alacsonyabb volt a kezdeti C3a szint a non-responderokhoz viszonyítva [186,4 (118,8-247,9) vs. 217,4 (156,6-299,9) ng/mL, $p = 0,01$], és nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a C3 [1,40 (1,25-1,63) vs. 1,43 (1,28-1,58) g/L, $p = 0,64$] és az sC5b-9 [298,4 (223,0-399,8) vs. 295,7 (246,5-362,0) ng/mL, $p = 0,81$] szintben.

5.4.4. Az 5 éves mortalitás előrejelzése

Az 5 éves utánkövetés folyamán (medián 1803 nap) a betegek 40 %-a ($n = 51$) halt meg. Az univariáns Cox regresszió eredményei alapján (14. táblázat), az LBBB jelenléte az EKG-n és a BB terápia statisztikailag szignifikáns mértékben javította, míg az emelkedett NT-proBNP és C3a szint rontotta a túlélés esélyeit.

ROC analízist végeztünk, hogy meghatározzuk a C3a és az NT-proBNP optimális vágópontjait a mortalitás előrejelzésében. Olyan vágópontokat választottunk, melyhez tartozó szenzitivitás érték mindkét biomarker esetén megegyezett [90 % (79-97)] és klinikailag releváns tartalommal bírt [C3a > 165 ng/mL (log-rank $p < 0,0001$) és NT-proBNP > 1520 pg/mL (log-rank $p = 0,0004$)]. Így a biomarkerek specificitása különbözött, de szenzitivitásuk azonos volt, mely növelte a további analízisek objektivitását és összehasonlíthatóságát (24. ábra).



24. ábra. A betegek CRT beültetés előtt mért C3a és NT-proBNP szintjének hatása az 5 éves túlélésre a komplement vizsgálatban.

A CRT beültetés előtt emelkedett NT-proBNP és C3a szint rontotta a betegek túlélésének esélyeit. A statisztikai analízis (log-rank teszt és ROC analízis) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

A következőkben multivariábilis Cox regressziós analíziseket végeztünk. Először készítettünk egy multivariábilis alapmodellt, mely tartalmazta az univariáns elemzés statisztikailag szignifikáns klinikai (LBBB és BB) és laboratóriumi (NT-proBNP) paramétereit. A C3a adjusztálásával, mind a C3a > 165 ng/mL [HR = 4,21 (1,65-10,72), p = 0,003], mind az NT-proBNP > 1520 pg/mL [HR = 3,39 (1,31-8,74), p = 0,01] megőrizte statisztikailag szignifikáns hatását az 5 éves mortalitás előrejelzésében (15. táblázat).

15. Táblázat. Multivariábilis Cox regressziós analízis és pontosság, diszkrimináció, hozzáadott érték számítások az 5 éves mortalitás előrejelzésében a komplement vizsgálatban.

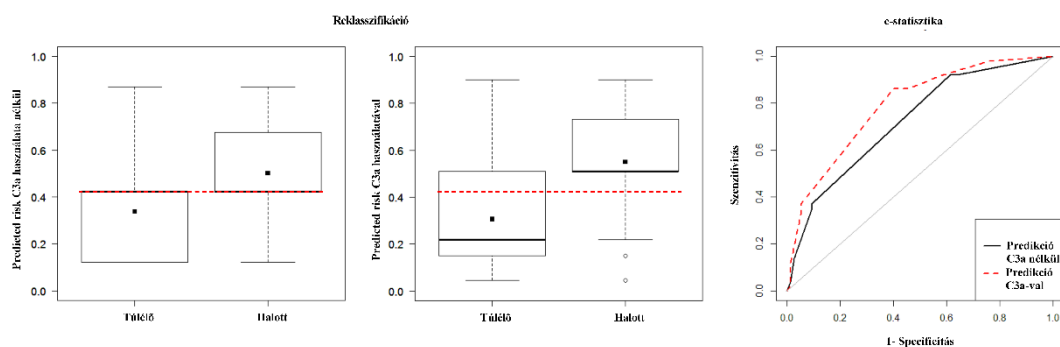
A C3a-val kiegészített multivariábilis alapmodell (LBBB, BB és NT-proBNP) kalibrációja megfelelő volt, javult a teljesítménye és hiteles eredményeket adott.

A statisztikai analízisek (Multivariábilis Cox regresszió, HL teszt, Nagelkerke-féle R^2 , Brier pontszám, c-statisztika, NRI, IDI) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

	Predikció C3a nélkül	p	Predikció C3a –val	p
HR (95 % CI)				
LBBB	0,51 (0,26-0,97)	0,04	0,57 (0,30-1,11)	0,10
BB	0,39 (0,17-0,85)	0,01	0,37 (0,16-0,84)	0,01
NT-proBNP > 1520 pg/mL	4,28 (1,67-10,94)	0,002	3,39 (1,31-8,74)	0,01
C3a > 165 ng/mL			4,21 (1,65-10,72)	0,003
Validálás				
Teljes χ^2	26,74	< 0,0001	36,06	< 0,0001
Változás χ^2			12,99	< 0,0001
Kalibrálás				
HL teszt χ^2	0,88	0,99	2,57	0,95
Teljesítmény				
Nagelkerke-féle R^2	0,21		0,31	
Brier pontszám	0,20		0,18	
Reklassifikáció				
c-statisztika	0,72 (0,64 -0,80)		0,79 (0,71-0,86)	0,01
NRI (95 % CI)			0,71 (0,43-0,98)	< 0,0001
IDI (95 % CI)			0,08 (0,03-0,12)	0,0002

A C3a-val kiegészített multivariábilis alapmodell kalibrációja megfelelő volt (HL teszt $p = 0,95$), javult a teljesítménye (Nagelkerke-féle R^2 nőtt, Brier pontszám csökkent) és hiteles eredményeket adott (teljes χ^2 nőtt, $p < 0,0001$).

A c-statisztika eredménye alapján (15. táblázat, 25. ábra), a C3a hozzáadásával a predikciós modell AUC-je statisztikailag szignifikáns mértékben kiteljesedett, diszkriminatív képessége nőtt [0,72 (0,64 -0,80)-ról 0,79 (0,71-0,86)-re, DeLong teszt $p = 0,01$].



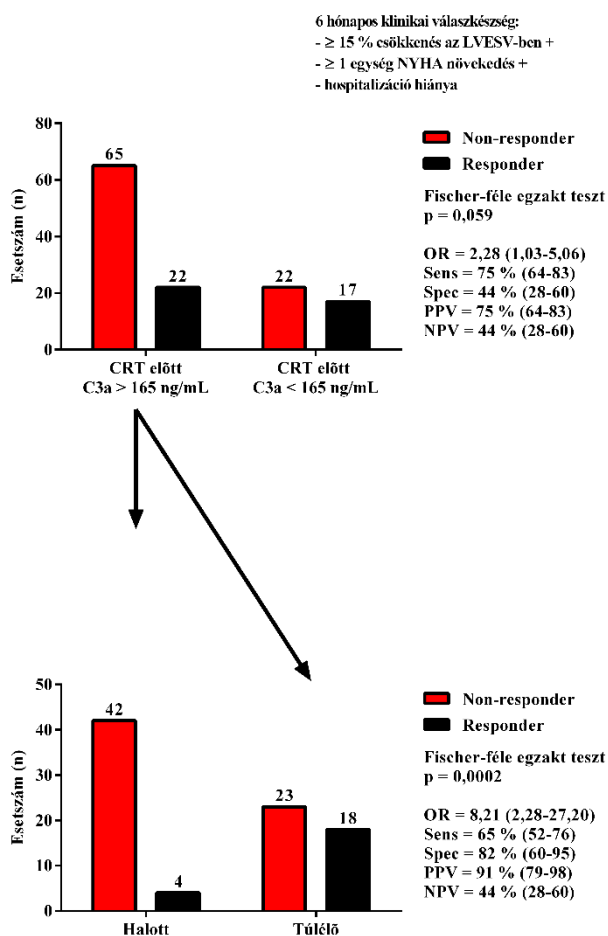
25. ábra. Az alap predikciós modell diszkriminatív képességének változása a komplement vizsgálatban.

A szaggatott piros vonal jelöli az alap multivariábilis modellben (LBBB, BB és NT-proBNP) a medián mortalitás rizikót (fekete vonal), mely kezdetben minden betegnél azonos (predicted risk = observed risk). A C3a hozzáadásával a medián mortalitás rizikó csökken azon betegeknél, akiket a reklassifikáció során „Türelő”-nek, míg nő azoknál, akiket „Halott”-nak kategorizálunk. A c-statisztika szemlélteti a modell megnövekedett diszkriminatív képességét, C3a hozzáadásával nő az AUC. A statisztikai analízis (IDI, c-statisztika) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

A további analízisek szintén megerősítették a statisztikailag szignifikáns reklassifikációs [net reclassification improvement (NRI) = 0,71 (0,43-0,98), $p < 0,0001$] és diszkriminációs [integrated discrimination improvement (IDI) = 0,08 (0,03-0,12), $p = 0,0002$] predikció javulást az alapmodellhez képest (15. táblázat).

Az IDI = 0,08 azt mutatja, hogy a betegek 8 %-át lehetett volna jobban kategorizálni, ha a C3a-t is figyelembe vesszük a rizikóbecslésnél. Így 10 olyan beteg volt a 126-ból, akinek CRT beültetés előtt alacsony NT-proBNP érték mellett (< 1520 pg/mL) magas C3a szintje (> 165 ng/mL) volt és meghalt az 5 éves utánkövetés során, mely nem a véletlen műve volt ($p = 0,0002$). A 25. ábra grafikusán szemlélteti a modell diszkriminációs képességének a változását. A C3a hozzáadásával a medián mortalitás rizikó [$p = 0,40$ (51/126)] csökken azon betegeknél, akiket a reklassifikáció során „Türelő”-nek ($p = 0,22$), míg nő azoknál, akiket „Halott”-nak ($p = 0,55$) kategorizálunk.

A fenti analíziseken túlmenően, a beültetés előtt mért magas C3a szint (> 165 ng/mL) együtt járt a 6 hónapos klinikai válaszkészség hiányával [$n = 65$ (75 %), $p = 0,05$], különösen azokban a betegeknél, akik meg is haltak az 5 éves utánkövetés során [$n = 43$ (92 %), $p = 0,0002$] (26. ábra).



26. ábra. A C3 szint és a klinikai válaszkézség kapcsolata a komplement vizsgálatban.

A CRT beültetés előtt mért magas C3a szint együtt járt a 6 hónapos klinikai válaszkézség hiányával, különösen azokban a betegekben, akik meg is haltak az 5 éves utánkövetség során. A statisztikai leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

5.5. Kiegészítő számítások

A kiegészítő számításokat, melyek irodalmi közlésre nem kerültek, azért készítettük, hogy összekapcsoljuk a négy vizsgálati populációból származó eredményeket. A 16. táblázat alapján a különböző csoportok CRT beültetés előtti beteg jellemzői között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség.

A 17. táblázat alapján az NT-proBNP, RDW és NL-arány statisztikailag szignifikáns, független prediktornak bizonyult az 5-éves mortalitás előrejelzésében, bármilyen kombinációban is került a modellbe. A C3a elvesztette a statisztikailag

szignifikáns predikációs képességét, ha a modell NT-proBNP-n kívül más biomarkert is tartalmazott.

16. Táblázat. A vizsgálati alpopulációk CRT beültetés előtti jellemzői.

A négy vizsgálati alpopuláció CRT beültetés előtti beteg jellemzők között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség. A statisztikai analízisek (Khi-négyzet próba, Kruskal-Wallis teszt) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

	Rutin labor vizsgálat (n = 129)	NL-arány vizsgálat (n = 122)	RDW vizsgálat (n = 134)	C3a vizsgálat (n = 126)	p
Életkor (évek)	67 (60-73)	67 (61-73)	67 (60-73)	67 (60-73)	0,97
Férfi nem	105 (81)	101 (82)	110 (82)	104 (81)	0,85
BMI (kg/m ²)	27 (24-30)	27 (25-29)	27 (24-30)	27 (24-30)	0,99
Iszkémiás	74 (57)	72 (59)	77 (57)	75 (59)	0,80
LBBB	107 (82)	100 (81)	110 (82)	108 (85)	0,57
CRT-D	21 (16)	20 (16)	22 (16)	22 (17)	0,81
QRS (msec)	160 (150-180)	163 (139-184)	163 (140-184)	163 (141-184)	0,89
LVEF (%)	27 (23-33)	27 (23-33)	28 (23-33)	28 (23-33)	0,99
LVESV (mL)	210 (154-268)	210 (147-246)	210 (153-276)	210 (150-272)	0,99
LVEDV (mL)	303 (242-351)	303 (242-351)	303 (250-361)	303 (246-351)	0,99
NYHA III / IV	111 (86)	104 (85)	115 (85)	110 (86)	0,75
Hipertónia	71 (55)	65 (53)	70 (52)	70 (55)	0,98
Diabétesz	47 (36)	47 (38)	48 (35)	45(35)	0,80
ACE-I / ARB	123 (95)	110 (90)	128 (95)	122 (96)	0,28
BB	115 (89)	116 (95)	119 (88)	116 (91)	0,81
MRI	92 (71)	86 (70)	93 (69)	91 (71)	0,93

17. Táblázat. A vizsgált biomarkerek kombinált predikciós képessége az 5 éves mortalitás előrejelzésében
 Az NT-proBNP, RDW és NL-arány statisztikailag szignifikáns, független prediktornak bizonyult az 5-éves mortalitás előrejelzésben, még egymással való kombinációban is.
 A folytonos változókat 1 standard deviáció emelkedés alapján standardizáltuk (Z transzformáció), a kategorikus változók változatlan formában kerültek az analízisekbe. A statisztikai analízis (multivariábilis Cox regresszió) leírása a Statisztikai számítások című fejezetben található, a táblázatban szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

		Multivariábilis Cox regresszió			
		HR	HR 95 % CI	Wald χ^2	p
n = 125	LBBB	0,51	0,26-1,01	3,65	0,05
5 éves mortalitás n = 50	BB	0,35	0,15-0,78	6,47	0,01
	NT-proBNP	1,30	1,06-1,61	6,31	0,01
	C3a	1,21	0,95-1,54	2,39	0,12
	RDW	1,31	1,07-1,62	6,76	0,009
n = 114	LBBB	0,42	0,21-0,81	6,60	0,01
5 éves mortalitás n = 48	BB	0,28	0,12-0,66	8,69	0,003
	NT-proBNP	1,33	1,06-1,67	6,44	0,01
	C3a	1,24	0,96-1,60	2,80	0,09
	NL-arány	1,40	1,11-1,76	8,56	0,003
n = 120	LBBB	0,51	0,26-0,99	3,88	0,04
5 éves mortalitás n = 48	BB	0,33	0,15-0,71	8,01	0,005
	NT-proBNP	1,34	1,09-1,65	8,09	0,004
	RDW	1,25	1,01-1,54	4,29	0,03
	NL-arány	1,38	1,10-1,73	7,91	0,005
n = 114	LBBB	0,48	0,24-0,96	4,19	0,04
5 éves mortalitás n = 48	BB	0,28	0,12-0,66	8,44	0,004
	NT-proBNP	1,32	1,06-1,64	6,30	0,01
	RDW	1,24	1,00-1,53	3,83	0,04
	NL-arány	1,37	1,08-1,74	7,06	0,008
	C3a	1,20	0,93-1,55	2,01	0,15

6. Megbeszélés

6.1. A rutin laboratóriumi biomarkerek változása a CRT hatására

Szívelégtelenségben a krónikus gyulladás konstitutív CRP emelkedést okoz, míg az ezzel összefüggésben álló akut fázis proteinek aktivációja az összfehérje szint növekedését vonja maga után (36). Az oxidatív stressz és a szimpatikus aktiváció inzulin rezisztenciához és következményes hiperglikémiához vezet (40). A lipoproteinek (koleszterin, triglicerid, HDL, LDL) pufferolják a gyulladással citokineket és endotoxinokat, így a krónikus gyulladás a koleszterin szint csökkenésével jár szívelégtelenségben (41). A gyulladás kapcsán fennálló mitokondriális károsodás csökkent adenosin trifoszfát termelést okoz a szívizomban és a vázizomban, melyet kahexia, kreatin foszfát deficit és csökkent CK aktivitás kísér alacsony szérumszint mellett (140, 141). A neurohormonális aktiváció volumen többlettel és redisztribúcióval jár. A folyadék többlet tágítja a kamrákat, NT-proBNP szabadul fel (15, 16). A következményes szívizom károsodás és remodeláció LDH, CKMB és CKMB / CK emelkedést idéz elő (110, 111). A volumen redisztribúció következtében csökken a renális és a hepatikus vérrellátás. Hepatikus hipoperfúziót jelezhet az emelkedett májenzim (GOT, GPT, GGT, ALP) és összbilirubin szint, míg az alacsony szérumszintű albumin koncentráció a máj szintetizáló képességének beszűkülésére utalhat (39). A renális diszfunkciót megnövekedett kreatinin, húgysav és karbamid szint jellemezheti (37, 38).

Kutatásunkban megerősítettük és demonstráltuk a fenti folyamatokat azáltal, hogy a szívelégtelen betegek CRT beültetés előtt mért rutin laboratóriumi paramétereit összehasonlítottuk a korban, nemben illesztett egészséges személyek adataival. Ez volt az első olyan vizsgálat, mely átfogóan szemlélte, hogy a kardiális reszinkronizáció hogyan befolyásolja a szívelégtelen betegekben fennálló biokémiai eltéréseket és a laboratóriumi változások korrelációját az echokardiográfiás változásokkal. Számos paraméter változását kutatócsoportunk írta le elsőként (27. ábra).

	Alap	2 év	Echo
Kardiovaszkuláris			
NT-proBNP	↑	↓	+
CK	↓	↑	+
CKMB	↑	↑	⊗
CKMB / CK	↑	↑	⊗
LDH	↑	↓	⊗
Renális			
Kreatinin	↑	↓	+
Húgysav	↑	↓	+
Karbamid	↑	↓	+
Gyulladásos			
CRP	↑	↓	+
Összehérje	↑	↓	⊗
Hepatobiliáris			
GOT	↑	↓	⊗
GPT	↑	↓	⊗
GGT	↑	↓	+
ALP	=	=	⊗
Összbilirubin	↑	↓	⊗
Albumin	↓	↑	⊗
Metabolikus			
Koleszterin	↓	↑	⊗
Triglicerid	↓	↑	+
LDL	↓	↑	⊗
HDL	↓	↑	⊗
Glükóz	↑	↓	⊗

↑ Megnőtt szívelégtelenségben/ nő CRT során	↓ Csökkent szívelégtelenségben/ csökken CRT során	= Nincs különbség szívelégtelenségben/ nem változik CRT során	⊕ Korrelál az echokardiográfias változásokkal	⊗ Nem korrelál az echokardiográfias változásokkal	⊗ Kutatócsoportunk által került először publikálásra.
--	--	--	--	--	---

27. ábra. A rutin laboratóriumi paraméterek változása CRT beültetés után.

A krónikus szívelégtelen betegek rutin laboratórium vizsgálata kardiális pangásra, szöveti károsodásra, gyulladásos aktivációra, csökkent vese- és májfunkcióra, valamint metabolikus eltérésekre utal CRT beültetés előtt. A CRT kedvező echokardiográfias és biokémiai változásokat idéz elő, melyek korellálnak egymással. Az ábrán szereplő rövidítések a dolgozat Rövidítések jegyzékében találhatóak.

Eredményeink alapján a CRT során bekövetkező echokardiográfiaival kimutatott reverz remodeláció [növekvő bal kamrai szisztolés funkció (LVEF) és csökkenő bal kamrai volumenek (LVESV és LVEDV)] 6 hónappal a beültetés után megjelenik és 2 év elteltével is fennáll. Korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy a reverz remodeláció akár 5 évig is fennmarad, melyet a szív mechanoenergetikai funkciójának javulása kísér (atriventrikuláris átvezetés és miokardiális oxigén ellátás / igény optimalizáció) (142, 143). CRT hatására a szív perctérfogata nő, a volumen többlet és redisztribúció csökken (144). Az NT-proBNP felszabadulás csökken, a CK fokozódik, azonban a CKMB és LDH aktivitás, valamint a CKMB / CK arány változatlanul emelkedett marad, mert a reverz remodeláció aktív folyamat szöveti regenerációval és funkcionális mitokondriális javulással (145-147). A renális véráramlás és filtráció növekszik, mely következményes kreatinin, húgysav és karbamid exkrécióval és szérum szint csökkenéssel jár (148-150). A hepatobiliáris keringés javulását a csökkenő májenzimek, az összbilirubin szint és albumin koncentráció növekedése jelzi (151). A hepatobiliáris paraméterek változását az

albumin kivételével kutatócsoportunk írta le először. A krónikus gyulladás mérséklődik, a CRP és az összprotein szint csökken, a metabolikus eltérések kompenzálódnak, a hiperglikémia csökken, a lipoproteinek felszabadulnak és koncentrációjuk nő (146, 152-154). A lipoproteinek változását CRT-ben kutatócsoportunk jellemezte először.

A CRT hatására bekövetkező rutin laboratóriumi paraméterekben tapasztalt változások az előbbieken részletezett módon a teljes szervezetet érintő átalakulásokat tükrözte. Ennek eredője a reverz remodeláció, így nem meglepő, hogy minden szervrendszert tükröző biomarker csoportban találtunk statisztikailag szignifikáns korrelációt a laboratóriumi és az echokardiográfiás változások között (27. ábra). Ezek döntő többsége jól ismert prediktív markerek közül kerültek ki (NT-proBNP, kreatinin, karbamid, húgysav, CRP), hiszen az echokardiográfiával kimutatott reverz remodeláció legtöbbször előrevetíti a betegek túlélését (144, 148-150, 155). Különös módon a GGT, a triglicerid és a CK változása is korrelált a reverz remodelációval. A magas GGT és alacsony triglicerid szint krónikus szívelégtelenségben a mortalitás független prediktorának bizonyult, de szerepét CRT-ben nem vizsgálták (156, 157). Az alacsony CK szintet ugyan megfigyelték szívelégtelenségben, ráadásul egerekben a CK hiány szívelégtelenséget okozott, de prognosztikus faktorként sem szívelégtelenség konvencionális terápiájában, sem CRT-ben nem tanulmányozták (140, 141, 158). Korrelációs analízisünk eredménye így megerősítette a korábbi vizsgálatokat és további biomarker kutatásokhoz szolgálhat alapul.

6.2. A neutrofil granulociták és a limfociták arányának prognosztikus szerepe CRT-ben

A limfociták (T sejtek, B sejtek, NK sejtek) a veleszületett és a szerzett immunitás legfontosabb effektor sejtjei (159). A limfociták hiánya, azaz a limfopénia gyakran fordul elő szívelégtelen betegeknél és rossz prognózissal jár (26). A limfopénia patofiziológiai hátterében a neurohormonális aktiváció, az oxidatív stressz és a krónikus gyulladás áll. Ezen folyamatok a szimpatikus idegrendszeri aktiváció által katekolamin felszabadulást idéznek elő, növelik a plazma kortizol szintjét, mely direkt módon csontvelő depressziót okoz. Ezáltal a limfocita klónok proliferációjának és differenciációjának „down regulációja” következik be fokozott limfocita apoptózissal (160-162). A nátriuretikus peptidek termelődése szívelégtelenségben megnő, hogy kompenzálja a szimpatikus aktiváció által okozott szisztémás változásokat nátriurézis és vazodilatáció révén (15, 16).

Ennek része a krónikus gyulladás mértékének csökkentése is, az ANP mérsékli a limfociták sejttadhéziós molekuláinak expresszióját és direkt módon gátolja a limfociták proliferációját, míg a BNP fokozza a neutrofil granulociták infiltrációját a gyulladásos területre (163, 164). A neutrofil granulociták fokozzák a miokardiális károsodást és az oxidatív stresszt reaktív oxigén gyökök és gyulladásos citokinek (CRP, TNF alfa, IL-6) felszabadítása révén (159). A gyulladásos citokinek ugyanakkor direkt módon fokozzák a csontvelő neutrofil granulocita termelését és a neutrofilia kialakulását szívelégtelenségben (165, 166).

A fenti mechanizmusok magyarázzák a neutrofil granulociták és a limfociták arányának növekedését szívelégtelenségben, melyet kutatásunkban demonstráltunk azáltal, hogy a szívelégtelen betegek CRT beültetés előtt mért NL-arányát összehasonlítottuk a korban, nemben illesztett egészséges személyek adataival. A CRT csökkentette az NL-arány mértékét, mely a CRT gyulladást csökkentő hatására utal (152, 153). Ezt megerősíti, hogy a CRP és az összprotein szint is statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent a Rutin labor populációban 6 hónappal a beavatkozás után (lásd 5.1.4. fejezet).

Az NL-arány mértékének jelentőségét szívelégtelenségben 2013-ban írták le először, míg szerepét CRT kezelésben mindössze egy kutatócsoport vizsgálta előttünk (103, 167). Agacdiken és munkatársai egy CRT kezelésben részesült szívelégtelen beteg populáción (n = 70) folytatott vizsgálatban azt találták, hogy a CRT csökkenti az NL-arány mértékét és a beültetés előtt mért emelkedett NL-arány rontja a reverz remodeláció esélyét (103). Kutatócsoportunk megerősítette és kiegészítette ezen eredményeket azáltal, hogy demonstrálta, az emelkedett kezdeti NL-arány statisztikailag szignifikáns mértékben előre jelzi a 2 éves mortalitást is az NT-proBNP-től és egyéb tényezőktől függetlenül. Agacdiken és munkatársai nem vizsgálták, hogy az NL-arány prediktív képességét befolyásolja-e az NT-proBNP, ezért kutatásunkban reklassifikációs analízisekkel szemléltettük, hogy mind az NT-proBNP, mind az NL-arány egymástól független prediktora a reverz remodelációnak és a mortalitásnak is. Ezt a kiegészítő számítások is alátámasztották (lásd 5.5. fejezet).

Ezen túlmenően az NL-arány többlet információt nyújt az NT-proBNP mellett, hiszen a betegek 4 %-át lehet jobban kategorizálni, ha az NL-arányt is figyelembe vesszük

a rizikóbecslésnél, így 5 olyan beteg volt a 122 fős populációban, akinek CRT beültetés előtt alacsony NT-proBNP szint mellett magas NL-aránya volt és nem következett be az echokardiográfiás reverz remodeláció, vagy elhunyt a 2 éves utánpótlás során. Az NL-arány egyszerű, olcsó biomarker az NT-proBNP mellett, mely szinte mindig rendelkezésre áll a klinikai gyakorlatban. Kutatásunkban arra kívántuk felhívni a figyelmet, hogy, ha a klinikusnak a rutin laboratóriumi vizsgálat eredményeinek értékelése során az NT-proBNP növekedett értéke mellett a vérkép neutrofil granulocita komponensének emelkedett, illetve a limfocita szám csökkent szignálja is tudatosul, akkor pontosabban tudja megítélni a szívelégtelenség progressziójának a mértékét.

6.3. A vörösvértest átmérő eloszlás prediktív jelentősége CRT-ben

Számos kutatás vizsgálta az emelkedett RDW szerepét krónikus szívelégtelenségben, de a jelenség mögött álló patomechanizmus további tisztázásra szorul (35, 168, 169). A szívelégtelenség kapcsán fennálló szisztémás gyulladás, oxidatív stressz és neurohormonális aktiváció szimpatikus idegrendszeri aktivációhoz és extenzív katekolamin felszabaduláshoz vezet (23). A katekolaminok egyrészt a kortikoszteroidok fokozásával csökkentik a csontvelőben a hemopoézist (170), másrészt direkt módon csökkentik a renális eritropoetin szintézist és anémiát okoznak (97). A neurohormonális aktiváció volumen többlettel és redistribúcióval jár, melynek kapcsán csökken a renális perfúzió és az eritropoetin szintézis további csökkentésével fokozódik a renális anémia, kialakul az ún. „kardio-renális szindróma” (24, 96, 97). A kardio-renális anémia és az RDW emelkedés közti direkt kapcsolat jelenleg ismeretlen, azonban számos kutatás utal ennek jelenlétére. Szívelégtelen betegekben az RDW emelkedés előre jelzi az új keletű anémiák előfordulását és az anémiás megbetegedések szívelégtelenségben RDW emelkedéssel járnak. Ugyanakkor az RDW szívelégtelenségben a mortalitást a vesefunkciótól, az anémia jelenlététől és a hemoglobin szintektől függetlenül jelzi előre (171-173). Vizsgálatunkban megerősítettük ezen eredményeket: statisztikai modelljeinkben adjusztáltuk a szérum kreatinin szintet is (a hematokrit esetén nem találtunk statisztikailag szignifikáns vágópontot), mely nem befolyásolta az RDW predikcióját.

Egy nemrég megjelent szisztematikus metaanalízis bemutatta, hogy az emelkedett RDW szintek kedvezőtlen prognózissal járnak szívelégtelenségben és felvetette, hogy

mivel a nátriuretikus peptidek szintje jelentősen befolyásolja a betegek túlélését, az RDW prediktív értéke az NT-proBNP adjusztálása nélkül túl van becsülve (174). Kutatócsoportunk azonban reklassifikációs analízisekkel illusztrálta, hogy valójában az NT-proBNP prediktív értéke lehet túlbecsülve az RDW adjusztálása nélkül. Modelljeinkben az RDW használatával statisztikailag szignifikáns reklassifikációs és diszkriminációs javulást mutatott az NT-proBNP-re adjusztált alap modell. Ezzel ellentétben, az NT-proBNP hozzáadása nem eredményezett statisztikailag szignifikáns változást az RDW-re adjusztált alap modell esetében. Számításaink így arra is rámutatnak, hogy a helyes statisztikai módszerek kiválasztása alapvető fontosságú a biomarker kutatásokból származó eredmények megfelelő interpretálásához.

Az RDW szerepét CRT kezelésben mindössze három kutatócsoport vizsgálta előttünk (104-106). Rickard és munkatársai 217 szívelégtelen betegen végzett vizsgálatában azt figyelték meg, hogy a CRT beültetés előtti emelkedett RDW szint növeli a betegek mortalitását és csökkenti a bal kamrai reverz remodeláció esélyét (104). Celikyurt és kutatócsoportja 66 betegen illusztrálta, hogy az RDW szint statisztikailag szignifikáns mértékben megemelkedik a non-responderekben 6 hónappal a CRT beültetés után, míg a responderekben nem változik (105). Ezzel ellentétben eredményeink azt mutatták, hogy szívelégtelen betegekben a CRT nem befolyásolja az RDW szintjét statisztikailag szignifikáns mértékben ilyen rövid idő alatt. Ennek magyarázata lehet, hogy az RDW változáshoz a vörösvértestek lecserélődése, megújulása szükséges. A vörösvértesetek átlagos élettartama megközelítően 130 nap, így számottevő RDW változáshoz legalább négy és fél hónap kell (175). Mivel az RDW a szívelégtelenséget jellemző szisztémás gyulladás, oxidatív stressz és neurohormonális aktiváció összmértékét tükrözi, csökkenéséhez még több időre is szükség lehet. Ezt támasztja alá, hogy Topaz és munkatársai 156 CRT kezelésben részesült szívelégtelen beteg hosszú távú utánkövetése során azt találták, hogy a posztimplantációs RDW emelkedés még 12 hónap elteltével is rontja a túlélést (106). A fenti vizsgálatokban az RDW független prediktornak bizonyult a mortalitás előrejelzésében CRT-ben részesült szívelégtelen betegekben, azonban az NT-proBNP lehetséges befolyásoló szerepét egyik szerző sem vizsgálta. Kutatócsoportunk megerősítette és kiegészítette ezen eredményeket azáltal, hogy a Cox regressziós elemzéseket reklassifikációs analízisekkel validálta és

demonstrálta az RDW és az NT-proBNP kapcsolatát a mortalitás 5-éves predikciójában: az RDW felülmúlja az NT-proBNP-t.

Ennek háttérében az állhat, hogy míg a nátriuretikus peptidek a szív aktuális töltőnyomásáról és ez által rövid-távú állapotról adnak információt, addig az RDW a szisztémás károsodás mértékét tükrözi és következményesen a hosszú távú kimenetelről tájékoztat. Az NT-proBNP féléletideje kb. 25 perc, ugyanakkor az RDW szintjét a vörösvértestek 130 napos átlagos élettartamával megegyező időszak eseményei alakítják, így az NT-proBNP-t befolyásolhatják az aktuális hatások, míg az RDW változatlan maradna (175, 176). Ez lehet az oka annak, hogy a kezdeti emelkedett RDW értékek CRT beültetés előtt ugyan mutatják a reverz remodeláció rövid távú, 6 hónapos elmaradását, azonban ebben az esetben az NT-proBNP meghaladja az RDW prediktív képességét.

Vizsgálatunkban a CRT beültetés előtt emelkedett RDW szint statisztikailag szignifikánsan rosszabb NYHA funkcionális kapacitással, kevésbé gyakori LBBB mintázattal, szélesebb QRS-sel és kevesebb ACEI / ARB használattal járt. Ezen betegek ugyanakkor idősebbek voltak és gyakrabban fordult elő diabétesz mellitusz társbetegségként. Ebből az látszik, hogy ezen betegek „betegebbek” voltak a többiekhez képest és az RDW emelkedés oka a szívelégtelenség progresszióján kívül a kísérőbetegségek is lehettek. A reklassifikációs analízisekben figyelembe vettük a fent említett befolyásoló tényezőket, azonban szerepüket teljességgel kizárni nem lehet.

A kiegészítő számítások eredménye alapján (lásd 5.5. fejezet) az RDW független marker az NL-aránytól is, így kiegészítve az NL-arány vizsgálatban írt következtetéseket, ha a klinikusnak a rutin laboratóriumi vizsgálat eredményeinek értékelése során az NT-proBNP növekedett értéke mellett a vérkép NL-arány és / vagy az RDW emelkedése is tudatosul, akkor még pontosabban tudja megítélni a szívelégtelenség progressziójának a mértékét.

6.4. A komplement komponensek prognosztikus szerepe CRT-ben

A gyulladáshoz való válasz kialakításában alapvető feladata van a komplement rendszernek a természetes és szerzett immunitás összekapcsolásában és az immunhomeosztázis regulációjában. A komplement rendszert számos exogén és endogén hatás aktiválhatja, mint például autoantitestek, CRP, endotoxinok, hő sokk fehérjék,

miokardiális iszkémia és endothél károsodás. Ezek a tényezők a komplement rendszer három útvonalán keresztül sejt károsodáshoz, hiperémiához, megnövekedett vaszkuláris permeabilitáshoz és citokin felszabaduláshoz vezetnek (18, 19).

A korábbi kutatásokban felmerült a végső effektor, az sC5b-9 elsődleges kóroki szerepe szívelégtelenségben, de ezek a vizsgálatok nem tanulmányozták az anafilatoxinokat (177, 178). Gombos és munkatársai mutatták ki először 182 konvencionális terápiában részesült betegen, hogy szívelégtelenségben emelkedett a szérum C3, C3a és sC5b-9 koncentrációja. Vizsgálatukban a C3a emelkedése előre jelezte a szívelégtelenség miatti későbbi hospitalizációt és a betegek mortalitását egyéb tényezőktől függetlenül. A komplement aktiváció korrelált a gyulladáshoz vezető markerek szintjével, az akut fázis reakció, a celluláris stressz és az endothél károsodás mértékével (21). Ezzel ellentétes eredményt mutatott Frey és kutatócsoportja, akik azt találták, hogy a magas C3 szint javítja a túlélést. Az eredményeiket, melyek csupán trend jellegű eltéréseket jeleztek, nem támasztották alá megfelelő statisztikai számításokkal és nem vizsgálták a komplement aktivációs termékeket (C3a, sC5b-9) sem (179).

Gombos és munkatársai leírták, hogy a komplement paraméterek közül egyedül a C3a határozza meg statisztikailag szignifikáns mértékben a betegek mortalitását, melyet kutatócsoportunk CRT populációban is megerősített (21). Ennek lehetséges magyarázata lehet, hogy a C3a a valódi aktív molekula, míg a C3 forrásként szolgál számottevő biológiai hatás nélkül. Ezt támasztja alá, hogy Gombos és munkatársai egyedül a C3a esetében találtak kapcsolatot az ödémás komplikációk gyakoriságával, illetve a szívelégtelenség súlyosságával (21). Ugyanakkor azt is leírták, hogy a sC5b-9 nem határozza meg a kimenetelt, melyet kutatócsoportunk eredményei is alátámasztottak. Ennek háttere nem ismert, de fennállóságát alátámasztja, hogy számos vizsgálat talált fokozott C5b-9 expressziót szívelégtelen betegek miokardiális biopsziáiban, de egyik esetben sem volt kapcsolat az C5b-9 kifejeződés mértéke és a klinikai kimenetel között (180, 181).

Kutatócsoportunk megerősítette és kiegészítette a korábbi eredményeket azáltal, hogy demonstrálta, hogy a CRT befolyásolja a komplement rendszer működését. A CRT csökkentette a komplement aktivációs termékek koncentrációját (C3a, sC5b-9), de nem változtatta meg a teljes C3 szintet, mely utal a komplement rendszer egyensúlyának

fontosságára. Eredményeink tükrözték a CRT gyulladást mérséklő potenciálját, mely a komplement mediált szívizom károsodás csökkenésében nyilvánulhat meg, hozzájárulva a reverz remodeláció kialakulásához (152, 153). A 6 hónapos reverz remodeláción átesett betegeknél a kezdeti C3a szint alacsonyabb volt és a C3a változása követte az echokardiográfiás változásokat. Ezek alapján felvetődik, hogy a komplement rendszer szelektív farmakológiai gátlása kiegészítheti a szívelégtelenség terápiáját (182). A C3a ígéretes biomarker lehet a komplement inhibitorok fejlesztésében a megfelelő beteg populáció azonosítása révén, mert neuroimmunológiai betegségeknél (pl. Guillain-Barré szindróma) a komplement rendszer nem-szelektív blokkolása súlyos mellékhatásokkal bír (183).

A kiegészítő számításokban az NL-arány és az RDW nagymértékben befolyásolta a C3a biomarker erősségét. Mind az NL-arány, mind az RDW non-specifikus biomarkerek, melyek természetükből adódóan felülírják a C3a predikcióját, mivel a szívelégtelenség kapcsán fennálló szisztémás gyulladás, oxidatív stressz és neurohormonális aktiváció összértékét tükrözik. A C3a ezzel ellentétben egy specifikus biomarker, a szisztémás gyulladás egy részfolyamatáról ad információt. Így a kiegészítő számítások eredményei nem csökkentik a C3a biomarker jelentőségét, csupán rámutatnak a biomarkerek korlátaira és megfelelő alkalmazásukra.

6.5. Kutatásaink erősségei és limitációi

Ez volt az első olyan vizsgálat, mely átfogóan szemlélte, hogy a kardiális reszinkronizáció hogyan befolyásolja a szívelégtelen betegekben fennálló biokémiai eltéréseket és a laboratóriumi változások korrelációját az echokardiográfiás változásokkal. Számos paraméter változását kutatócsoportunk írta le elsőként. Komprehenzíven bemutattuk a tradicionális és új, non-specifikus és specifikus gyulladáshoz kapcsolódó biomarkerek előnyeit és hátrányait, így átfogó képet nyújtottunk a biomarker kutatások helyzetéről szívelégtelenség CRT kezelésében.

Olyan biomarkereket tanulmányoztunk, melyeket egyszerűen ki lehet mutatni a klinikai gyakorlatban. A C3a-t hagyományos, kereskedelmi forgalomban kapható ELISA kit segítségével rutin laboratóriumi körülmények között lehet mérni. A modern automatizált vérvétel rendszerek segítségével könnyedén, gyorsan és olcsón meghatározhatók a fehérvérsejt szubpopulációk, illetve a vörösvértest frakciók. Egy

egyszerű matematikai művelettel megbecsülhető a neutrofil granulociták és a limfociták aránya, az RDW-t pedig tartalmazza a laboratóriumi lelet. A klinikai gyakorlatban a vérkép adatai szinte mindig rendelkezésre állnak, így az NL-arány, vagy az RDW biomarkerként széleskörűen használható. Vizsgálati eredményeink tehát felhívják a figyelmet arra, hogy ha egy szívelgtelen beteg kivizsgálása során ezen biomarkerekben jelentős eltérés mutatkozik, fokozott rizikóra kell gondolni, vizsgálatainkban erre fókuszáltunk

Ugyanakkor a számításainkban szereplő vágópontok (RDW > 13,35 % és NL-arány > 2,95) pontos követése a klinikai gyakorlatban nehézségekbe ütközne: az RDW még a normális tartományban helyezkedne el (11,6 - 14,8 %), míg az NL-arány beleeshetne mind a normális, mind a kóros sávba (neutrofil granulocita: 45 - 74 %, limfocita: 16 - 45 %). Így a klinikai gyakorlatban azt javasolnánk, hogy a klinikusok az elfogadott referencia tartományt vegyék alapul. Ha a kémiai profil NT-proBNP „high” jelzése (> 125 pg/mL) mellett a vérkép RDW „high” jelzése és / vagy a neutrofil granulocita „high” szignálja és / vagy a limfocita „low” szignálja jelenik meg, akkor nagy valószínűséggel rosszabb a beteg prognózisa, ahhoz képest, mint, amit az NT-proBNP önmagában indokolna.

A rutin biomarkerek funkcionális felosztása során próbáltuk hangsúlyozni, hogy ezek a biomarkerek a szervezet globális állapotáról (kardiovaszkuláris, renális, hepatobiliáris, metabolikus és gyulladáson) adnak megközelítő tájékoztatást. A biomarkerek fenti csoportosítása ugyanakkor pontatlan, mert számos rutin biomarker aspecifikus. A bevezetésben említésre került (1. táblázat), hogy NT-proBNP emelkedést a kardiovaszkuláris betegségeken kívül számos kísérő betegség is okozhat. Hasonlóan CK emelkedéssel jár a szöveti sérülés, intenzív izommunka, sztatin használat, hipotireózis, stb. A renálisnak kategorizált (kreatinin, húgysav, karbamid) biomarkerek koncentrációjának emelkedését a húsfogyasztás, vagy a táplálékkiegészítők használata is okozhatja. A hepatobiliárisnak definiált biomarkerek nem feltétlenül jeleznek hepatobiliáris eltéréseket. A GOT, GPT enzim a májparenchímán kívül jelen van a vörös vértestekben, a szívizomban, a vázizomban és egyéb szervekben is, így ezen enzimek nem nevezhetők máj specifikusnak. Eredendően epeelfolyási zavarra, illetve epeúti betegségekre utal a GGT és az ALP aktivitása, ugyanakkor az ALP jelen van a

csontszövetben, az ileumban és a placentában is, így a terhesség, a csonttörés, vagy a bélrendszert érintő betegségek is befolyásolják az ALP aktivitását, míg GGT emelkedést okozhat az alkoholfogyasztás, a májkárosodás és az antikonvulzív gyógyszerek. Az albumin csökkent szintézisét vesebetegségek is okozhatják.

A rutin laboratóriumi biomarkerek eredményeinek értelmezése során fontosnak tartjuk megjegyezni, hogy a szívelégtelen betegek egyes paraméterei (GOT, GPT, ALP, GGT, CKMB, lipoproteinek, albumin, összfehérje, összbilirubin) ugyan statisztikailag szignifikáns mértékben különböztek az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva, azonban klinikailag a normális tartományban helyezkedtek el. A CRT hatására bekövetkezett kedvező változások ezekben az esetekben relatívnak tekintendők.

A statisztikai módszereknél ügyeltünk arra, hogy az alapmodellek tartalmazzák a legfontosabb prognosztikus faktorokat (életkor, nem, QRS szélessége, LBBB, gyógyszeres kezelés, szívelégtelenség etiológiája) és az NT-proBNP biomarkert, így az eredmények függetlenek tekinthetők-e tényezőktől. Mindazonáltal nem vizsgáltuk meg az összes lehetséges befolyásoló faktort, így természetesen felmerülhetnek további klinikai vagy laboratóriumi paraméterek, melyek befolyásolhatják következtetéseinket. Ezt példázzák a kiegészítő számításokban tapasztalt eredmények, a non-specifikus markerek könnyen felülírhatják a specifikusabb markereket.

A négy vizsgálati populációból származó eredmények egyazon prospektív, obszervációs vizsgálatból származtak, azonban a vizsgálati populációk nem különböztek lényegesen egymástól, azonos primer és szekunder végpontokat alkalmaztunk. A reverz remodeláció definíciója mindvégig egységes volt. Az alacsony halálozási szám miatt minden esetben öszsmortalitást számoltunk és nem elemeztük külön-külön a szív eredetű és egyéb halálozást. A viszonylag alacsony beteg és esetszám miatt vizsgálatunkban a biomarkereknek viszonylag alacsony szenzitivitása és specificitása, de kedvező negatív prediktív értékük (77-87 %) volt, mely a biomarker kutatásokban a legfontosabb tényező, azonosítja azon betegeket, akiknél ha a biomarker negatív, nem várható fokozott kockázat. Amennyiben több biomarker diagnosztikai hatékonyságát kívántuk összehasonlítani, akkor a vágópontokat úgy állapítottuk meg, hogy azok azonos szenzitivitásúak legyenek az adott végpont tekintetében, ezáltal növeltük az analízisek objektivitását.

Kutatásunk legfontosabb eredménye, hogy reklasszifikációs és diszkriminációs analízisekkel számszerűsíteni tudtuk azon betegeket, akik jobban járhatnak, ha az NL-arányt, vagy az RDW-t is figyelembe vesszük a rizikóbecslésnél az NT-proBNP mellett. A bevezetésben (lásd 2.6.1.3 fejezet) kifejtettük, hogy a biomarker kutatások egyik legfontosabb célja a biomarker vezérelt, terápiás döntéshozatalra használható „multimarker score”-okon alapuló prediktív modellek kidolgozása. Eredményeink alapján az NT-proBNP, az NL-arány és az RDW függetlenek egymástól szívelégtelenség CRT-jében, szinte mindig rendelkezésre állnak, így a jövőben alkalmasak lehetnek CRT-re specifikus prediktív modellek „multimarker score”-jának a részeként.

Ugyanakkor a vizsgált biomarkerek teljes körű klinikai használata csak független, nagyobb létszámú, prospektív megerősítő vizsgálatokkal való validációja után várható. Eredményeinket gondolatébresztőnek és figyelemfelkeltőnek tartjuk, melyek segíthetnek a további kutatási irányvonalak meghatározásában és a prediktív markerek kritikus értékelésében.

Kutatásunk az alábbi pályázatok támogatásával valósult meg: Semmelweis Egyetem Híd Projekt (TÁMOP-4.2.2-08/1/KMR-2008-0004), Semmelweis Egyetem Magiszter Program (TÁMOP-4.2.2./B10/1.-210-0013), Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (Dr. Széplaki Gábor és Dr. Gellér László részére), Országos Tudományos Kutatási Alapprogram (OTKA K 105555) és Semmelweis Egyetem Doktori Iskola kutatási keret állami ösztöndíjas hallgatók (Dr. Boros András Mihály és Dr. Perge Péter) részére.

7. Következtetések

1. A krónikus szívelégtelen betegek rutin laboratóriumi vizsgálata kardiális pangásra, szöveti károsodásra, gyulladásszerű aktivációra, csökkent renális és hepatobiliáris perfúzióra, valamint metabolikus eltérésekre utal CRT beültetés előtt. A CRT kedvező echokardiográfiás és biokémiai változásokat idéz elő, melyek korrelálnak egymással.
2. A neutrofil granulociták és a limfociták aránya, azaz az NL-arány magasabb a szívelégtelen betegekben az egészséges kontroll személyekhez viszonyítva és csökken 6 hónappal a CRT implantáció után. A CRT beültetés előtt alacsonyabb az NL-arány értéke azon betegekben, akiknél bekövetkezik a 6 hónapos reverz remodeláció. A megnövekedett kezdeti NL-arány statisztikailag szignifikáns mértékben előre jelzi a 6 hónapos reverz remodeláció elmaradását és a 2 éves mortalitást NT-proBNP-től és egyéb tényezőktől függetlenül. A reklasszifikációs analízisek alapján a betegek 4 %-át lehet jobban kategorizálni, ha az NL-arányt is figyelembe vesszük a rizikóbecslésnél.
3. Az RDW nem változik statisztikailag szignifikáns mértékben 6 hónappal a CRT után. A kezdeti emelkedett RDW értékek CRT beültetés előtt mutatják az echokardiográfiás reverz remodeláció későbbi elmaradását, azonban az NT-proBNP felülmúlja az RDW ezen predikációs képességét. Az RDW meghatározza a CRT kezelésben részesült szívelégtelen betegek hosszú távú túlélését az NT-proBNP-től és egyéb tényezőktől függetlenül. A reklasszifikációs elemzések alapján az RDW rizikó stratifikációs ereje meghaladja az NT-proBNP értékét a mortalitás előrejelzésében, a betegek 3 %-át lehet jobban kategorizálni, ha az RDW értékét is figyelembe vesszük a rizikóbecslésnél.
4. A CRT csökkenti a komplement aktivációs termékek szintjét (C3a, sC5b-9), de nem befolyásolja a teljes C3 szintet. A 6 hónapos reverz remodeláción átesett betegeknél a kezdeti C3a szint alacsonyabb és a C3a változása követi az echokardiográfiás változásokat, azonban a C3a önmagában nem jelzi előre a reverz remodeláció kialakulását. A C3a biomarker előre jelzi a CRT-n átesett

szívelégtelen betegek 5 éves mortalitását. A kezdeti magas C3a szint a mortalitás rizikót akár négyszeresére emeli NT-proBNP-től és egyéb tényezőktől függetlenül, és együtt jár a 6 hónapos klinikai válaszkészség hiányával.

5. Az NT-proBNP, RDW és NL-arány statisztikailag szignifikáns, független prediktornak bizonyult az 5-éves mortalitás előrejelzésben, még egymással való kombinációban is. A C3a elveszti a statisztikailag szignifikáns predikációs képességét, ha a modell NT-proBNP-n kívül tartalmazza az RDW-t, vagy az NL-arányt.

8. Összefoglalás

Vizsgálatunk központjában krónikus szívelégtelen betegek álltak, akik kardiális reszinkronizációs terápiában (CRT) részesültek. Feltételeztük, hogy CRT hatásra kedvező szisztémás biokémiai változások következnek be, melyek korrelálnak az echokardiográfiás változásokkal, ezért megvizsgáltuk, hogy a klinikai gyakorlatban használt rutin kardiovaszkuláris, renális, gyulladáso, hepatobiliáris és metabolikus laboratóriumi paramétereket vajon befolyásolja-e a CRT kezelés. Kutatócsoportunk ugyanakkor célul tűzte ki, hogy olyan hagyományos és új gyulladáso biomarkereket keressen krónikus szívelégtelenségben, melyek mérése egyszerű és többlet információt nyújtanak az N terminális B típusú nátriuretikus propeptidhez (NT-proBNP) képest, melyre „gold standard” biomarkerként tekintenek a szívelégtelenség rizikóbecslésében. Ezért megvizsgáltuk, hogy a komplement aktiváció mértékének, a fehérvérsejtek minőségi összetételének, illetve a vörösvértestek morfológiai eltérésének van-e jelentősége a szívelégtelenség CRT kezelése során.

Prospektív, obszervációs, egy centrumos vizsgálatunkban 141 CRT kezelésben részesült krónikus szívelégtelen beteget és 122 egészséges kontroll személyt vontunk be. A CRT beültetés előtt és azt követően 6 hónappal és 2 évvel rögzítettük a klinikai adatokat, fizikális vizsgálatot, laboratóriumi, echokardiográfiás és EKG méréseket és 5 éves utánkövetést végeztünk. Elsődleges végpontnak tekintettük a mortalitást. Másodlagos végpontként a 6 hónapos reverz remodellációt határoztuk meg, melyet a bal kamrai végszisztolés volumen legalább 15 %-os csökkenéseként definiáltunk. A statisztikai értékelés során túlélés analíziseket készítettünk, melyeket reklasszifikációs eljárásokkal validáltunk.

Megállapítottuk, hogy a CRT az egész szervezetet érintő, funkcionális javulásra utaló szisztémás biokémiai változásokat eredményez, melyek összefüggésben állnak az echokardiográfiás reverz remodellációval. Eredményeink alapján a CRT beültetés előtt mért emelkedett komplement C3a szint, neutrofil granulocita és limfocita arány, valamint vörösvértest átmérő eloszlás NT-proBNP-től és egyéb tényezőktől függetlenül előre jelzi a betegek mortalitását és a reverz remodelláció elmaradását.

9. Summary

In our research we focused on chronic heart failure patients, who underwent cardiac resynchronization therapy (CRT). We hypothesized that CRT is associated with systemic biochemical changes that might correlate with echocardiographic improvement, thus we investigated if CRT would influence the routinely-used cardiovascular, renal, inflammatory, hepatobiliar and metabolic biomarkers. We also aimed to investigate traditional and novel inflammatory markers, whose measurement is easy and provide additional risk information besides the gold standard N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP). We therefore explored the predictive role of the complement system's activation, the ratio of the subtypes of the white blood cells and the morphological differences of the red blood cells in CRT.

A cohort of 141 chronic heart failure patients undergoing CRT and 122 healthy controls were included in this prospective, single-center, observational study. Documentation of relevant medical history, physical examination, laboratory, echocardiographic and ECG measurements were performed before CRT implantation, 6 months and 2 years later. The patients were followed-up for 5 years. The mortality was considered as primary endpoint and the 6-month reverse remodelling (at least 15% decrease in the end-systolic volume) as secondary endpoint. Multivariable regression analyses were applied and reclassification improvement and integrated discrimination improvement were calculated.

We found that CRT influences the levels of routinely-used biomarkers suggesting improvements in multi organ functions associated with echocardiographic reverse remodelling. In patients with CRT the increased complement C3a levels, neutrophil granulocytes to the lymphocytes ratio and red blood cell distribution width at preimplantation increases the risk of mortality and the lack of reverse remodelling independently of the NT-proBNP levels or other factors.

10. Irodalomjegyzék

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 37: 2129-200.
2. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. (1993) The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*, 22: 6a-13a.
3. Zile MR, Brutsaert DL. (2002) New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*, 105: 1387-93.
4. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Roger VL, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J. (2010) Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 121: e46-e215.
5. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. (2002) Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 106: 3068-72.
6. Temesvári A, Keltai M, Szili-Török T. Szívelégtelenség. In: Czuriga I (szerk.), *Kardiológia*. Melania Kft, Budapest, 2007: 131-45.
7. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. (2001) Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*, 161: 996-1002.

8. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. (2000) Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 342: 1077-84.
9. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. (2006) Controversies in ventricular remodelling. *Lancet*, 367: 356-67.
10. Reiss K, Capasso JM, Huang HE, Meggs LG, Li P, Anversa P. (1993) ANG II receptors, c-myc, and c-jun in myocytes after myocardial infarction and ventricular failure. *Am J Physiol*, 264: H760-9.
11. Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. (1991) Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res*, 69: 1185-95.
12. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA, Quaini E, Di Loreto C, Beltrami CA, Krajewski S, Reed JC, Anversa P. (1997) Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med*, 336: 1131-41.
13. Sadoshima J, Izumo S. (1993) Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT1 receptor subtype. *Circ Res*, 73: 413-23.
14. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. (2014) The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci*, 71: 549-74.
15. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, Cohn JN. (1984) The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med*, 101: 370-7.
16. Cadnapaphornchai MA, Gurevich AK, Weinberger HD, Schrier RW. (2001) Pathophysiology of sodium and water retention in heart failure. *Cardiology*, 96: 122-31.
17. Horng H Chen WSC. (2016) Natriuretic peptide measurement in non-heart failure settings. UpToDate®, Graphic 99857 Version 2.0.
18. Walport MJ. (2001) Complement. First of two parts. *N Engl J Med*, 344: 1058-66.

19. Walport MJ. (2001) Complement. Second of two parts. *N Engl J Med*, 344: 1140-4.
20. Timmers L, Pasterkamp G, de Hoog VC, Arslan F, Appelman Y, de Kleijn DP. (2012) The innate immune response in reperfused myocardium. *Cardiovasc Res*, 94: 276-83.
21. Gombos T, Forhecz Z, Pozsonyi Z, Szeplaki G, Kunde J, Fust G, Janoskuti L, Karadi I, Prohaszka Z. (2012) Complement anaphylatoxin C3a as a novel independent prognostic marker in heart failure. *Clin Res Cardiol*, 101: 607-15.
22. Torre-Amione G. (2005) Immune activation in chronic heart failure. *Am J Cardiol*, 95: 3C-8C; discussion 38C-40C.
23. Gullestad L, Ueland T, Vinge LE, Finsen A, Yndestad A, Aukrust P. (2012) Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. *Cardiology*, 122: 23-35.
24. Yndestad A, Damas JK, Oie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. (2006) Systemic inflammation in heart failure--the whys and wherefores. *Heart Fail Rev*, 11: 83-92.
25. Cooper HA, Exner DV, Waclawiw MA, Domanski MJ. (1999) White blood cell count and mortality in patients with ischemic and nonischemic left ventricular systolic dysfunction (an analysis of the Studies Of Left Ventricular Dysfunction [SOLVD]). *Am J Cardiol*, 84: 252-7.
26. Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Thomson SP, Gibbons RJ. (1998) Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure. *Circulation*, 97: 19-22.
27. Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR, Weston SA, Roger VL. (2009) Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: a community-based study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2: 656-62.
28. Benites-Zapata VA, Hernandez AV, Nagarajan V, Cauthen CA, Starling RC, Tang WH. (2015) Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio in risk stratification of patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol*, 115: 57-61.

29. Danese E, Lippi G, Montagnana M. (2015) Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases. *J Thorac Dis*, 7: E402-11.
30. Malandrino N, Wu WC, Taveira TH, Whitlatch HB, Smith RJ. (2012) Association between red blood cell distribution width and macrovascular and microvascular complications in diabetes. *Diabetologia*, 55: 226-35.
31. Hu Z, Sun Y, Wang Q, Han Z, Huang Y, Liu X, Ding C, Hu C, Qin Q, Deng A. (2013) Red blood cell distribution width is a potential prognostic index for liver disease. *Clin Chem Lab Med*, 51: 1403-8.
32. Ujszaszi A, Molnar MZ, Czira ME, Novak M, Mucsi I. (2013) Renal function is independently associated with red cell distribution width in kidney transplant recipients: a potential new auxiliary parameter for the clinical evaluation of patients with chronic kidney disease. *Br J Haematol*, 161: 715-25.
33. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. (2010) Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 105: 312-7.
34. Ani C, Ovbiagele B. (2009) Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci*, 277: 103-8.
35. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB. (2007) Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol*, 50: 40-7.
36. Ahmadi-Abhari S, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. (2013) Seventeen year risk of all-cause and cause-specific mortality associated with C-reactive protein, fibrinogen and leukocyte count in men and women: the EPIC-Norfolk study. *Eur J Epidemiol*, 28: 541-50.
37. Waldum B, Westheim AS, Sandvik L, Flonaes B, Grundtvig M, Gullestad L, Hole T, Os I. (2010) Renal function in outpatients with chronic heart failure. *J Card Fail*, 16: 374-80.

38. Doehner W, Jankowska EA, Springer J, Lainscak M, Anker SD. (2015) Uric acid and xanthine oxidase in heart failure — Emerging data and therapeutic implications. *Int J Cardiol*, 213: 9-15.
39. Krack A, Sharma R, Figulla HR, Anker SD. (2005) The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J*, 26: 2368-74.
40. Mortuza R, Chakrabarti S. (2014) Glucose-induced cell signaling in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Heart Fail Rev*, 19: 75-86.
41. Horwich TB, Hamilton MA, Maclellan WR, Fonarow GC. (2002) Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail*, 8: 216-24.
42. Temesvári A, Keltai M, Szili-Török T. *Electrocardiographia*. In: Szili-Török T (szerk.), *Kardiológia*. Melania Kft., Budapest, 2007: 41-53.
43. Kumar V, Venkataraman R, Aljaroudi W, Osorio J, Heo J, Iskandrian AE, Hage FG. (2013) Implications of left bundle branch block in patient treatment. *Am J Cardiol*, 111: 291-300.
44. Francia P, Balla C, Paneni F, Volpe M. (2007) Left bundle-branch block-pathophysiology, prognosis, and clinical management. *Clin Cardiol*, 30: 110-5.
45. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. (1989) Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation*, 79: 845-53.
46. Sweeney MO, Prinzen FW. (2006) A new paradigm for physiologic ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*, 47: 282-8.
47. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, Guidelines ESCCfP, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, Kirchhof P, Blomstrom-

Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bansch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerstrand S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendera M, Van Gelder IC, Wilson CM. (2013) 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*, 34: 2281-329.

48. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, Lazarus A, Limousin M, Henao L, Mundler O, Daubert JC, Mugica J. (1994) Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 17: 1974-9.

49. Bakker PF, Meijburg HW, de Vries JW, Mower MM, Thomas AC, Hull ML, Robles De Medina EO, Bredee JJ. (2000) Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J Interv Card Electrophysiol*, 4: 395-404.

50. Abraham WT, Smith SA. (2013) Devices in the management of advanced, chronic heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 10: 98-110.

51. Szilagyi S, Merkely B, Roka A, Zima E, Fulop G, Kutlyifa V, Szucs G, Becker D, Apor A, Geller L. (2007) Stabilization of the coronary sinus electrode position with coronary stent implantation to prevent and treat dislocation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 18: 303-7.

52. Kutlyifa V, Merkely B, Szilagyi S, Zima E, Roka A, Kiraly A, Osztheimer I, Molnar L, Szeplaki G, Geller L. (2012) Usefulness of electroanatomical mapping during transseptal endocardial left ventricular lead implantation. *Europace*, 14: 599-604.

53. Cheng A, Helm RH, Abraham TP. (2009) Pathophysiological mechanisms underlying ventricular dyssynchrony. *Europace*, 11 Suppl 5: v10-4.

54. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. (2005) The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*, 352: 1539-49.

55. Ukkonen H, Beanlands RS, Burwash IG, de Kemp RA, Nahmias C, Fallen E, Hill MR, Tang AS. (2003) Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism. *Circulation*, 107: 28-31.
56. Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, Ritter P, Mabo P, Gras D, Pavin D, Lazarus A, Daubert JC. (1998) Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 32: 1825-31.
57. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Fisher WG, Ellestad M, Messenger J, Kruger K, Hilpisch KE, Hill MR. (2003) Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation*, 107: 1985-90.
58. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Yong PG. (2003) Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*, 42: 1454-9.
59. Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A, Sack S, Bakker P, Auricchio A, Pochet T, Salo R, Kramer A, Spinelli J. (2001) Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol*, 38: 1957-65.
60. Saxon LA, De Marco T, Schafer J, Chatterjee K, Kumar UN, Foster E. (2002) Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation*, 105: 1304-10.
61. Chakir K, Daya SK, Tunin RS, Helm RH, Byrne MJ, Dimaano VL, Lardo AC, Abraham TP, Tomaselli GF, Kass DA. (2008) Reversal of global apoptosis and regional stress kinase activation by cardiac resynchronization. *Circulation*, 117: 1369-77.
62. Fantoni C, Raffa S, Regoli F, Giraldi F, La Rovere MT, Prentice J, Pastori F, Fratini S, Salerno-Uriarte JA, Klein HU, Auricchio A. (2005) Cardiac resynchronization therapy improves heart rate profile and heart rate variability of patients with moderate to severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 46: 1875-82.

63. Aranda JM, Jr., Woo GW, Conti JB, Schofield RS, Conti CR, Hill JA. (2005) Use of cardiac resynchronization therapy to optimize beta-blocker therapy in patients with heart failure and prolonged QRS duration. *Am J Cardiol*, 95: 889-91.
64. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, Suever JD, Gerritse B, Merlino JD, Fyfe DA, Leon AR, Oshinski JN. (2010) Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation*, 121: 1985-91.
65. Aiba T, Tomaselli GF. (2010) Electrical remodeling in the failing heart. *Curr Opin Cardiol*, 25: 29-36.
66. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. (2009) Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*, 361: 1329-38.
67. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Torok T, Linde C. (2009) Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol*, 54: 1837-46.
68. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL. (2010) Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*, 363: 2385-95.
69. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. (2004) Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*, 350: 2140-50.
70. Arshad A, Moss AJ, Foster E, Padeletti L, Barsheshet A, Goldenberg I, Greenberg H, Hall WJ, McNitt S, Zareba W, Solomon S, Steinberg JS. (2011) Cardiac resynchronization therapy is more effective in women than in men: the MADIT-CRT

(Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) trial. *J Am Coll Cardiol*, 57: 813-20.

71. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Sherfese L, Wells GA, Tang AS. (2013) An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*, 34: 3547-56.

72. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC. (2011) Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 171: 1454-62.

73. Gorcsan J, 3rd, Yu CM, Sanderson JE. (2012) Ventricular resynchronization is the principle mechanism of benefit with cardiac resynchronization therapy. *Heart Fail Rev*, 17: 737-46.

74. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH, 2nd, Beau SL, Greenberg SM, Pires LA, Tchou PJ. (2007) Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med*, 357: 2461-71.

75. Muto C, Solimene F, Gallo P, Nastasi M, La Rosa C, Calvanese R, Iengo R, Canciello M, Sangiuolo R, Diemberger I, Ciardiello C, Tuccillo B. (2013) A randomized study of cardiac resynchronization therapy defibrillator versus dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator in ischemic cardiomyopathy with narrow QRS: the NARROW-CRT study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 6: 538-45.

76. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J, 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J. (2013) Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med*, 369: 1395-405.

77. Zareba W, Klein H, Cygankiewicz I, Hall WJ, McNitt S, Brown M, Cannom D, Daubert JP, Eldar M, Gold MR, Goldberger JJ, Goldenberg I, Lichstein E, Pitschner H, Rashtian M, Solomon S, Viskin S, Wang P, Moss AJ. (2011) Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy by QRS Morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*, 123: 1061-72.

78. Goldenberg I, Kutlyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes NA, 3rd, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeiffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. (2014) Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med*, 370: 1694-701.
79. Bogale N, Priori S, Gitt A, Alings M, Linde C, Dickstein K. (2011) The European cardiac resynchronization therapy survey: patient selection and implantation practice vary according to centre volume. *Europace*, 13: 1445-53.
80. Schuchert A, Muto C, Maounis T, Frank R, Boulogne E, Polauck A, Padeletti L. (2013) Lead complications, device infections, and clinical outcomes in the first year after implantation of cardiac resynchronization therapy-defibrillator and cardiac resynchronization therapy-pacemaker. *Europace*, 15: 71-6.
81. Kutlyifa V, Geller L, Bogyi P, Zima E, Aktas MK, Ozcan EE, Becker D, Nagy VK, Kosztin A, Szilagyi S, Merkely B. (2014) Effect of cardiac resynchronization therapy with implantable cardioverter defibrillator versus cardiac resynchronization therapy with pacemaker on mortality in heart failure patients: results of a high-volume, single-centre experience. *Eur J Heart Fail*, 16: 1323-30.
82. Witt CT, Kronborg MB, Nohr EA, Mortensen PT, Gerdes C, Jensen HK, Nielsen JC. (2016) Adding the implantable cardioverter-defibrillator to cardiac resynchronization therapy is associated with improved long-term survival in ischaemic, but not in non-ischaemic cardiomyopathy. *Europace*, 18: 413-9.
83. Morani G, Gasparini M, Zanon F, Casali E, Spotti A, Reggiani A, Bertaglia E, Solimene F, Molon G, Accogli M, Tommasi C, Paoletti Perini A, Ciardiello C, Padeletti L. (2013) Cardiac resynchronization therapy-defibrillator improves long-term survival compared with cardiac resynchronization therapy-pacemaker in patients with a class IA indication for cardiac resynchronization therapy: data from the Contak Italian Registry. *Europace*, 15: 1273-9.
84. Tomini F, Prinzen F, van Asselt AD. (2016) A review of economic evaluation models for cardiac resynchronization therapy with implantable cardioverter defibrillators in patients with heart failure. *Eur J Health Econ*, 17: 1159-72.

85. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A. (2002) Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*, 288: 3115-23.
86. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Bohm M, Frohlig G. (2006) Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol*, 47: 1927-37.
87. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, Shinn T, Sutton MS. (2013) Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med*, 368: 1585-93.
88. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, Omar R, Yip GW, Hussin A, Fang F, Lam KH, Chan HC, Fung JW. (2009) Biventricular pacing in patients with bradycardia and normal ejection fraction. *N Engl J Med*, 361: 2123-34.
89. Merkely B, Kosztin A, Roka A, Geller L, Zima E, Kovacs A, Boros AM, Klein H, Wranicz JK, Hindricks G, Clemens M, Duray GZ, Moss AJ, Goldenberg I, Kutiyafa V. (2017) Rationale and design of the BUDAPEST-CRT Upgrade Study: a prospective, randomized, multicentre clinical trial. *Europace*, In Press.
90. Zachariah D, Olechowski B, Kalra PR. (2013) Clinical utility of biomarkers in chronic kidney disease and chronic heart failure. *J Ren Care*, 39: 128-39.
91. Ahmad T, Fiuzat M, Felker GM, O'Connor C. (2012) Novel biomarkers in chronic heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 9: 347-59.
92. Schmitter D, Cotter G, Voors AA. (2014) Clinical use of novel biomarkers in heart failure: towards personalized medicine. *Heart Fail Rev*, 19: 369-81.
93. Chowdhury P, Kehl D, Choudhary R, Maisel A. (2013) The use of biomarkers in the patient with heart failure. *Curr Cardiol Rep*, 15: 372.
94. Arrigo M, Truong QA, Szymonifka J, Rivas-Lasarte M, Tolppanen H, Sadoune M, Gayat E, Cohen-Solal A, Ruschitzka F, Januzzi JL, Jr., Singh JP, Mebazaa

A. (2017) Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide to predict clinical course in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Europace*, In Press.

95. Hung C-L, Hung T-C, Lai Y-H, Lu C-S, Wu Y-J, Yeh H-I. (2013) Beyond malignancy: the role of carbohydrate antigen 125 in heart failure. *Biomark Res*, 1: 25.

96. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, Krumholz HM. (2006) Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 47: 1987-96.

97. Silverberg D. (2003) Outcomes of anaemia management in renal insufficiency and cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant*, 18 Suppl 2: ii7-12.

98. Michelucci A, D'Elios MM, Sticchi E, Pieragnoli P, Ricciardi G, Fatini C, Benagiano M, Niccolai E, Grassi A, Attana P, Nesti M, Grifoni G, Padeletti L, Abbate R, Prisco D. (2016) Autoantibodies against beta1-Adrenergic Receptors: Response to Cardiac Resynchronization Therapy and Renal Function. *Pacing Clin Electrophysiol*, 39: 65-72.

99. Richter B, Koller L, Hohensinner PJ, Zorn G, Brekalo M, Berger R, Mortl D, Maurer G, Pacher R, Huber K, Wojta J, Hulsmann M, Niessner A. (2013) A multi-biomarker risk score improves prediction of long-term mortality in patients with advanced heart failure. *Int J Cardiol*, 168: 1251-7.

100. Liu H, Guo X, Yao K, Wang C, Chen G, Gao W, Yuan J, Yu W, Ge J. (2015) Pentraxin-3 Predicts Long-Term Cardiac Events in Patients with Chronic Heart Failure. *Biomed Res Int*, 2015: 817615.

101. Foley PW, Stegemann B, Ng K, Ramachandran S, Proudler A, Frenneaux MP, Ng LL, Leyva F. (2009) Growth differentiation factor-15 predicts mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*, 30: 2749-57.

102. Choudhary R, Iqbal N, Khusro F, Higginbotham E, Green E, Maisel A. (2013) Heart failure biomarkers. *J Cardiovasc Transl Res*, 6: 471-84.

103. Agacdiken A, Celikyurt U, Sahin T, Karauzum K, Vural A, Ural D. (2013) Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts response to cardiac resynchronization therapy. *Med Sci Monit*, 19: 373-7.

104. Rickard J, Kumbhani DJ, Gorodeski EZ, Martin DO, Grimm RA, Tchou P, Lindsay BD, Tang WH, Wilkoff BL. (2012) Elevated red cell distribution width is associated with impaired reverse ventricular remodeling and increased mortality in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Congest Heart Fail*, 18: 79-84.
105. Celikyurt U, Agacdiken A, Sahin T, Kozdag G, Vural A, Ural D. (2012) Association between red blood cell distribution width and response to cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol*, 35: 215-8.
106. Topaz G, Haim M, Kusniec J, Kazum S, Goldenberg G, Golovchiner G, Kornowski R, Strasberg B, Eisen A. (2015) Association between Red Cell Distribution Width and Mortality after Cardiac Resynchronization Therapy. *Isr Med Assoc J*, 17: 505-9.
107. Tang WH, Shrestha K, Troughton RW, Borowski AG, Klein AL. (2011) Integrating plasma high-sensitivity C-reactive protein and myeloperoxidase for risk prediction in chronic systolic heart failure. *Congest Heart Fail*, 17: 105-9.
108. Jenei ZM, Gombos T, Föhréc Z, Pozsonyi Z, Karádi I, Jánoskúti L, Prohászka Z. (2013) Elevated extracellular HSP70 (HSPA1A) level as an independent prognostic marker of mortality in patients with heart failure. *Cell Stress Chaperones*, 18: 809-13.
109. Fournier P, Fourcade J, Roncalli J, Salvayre R, Galinier M, Causse E. (2015) Homocysteine in Chronic Heart Failure. *Clin Lab*, 61: 1137-45.
110. Mair J. (1997) Progress in myocardial damage detection: new biochemical markers for clinicians. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 34: 1-66.
111. Sugiura T, Takase H, Toriyama T, Goto T, Ueda R, Dohi Y. (2005) Circulating levels of myocardial proteins predict future deterioration of congestive heart failure. *J Card Fail*, 11: 504-9.
112. Piek A, de Boer RA, Silljé HHW. (2016) The fibrosis-cell death axis in heart failure. *Heart Fail Rev*, 21: 199-211.
113. Lopez-Andres N, Rossignol P, Iraqui W, Fay R, Nuee J, Ghio S, Cleland JG, Zannad F, Lacolley P. (2012) Association of galectin-3 and fibrosis markers with

long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail*, 14: 74-81.

114. Skali H, Gerwien R, Meyer TE, Snider JV, Solomon SD, Stolen CM. (2016) Soluble ST2 and Risk of Arrhythmias, Heart Failure, or Death in Patients with Mildly Symptomatic Heart Failure: Results from MADIT-CRT. *J Cardiovasc Transl Res*, 9: 421-8.

115. Trucco E, Tolosana JM, Castel MÁ, Batlle M, Borràs R, Sitges M, Guash E, Matas M, Arbelo E, Berruezo A, Brugada J, Mont L. (2016) Plasma tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 a predictor of long-term mortality in patients treated with cardiac resynchronization therapy. *EP Europace*, 18: 232-7.

116. Melman YF, Shah R, Das S. (2014) MicroRNAs in heart failure: is the picture becoming less miRky? *Circ Heart Fail*, 7: 203-14.

117. Goldberg LR, Jessup M. (2007) A time to be born and a time to die. *Circulation*, 116: 360-2.

118. Felker GM, Ahmad T, Anstrom KJ, Adams KF, Cooper LS, Ezekowitz JA, Fiuzat M, Houston-Miller N, Januzzi JL, Leifer ES, Mark DB, Desvigne-Nickens P, Paynter G, Pina IL, Whellan DJ, O'Connor CM. (2014) Rationale and design of the GUIDE-IT study: Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure. *JACC Heart Fail*, 2: 457-65.

119. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. (2003) Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA*, 290: 2581-7.

120. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. (1997) Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*, 95: 2660-7.

121. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, Anand I, Maggioni A, Burton P, Sullivan MD, Pitt B, Poole-Wilson PA, Mann DL,

Packer M. (2006) The Seattle Heart Failure Model: Prediction of Survival in Heart Failure. *Circulation*, 113: 1424-33.

122. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, Davos CH, Ciccoira M, Shamim W, Kemp M, Segal R, Osterziel KJ, Leyva F, Hetzer R, Ponikowski P, Coats AJS. (2003) Uric Acid and Survival in Chronic Heart Failure: Validation and Application in Metabolic, Functional, and Hemodynamic Staging. *Circulation*, 107: 1991-7.

123. Manzano L, Babalis D, Roughton M, Shibata M, Anker SD, Ghio S, van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Coats AJ, Poole-Wilson PPA, Flather MD, on behalf of the SI. (2011) Predictors of clinical outcomes in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 13: 528-36.

124. Clemens M, Szegedi Z, Kardos L, Nagy-Balo E, Sandorfi G, Edes I, Csanadi Z. (2012) The Seattle Heart Failure Model predicts survival in patients with cardiac resynchronization therapy: a validation study. *J Card Fail*, 18: 682-7.

125. McLellan J, Heneghan CJ, Perera R, Clements AM, Glasziou PP, Kearley KE, Pidduck N, Roberts NW, Tyndel S, Wright FL, Bankhead C. (2016) B-type natriuretic peptide-guided treatment for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*, 12: Cd008966.

126. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, Go AS, Harrell FE, Jr., Hong Y, Howard BV, Howard VJ, Hsue PY, Kramer CM, McConnell JP, Normand SL, O'Donnell CJ, Smith SC, Jr., Wilson PW. (2009) Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 119: 2408-16.

127. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. (2008) Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*, 27: 157-72; discussion 207-12.

128. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Steyerberg EW. (2011) Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med*, 30: 11-21.

129. Steyerberg EW, Harrell FE, Jr., Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD. (2001) Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*, 54: 774-81.

130. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, Pencina MJ, Kattan MW. (2010) Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*, 21: 128-38.

131. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL. (2006) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol*, 48: e247-346.

132. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ, Guidelines ESCCfP. (2010) 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 31: 2677-87.

133. Sebag FA, Martins RP, Defaye P, Hidden-Lucet F, Mabo P, Daubert JC, Leclercq C. (2012) Reverse electrical remodeling by cardiac resynchronization therapy: prevalence and clinical impact. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 23: 1219-27.

134. Boros AM, Perge P, Nagy KV, Apor A, Bagyura Z, Zima E, Molnar L, Tahin T, Becker D, Geller L, Merkely B, Szeplaki G. (2017) Routine laboratory parameters in cardiac resynchronization therapy. *Interv Med Appl Sci*, 9: 1-8.
135. Boros AM, Szeplaki G, Perge P, Jenei Z, Bagyura Z, Zima E, Molnar L, Apor A, Becker D, Geller L, Prohaszka Z, Merkely B. (2015) The ratio of the neutrophil leucocytes to the lymphocytes predicts the outcome after cardiac resynchronization therapy. *Europace*, 18: 747-54.
136. Boros AM, Perge P, Jenei Z, Karady J, Zima E, Molnar L, Becker D, Geller L, Prohaszka Z, Merkely B, Szeplaki G. (2016) Measurement of the Red Blood Cell Distribution Width Improves the Risk Prediction in Cardiac Resynchronization Therapy. *Dis Markers*, 7304538: 13.
137. Szeplaki G, Boros AM, Szilagyi S, Osztheimer I, Jenei Z, Kosztin A, Nagy KV, Karady J, Molnar L, Tahin T, Zima E, Geller L, Prohaszka Z, Merkely B. (2016) Complement C3a predicts outcome in cardiac resynchronization therapy of heart failure. *Inflamm Res*, 65: 933-40.
138. Bagyura Z, Kiss L, Edes E, Lux A, Polgar L, Soos P, Szenczi O, Szelid Z, Vadas R, Jozan P, Bagdy G, Merkely B. (2014) [Cardiovascular screening programme in the Central Hungarian region. The Budakalasz Study]. *Orv Hetil*, 155: 1344-52.
139. Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB. (1996) Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*, 15: 361-87.
140. Rosca MG, Hoppel CL. (2013) Mitochondrial dysfunction in heart failure. *Heart Fail Rev*, 18: 607-22.
141. Nascimben L, Ingwall JS, Pauletto P, Friedrich J, Gwathmey JK, Saks V, Pessina AC, Allen PD. (1996) Creatine Kinase System in Failing and Nonfailing Human Myocardium. *Circulation*, 94: 1894-901.
142. van der Heijden AC, Hoke U, Thijssen J, Willem Borleffs CJ, Wolterbeek R, Schalijs MJ, van Erven L. (2016) Long-Term Echocardiographic Outcome in Super-

Responders to Cardiac Resynchronization Therapy and the Association With Mortality and Defibrillator Therapy. *Am J Cardiol*, 118: 1217-24.

143. Kyriacou A, Pabari PA, Mayet J, Peters NS, Davies DW, Lim PB, Lefroy D, Hughes AD, Kanagaratnam P, Francis DP, Z IW. (2014) Cardiac resynchronization therapy and AV optimization increase myocardial oxygen consumption, but increase cardiac function more than proportionally(). *Int J Cardiol*, 171: 144-52.

144. Yu CM, Abraham WT, Bax J, Chung E, Fedewa M, Ghio S, Leclercq C, Leon AR, Merlino J, Nihoyannopoulos P, Notabartolo D, Sun JP, Tavazzi L, Investigators P. (2005) Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT)--study design. *Am Heart J*, 149: 600-5.

145. Raab S, Oertel F, Weimann T, Danov V, Beyer M. (2006) Brain natriuretic peptide--a reliable parameter for the effectiveness of cardiac resynchronization therapy after coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 5: 439-43.

146. Xu YZ, Chen CF, Chen B, Gao XF, Hua W, Cha YM, Dzeja PP. (2016) The Modulating Effects of Cardiac Resynchronization Therapy on Myocardial Metabolism in Heart Failure. *Pacing Clin Electrophysiol*, 39: 1404-9.

147. Wang SB, Foster DB, Rucker J, O'Rourke B, Kass DA, Van Eyk JE. (2011) Redox Regulation of Mitochondrial ATP synthase: Implications for Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Res*, 109: 750-7.

148. Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Abraham WT, Sutton MG, Heublein DM, Kruger KM, Hill MR, McCullough PA, Burnett JC, Jr. (2008) Cardiac resynchronization therapy improves renal function in human heart failure with reduced glomerular filtration rate. *J Card Fail*, 14: 539-46.

149. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, Barsheshet A, Gray D, Andrews ML, Brown MW, Zareba W, Sze E, Solomon SD, Pfeffer MA. (2010) Relation between renal function and response to cardiac resynchronization therapy in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial--Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Heart Rhythm*, 7: 1777-82.

150. Rinkuniene D, Bucyte S, Ceseviciute K, Abramavicius S, Baronaite-Dudoniene K, Laukaitiene J, Kazakevicius T, Zabiela V, Sileikis V, Puodziukynas A, Jurkevicius R. (2014) Predictors of positive response to cardiac resynchronization therapy. *BMC Cardiovasc Disord*, 14: 55.
151. Uchikawa T, Shimano M, Inden Y, Murohara T. (2014) Serum albumin levels predict clinical outcomes in chronic kidney disease (CKD) patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Intern Med*, 53: 555-61.
152. Theodorakis GN, Flevari P, Kroupis C, Adamopoulos S, Livanis EG, Kostopoulou A, Kolokathis F, Paraskevaidis IA, Leftheriotis D, Kremastinos DT. (2006) Antiinflammatory effects of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*, 29: 255-61.
153. Lappegard KT, Bjornstad H. (2006) Anti-inflammatory effect of cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 29: 753-8.
154. Nemutlu E, Zhang S, Xu YZ, Terzic A, Zhong L, Dzeja PD, Cha YM. (2015) Cardiac resynchronization therapy induces adaptive metabolic transitions in the metabolomic profile of heart failure. *J Card Fail*, 21: 460-9.
155. Kamioka M, Suzuki H, Yamada S, Kamiyama Y, Saitoh S, Takeishi Y. (2012) High sensitivity C-reactive protein predicts nonresponders and cardiac deaths in severe heart failure patients after CRT implantation. *Int Heart J*, 53: 306-12.
156. Poelzl G, Eberl C, Achrainger H, Doerler J, Pachinger O, Frick M, Ulmer H. (2009) Prevalence and Prognostic Significance of Elevated γ -Glutamyltransferase in Chronic Heart Failure CLINICAL PERSPECTIVE. *Circ Heart Fail*, 2: 294-302.
157. Kozdag G, Ertas G, Emre E, Akay Y, Celikyurt U, Sahin T, Gorur G, Karauzum K, Yilmaz I, Ural D, Sarsekeyeva M. (2013) Low Serum Triglyceride Levels as Predictors of Cardiac Death in Heart Failure Patients. *Tex Heart Inst J*, 40: 521-8.
158. Lygate CA, Medway DJ, Ostrowski PJ, Aksentijevic D, Sebag-Montefiore L, Hunyor I, Zervou S, Schneider JE, Neubauer S. (2012) Chronic creatine kinase deficiency eventually leads to congestive heart failure, but severity is dependent on genetic background, gender and age. *Basic Res Cardiol*, 107: 276.

159. Epelman S, Mann DL. (2012) Communication in the heart: the role of the innate immune system in coordinating cellular responses to ischemic injury. *J Cardiovasc Transl Res*, 5: 827-36.
160. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmsen L. (1990) Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation*, 82: 1730-6.
161. Thomson SP, McMahon LJ, Nugent CA. (1980) Endogenous cortisol: a regulator of the number of lymphocytes in peripheral blood. *Clin Immunol Immunopathol*, 17: 506-14.
162. Mooren FC, Bloming D, Lechtermann A, Lerch MM, Volker K. (2002) Lymphocyte apoptosis after exhaustive and moderate exercise. *J Appl Physiol* (1985), 93: 147-53.
163. De Vito P. (2014) Atrial natriuretic peptide: An old hormone or a new cytokine? *Peptides*, 58c: 108-16.
164. Kawakami R, Saito Y, Kishimoto I, Harada M, Kuwahara K, Takahashi N, Nakagawa Y, Nakanishi M, Tanimoto K, Usami S, Yasuno S, Kinoshita H, Chusho H, Tamura N, Ogawa Y, Nakao K. (2004) Overexpression of brain natriuretic peptide facilitates neutrophil infiltration and cardiac matrix metalloproteinase-9 expression after acute myocardial infarction. *Circulation*, 110: 3306-12.
165. Suwa T, Hogg JC, English D, Van Eeden SF. (2000) Interleukin-6 induces demargination of intravascular neutrophils and shortens their transit in marrow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 279: H2954-60.
166. Tracchi I, Ghigliotti G, Mura M, Garibaldi S, Spallarossa P, Barisione C, Boasi V, Brunelli M, Corsiglia L, Barsotti A, Brunelli C. (2009) Increased neutrophil lifespan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*, 11: 378-85.
167. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, Meghani M, Akhtar M, Costantino T. (2013) Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 11: 55-9.

168. Al-Najjar Y, Goode KM, Zhang J, Cleland JG, Clark AL. (2009) Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. *Eur J Heart Fail*, 11: 1155-62.
169. Forhecz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohaszka Z, Janoskuti L. (2009) Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*, 158: 659-66.
170. Dunser MW, Hasibeder WR. (2009) Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. *J Intensive Care Med*, 24: 293-316.
171. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, Caro C, Manzano-Fernandez S, Sanchez-Mas J, Garrido IP, Valdes M. (2009) Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail*, 11: 840-6.
172. Tseliou E, Terrovitis JV, Kaldara EE, Ntalianis AS, Repasos E, Katsaros L, Margari ZJ, Matsouka C, Toumanidis S, Nanas SN, Nanas JN. (2014) Red blood cell distribution width is a significant prognostic marker in advanced heart failure, independent of hemoglobin levels. *Hellenic J Cardiol*, 55: 457-61.
173. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Manzano-Fernández S, Fernández A, Garrido IP, Pastor-Perez F, Lax A, Valdes M, Januzzi JL. (2012) Red blood cell distribution width predicts new-onset anemia in heart failure patients. *Int J Cardiol*, 160: 196-200.
174. Huang YL, Hu ZD, Liu SJ, Sun Y, Qin Q, Qin BD, Zhang WW, Zhang JR, Zhong RQ, Deng AM. (2014) Prognostic value of red blood cell distribution width for patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One*, 9: e104861.
175. Shemin D, Rittenberg D. (1946) The life span of the human red blood cell. *J Biol Chem*, 166: 627-36.

176. Kroll MH, Twomey PJ, Srisawasdi P. (2007) Using the single-compartment ratio model to calculate half-life, NT-proBNP as an example. *Clin Chim Acta*, 380: 197-202.
177. Oliveira GH, Brann CN, Becker K, Thohan V, Koerner MM, Loebe M, Noon GP, Torre-Amione G. (2006) Dynamic expression of the membrane attack complex (MAC) of the complement system in failing human myocardium. *Am J Cardiol*, 97: 1626-9.
178. Clark DJ, Cleman MW, Pfau SE, Rollins SA, Ramahi TM, Mayer C, Caulin-Glaser T, Daher E, Kosiborod M, Bell L, Setaro JF. (2001) Serum complement activation in congestive heart failure. *Am Heart J*, 141: 684-90.
179. Frey A, Ertl G, Angermann CE, Hofmann U, Stork S, Frantz S. (2013) Complement C3c as a biomarker in heart failure. *Mediators Inflamm*, 2013: 716902.
180. Zimmermann O, Kochs M, Zwaka TP, Bienek-Ziolkowski M, Hoher M, Hombach V, Torzewski J. (2007) Prognostic role of myocardial tumor necrosis factor-alpha and terminal complement complex expression in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*, 9: 51-4.
181. Zwaka TP, Manolov D, Ozdemir C, Marx N, Kaya Z, Kochs M, Hoher M, Hombach V, Torzewski J. (2002) Complement and dilated cardiomyopathy: a role of sublytic terminal complement complex-induced tumor necrosis factor-alpha synthesis in cardiac myocytes. *Am J Pathol*, 161: 449-57.
182. Lappegard KT, Garred P, Jonasson L, Espevik T, Aukrust P, Yndestad A, Mollnes TE, Hovland A. (2014) A vital role for complement in heart disease. *Mol Immunol*, 61: 126-34.
183. Pilch KS, Spaeth P, Nobuhiro Y, Wakerley BR. (2017) Therapeutic complement inhibition: a promising approach for treatment of neuroimmunological diseases. *Expert Rev Neurother*, 6: 579-91.

11. Saját publikációk jegyzéke

11.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Boros AM, Perge P, Nagy KV, Apor A, Bagyura Z, Zima E, Molnar L, Tahin T, Becker D, Geller L, Merkely B, Szeplaki G. (2017) Routine laboratory parameters in cardiac resynchronization therapy. *Interv Med Appl Sci*, 9: 1-8.

Boros AM, Szeplaki G, Perge P, Jenei Z, Bagyura Z, Zima E, Molnar L, Apor A, Becker D, Geller L, Prohaszka Z, Merkely B. (2015) The ratio of the neutrophil leucocytes to the lymphocytes predicts the outcome after cardiac resynchronization therapy. *Europace*, 18: 747-54. Impakt faktor: 4,521.

Boros AM, Perge P, Jenei Z, Karady J, Zima E, Molnar L, Becker D, Geller L, Prohaszka Z, Merkely B, Szeplaki G. (2016) Measurement of the Red Blood Cell Distribution Width Improves the Risk Prediction in Cardiac Resynchronization Therapy. *Dis Markers*, 7304538: 13. Impakt faktor: 2,348.

Szeplaki G, Boros AM, Szilagyi S, Osztheimer I, Jenei Z, Kosztin A, Nagy KV, Karady J, Molnar L, Tahin T, Zima E, Geller L, Prohaszka Z, Merkely B. (2016) Complement C3a predicts outcome in cardiac resynchronization therapy of heart failure. *Inflamm Res*, 65: 933-40. Impakt faktor: 2,659.

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények összesített impakt faktora: 9,528.

11.2. A disszertációtól független közlemények

Nagy VK, Szeplaki G, Apor A, Kutyifa V, Kovacs A, Kosztin A, Becker D, Boros AM, Geller L, Merkely B. (2015) Role of Right Ventricular Global Longitudinal Strain in Predicting Early and Long-Term Mortality in Cardiac Resynchronization Therapy Patients. *PLoS One*, 10: e0143907. Impakt faktor: 3,057.

Merkely B, Kosztin A, Roka A, Geller L, Zima E, Kovacs A, Boros AM, Klein H, Wranicz JK, Hindricks G, Clemens M, Duray GZ, Moss AJ, Goldenberg I, Kutyifa V. (2017) Rationale and design of the BUDAPEST-CRT Upgrade Study: a prospective, randomized, multicentre clinical trial. *Europace*, In Press. Impakt faktor: 4,521.

A disszertációtól független közlemények összesített impakt faktora: 7,578.

12. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretném köszönetemet kifejezni témavezetőmnek, Dr. Széplaki Gábor adjunktus úrnak, valamint Dr. Merkely Béla professzor úrnak, hogy munkámat irányították és maximálisan segítették. Hálával tartozom mindkettőjüknek, amiért megszerettették velem a kutatói munkát, és általuk megismerhettem annak kreatív és izgalmas oldalát. Köszönöm PhD hallgató társam, Dr. Perge Péter barátságát és a munkámhoz nyújtott rengeteg segítségét.

Hálás vagyok a Szívelégtelenség Kutatócsoport minden munkatársának, kiemelten Dr. Nagy Klaudia Vivennek, Dr. Kovács Attilának, Dr. Kosztin Annamáriának, Dr. Szegedi Nándornak, Dr. Heltai Krisztinának, Dr. Apor Astridnak, Dr. Zima Endrének, Dr. Molnár Leventének, Dr. Osztheimer Istvánnak, Dr. Szilágyi Szabolcsnak, Dr. Tahin Tamásnak, Dr. Becker Dávidnak, Prof. Dr. Gellér Lászlónak, hogy a klinikai oldalról megteremtették munkám feltételeit. Köszönöm a Semmelwei Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika Központi Laboratórium és a III. sz. Belgyógyászati Klinika Kutató Laboratórium minden munkatársának a laboratóriumi mérésekben nyújtott felbecsülhetetlen segítségét.

Nagyon köszönöm Dr. Jenei Zsigmondnak és Prof. Dr. Prohászka Zoltánnak a statisztikai számításokban nyújtott segítségét. Köszönöm a Szívelégtelenség Kutatócsoport TDK hallgatóinak, különösen Dr. Schlögl Simonnak és Dr. Parázs Nórának, valamint Dr. Karády Júliának, Dr. Herczeg Szilviának és Juhász Dávidnak a Kutatócsoport munkájában való aktív közreműködésüket, és az adatgyűjtésekben történő nélkülözhetetlen segítségüket. Köszönöm Dr. Radovits Tamásnak, hogy építő kritikákat adott a kutatásainkról. Őszinte hálával gondolok Dr. Kékesi Violetta docens asszonyra, aki hasznos ötletekkel, folyamatos támogatással kísérte doktori tanulmányaimat.

Szeretnék köszönetet mondani a vizsgálatokban résztvevő minden betegnek, és a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika minden munkatársának. Végezetül szeretném hálásan megköszönni családomnak és barátaimnak a sok szeretetet, türelmet, a támogatást és biztatást. Kiemelten köszönöm édesapámnak a közlemények lektorálásában nyújtott segítségét és barátnőmnek, hogy mindvégig mellettem állt és támogatott.