

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**SÜRGŐSSÉGI ELLÁTÁST IGÉNYLŐ SZÍVRITMUSZAVAROK
ELEKTROKARDIOGRÁFIÁS ELŐREJELZÉSE ÉS A VEGETATÍV
IDEGRENDSZER ARITMOGENEZISBEN BETÖLTÖTT SZEREPÉNEK
VIZSGÁLATA NAGY KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATÚ
BETEGCSOPORTOKBAN**

DR. SZABÓ ZOLTÁN



DEBRECENI EGYETEM ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

SÜRGŐSSÉGI ORVOSTAN TANSZÉK

DEBRECEN, 2019

TARTALOMJEGYZÉK

1. PITVARFIBRILLÁCIÓ	6
1.1. <i>A pitvarfibrilláció epidemiológiája és klinikai következményei</i>	6
1.2. <i>P hullám időtartam és P hullám diszperzió</i>	8
1.3. <i>A hirtelen szívhalál epidemiológiája és pathomechanizmusa</i>	10
1.4. <i>QT intervallum és QT diszperzió</i>	10
1.5. <i>A T hullám csúcs-vég távolság (Tpe) és az aritmogenitási index (AIX)</i>	12
2. VESEBETEGSÉG ÉS ARITMOGENEZIS	12
2.1. <i>Vesebetegség és pitvarfibrilláció.....</i>	12
2.2. <i>Vesebetegség és hirtelen szívhalál</i>	13
2.3. <i>Hemodialízis és hemodiafiltráció.....</i>	14
3. A PSEUDOPHEOCHROMOCYTOMA PATHOMECHANIZMUSA ÉS KLINIKUMA.....	15
4. A TÉMAVÁLASZTÁS INDOKLÁSA.....	16
5. TUDOMÁNYOS CÉLKITŰZÉSEK.....	16
5.1. <i>A pitvari elektromos aktivitást jellemző elektrokardiográfiai markerek vizsgálata hemodialízis és hemodiafiltráció során</i>	16
5.2. <i>Kamrai repolarizációs elektrokardiográfiai markerek tanulmányozása hemodialízis és hemodiafiltráció során</i>	17
5.3. <i>Echokardiográfias markerek elemzése hemodialízis és hemodiafiltráció során.....</i>	18
5.4. <i>Az anxiolitikum-megvonás kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett hatásának vizsgálata egy eset tanulságainak elemzése kapcsán</i>	19
6. KLINIKAI VIZSGÁLATAINK BEMUTATÁSA.....	20
6.1. <i>P hullám időtartam és P diszperzió vizsgálata hemodialízis és hemodiafiltráció során.....</i>	20
6.1.1. <i>Betegek és vizsgálati módszerek</i>	20
6.1.2. <i>Hemodialízis és hemodiafiltráció kivitelezése</i>	21
6.1.3. <i>12-elvezetéses elektrokardiográfia és vesepótló kezelés</i>	22

6.1.4.	Vesebetegeink Holter-elektrokardiográfiás vizsgálata...	22
6.1.5.	Laboratóriumi vizsgálatok vesepótló kezelés során	23
6.1.6.	Echokardiográfiás vizsgálatok vesebetegekben	23
6.1.7.	Statisztikai elemzés	24
6.1.8.	Vesebetegeink laboratóriumi paraméterei	25
6.1.9.	A testtömeg és a volumenstátusz változása vesepótló terápia során	25
6.1.10.	A szívfrekvencia és a vérnyomás változása a vesepótló kezelések során	26
6.1.11.	Echokardiográfia során nyert vizsgálati eredményeink.	27
6.1.12.	P-hullám időtartam és P diszperzió változása HD és HDF során	27
6.1.13.	A pitvari elektrokardiográfiás markerek és laboratóriumi paraméterek összefüggései	28
6.1.14.	Pitvari elektrokardiográfiás markerek és echokardiográfiás paraméterek összefüggései	29
6.1.15.	Vesebetegeink pitvari aritmiákra vonatkozó Holter EKG eredményei	29
7.	A QT INTERVALLUM, QT DISZPERZIÓ, ILLETVE A T CSÚCS- VÉG (T_{pe}) TÁVOLSÁG ÉS ARITMOGENITÁSI INDEX (T_{pe}/QT) VIZSGÁLATA HEMODIALÍZIS ÉS HEMODIAFILTRÁCIÓ SORÁN.....	30
7.1.	<i>Betegek és módszerek</i>	<i>30</i>
7.2.	<i>QT intervallum és diszperzió elektrokardiográfiás meghatározása</i>	<i>30</i>
7.3.	<i>A T csúcs-vég távolság és aritmogenitási index meghatározása</i>	<i>31</i>
7.4.	<i>Kiegészítő laborvizsgálatok</i>	<i>32</i>
7.5.	<i>A QT intervallum és QT diszperzió változása az eltérő vesepótló kezelések során</i>	<i>32</i>
7.6.	<i>Laboratóriumi paraméterek és kamrai repolarizációs markerek összefüggései.....</i>	<i>33</i>
7.7.	<i>Kamrai aritmiákra vonatkozó Holter EKG eredményeink.....</i>	<i>34</i>
7.8.	<i>Bal kamrai tömegindex és QT paraméterek összefüggései.</i>	<i>35</i>
7.9.	<i>T csúcs-vég távolság (T_{pe}) és aritmogenitási index változása hemodialízis és hemodiafiltráció során.....</i>	<i>35</i>
7.10.	<i>A T csúcs-vég távolság és az aritmogenitási index korrelációja egyes klinikai paraméterekkel</i>	<i>35</i>
8.	AZ ANXIOLÍTIKUM ELVONÁS KLINIKAI KÖVETKEZMÉNYEI	36

8.1. Esetismertetés	36
8.2. A pseudopheochromocytoma és a neurogén kolecisztokinin kapcsolata	39
9. MEGBESZÉLÉS.....	41
9.1. Pitvari elektrokardiográfiás markerek vizsgálata hemodialízis és hemodiafiltráció során.....	41
9.2. Kamrai repolarizációs elektrokardiográfiás markerek változása hemodialízis és hemodiafiltráció során.....	43
9.3. Az echokardiográfia során nyert további eredmények értelmezése	46
9.4. Az anxiolitikum elvonás vegetatív idegrendszer működésére gyakorolt hatása.....	47
10. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK.....	50
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	53
12. KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE.....	56
13. SZCIENTOMETRIAI ADATOK	68

BEVEZETÉS

Korunk orvosdiagnosztikai lehetőségeinek folyamatos bővülése, a prevenciós és terápiás képesség javulása eredményeként a várható élettartam világszerte növekvő tendenciát mutat. A korosodó populációt a strukturális szívbetegségek fokozott incidenciája jellemzi, mely a pitvari-, és a kamrai szívritmuszavarok kialakulásának egyaránt kedvez. Az egyre gyakrabban megjelenő aritmiák a betegekre és az egészségügyi ellátórendszerre, kiemelten az elsődleges ellátásért felelős sürgősségi orvosszakmára jelentős terhet rónak. A ritmuszavarok incidenciájának növekedésével a diagnosztikus és terápiás protokollok fejlesztése mellett a megelőzésre külön hangsúlyt kell fektetni. Az aritmiák kialakulásának megelőzését célzó megelőző szemléletű orvosi tevékenység, a fokozott kardiovaszkuláris és ritmuszavar kockázattal bíró betegek időben történő felismerése és megelőző kezelése ugyanis a napjainkban észlelt szívritmuszavarokkal összefüggő kedvezőtlen morbiditási és mortalitási tendenciák vonatkozásában a jövőben jelentős változást hozhat.

Az utóbbi évtizedek során olyan elektrokardiográfiás vizsgálómódszerek jelentek meg, melyekkel a betegek pitvari- és kamrai szívritmuszavarokra való hajlamának becslése megvalósulhat, s egyben e diagnosztikus módszer lehetővé teszi a fokozott aritmia kockázatú betegek időben történő felismerését és preventív kezelését. Munkacsoportunk évtizedek óta keresi a pitvari és kamrai aritmiák elektrokardiográfiás módszerekkel történő előrejelzésének lehetőségeit, s az egyes ritmuszavarok kiváltásában szerepet játszó lehetséges mechanizmusokat.

A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati és Sürgősségi Klinikáin végzett vizsgálataink során két kiemelt területen, a

pitvarfibrilláció és az életet veszélyeztető kamrai aritmiákkal összefüggő hirtelen szívhalál megelőzésének, sürgősségi diagnosztikájának és kezelésének kérdéskörében folytattunk kutatómunkát. Vizsgálatainkat végstádiumú vesebetegek adatainak elemzésével valósítottuk meg, s külön figyelmet fordítottunk a vegetatív idegrendszeri diszfunkció aritmogenezisben betöltött szerepének tanulmányozására. Mérési és diagnosztikai módszereinket a mindennapi klinikai sürgősségi betegellátás során alkalmazott eljárásrendekbe is beleillesztettük. A tanulmányaink során nyert adatok és a nemzetközi kutatócsoportok egybehangzó, bátorító eredményei alapján az egyes elektrokardiográfiás mérési technikák és sürgősségi kardiológiai diagnosztikai vizsgálatok oktatása egyre szélesebb körben, mind a mentőtiszt- és orvosképzésben, mind a posztgraduális oktatásban helyet kapott.

A disszertációban a pitvarfibrilláció és a kamrai ritmuszavarok epidemiológiai, diagnosztikai és terápiás vonatkozásainak kiemelt elemei részletesen bemutatásra kerülnek, mivel a betegség megelőzése, a sürgősségi kórismézés, illetve terápia minőségi javítása érdekében kifejtett kutatói munka célja és értéke csak ezen adatok ismeretében világítható meg.

1. PITVARFIBRILLÁCIÓ

1.1. A pitvarfibrilláció epidemiológiája és klinikai következményei

A pitvarfibrilláció korunk népbetegsége, a legnagyobb klinikai jelentőséggel bíró pitvari ritmuszavar. Incidenciája és prevalenciája folyamatosan növekszik, a felnőtt lakosság 0,5-1 %-ában jelenik meg. A szívritmuszavarok miatti hospitalizáció közel harmadáért felelős, a kardiális eredetű halálozás vonatkozásában szignifikáns tényező.

Epidemiológiai vizsgálatok eredményei szerint e ritmuszavar gyakorisága az életkor növekedésével exponenciálisan nő, prevalenciája a 49 évnél fiatalabbakban 0,12-0,16 %, a 60-70 év közöttiekben 3,7-4,2 %, a 80 év felettiekben pedig 10-17 % körüli. Korábbi vizsgálatok a pitvarfibrilláció incidenciájának életkorral való összefüggését is igazolták. A pitvarfibrilláció prevalenciája és incidenciája a fejlett és a fejlődő országokban a nők körében alacsonyabb, míg a halálozás kockázata a nőknél hasonló, mint a férfiaknál. Becslések szerint 2030-ra az Európai Unió országaiban 14-17 millió pitvarfibrillációban szenvedő beteg prognosztizálható, s az új esetek évenkénti száma várhatóan 120-215 ezer közötti lesz. A ritmuszavar növeli a szívelégtelenség és a stroke kockázatát. Ismert, hogy az iszkémiás stroke-ban szenvedő betegek kb. 30%-ánál észlelhető pitvarfibrilláció. A pitvarfibrillációban szenvedő betegek 10-40%-a szorul kórházi ellátásra.

A pitvarfibrilláció miatt gyakran szapora és rendszertelen kamraműködés a következményesen lerövidült diasztolés telődési idő (a verőtér fogat akár 15-25 %-kal is csökkenhet), az ütésről-ütésre fluktuáló kamrai térfogat, a szívüreg dilatációjához, szisztolés-, és diasztolés szívelégtelenséghez, és végül az ún. tahikardiomiopátia megjelenéséhez vezethet. E kórfolyamatot az effektív pitvari összehúzódás hiánya, s a következményes pitvar-kamrai disszociáció megjelenése is nagyban elősegíti és súlyosbítja. A következményesen csökkenő stroke volumen és perctérfogat (cardiac output) változatos, szervi perfúziós zavar (pl. agyi keringészavar, koszorúér keringési elégtelenség stb.) klinikai képét, továbbá kis- és nagyvérköri szívelégtelenségre jellemző tünetek kialakulását eredményezhetik. Megjegyzendő, hogy mind a megtartott szisztolés bal kamra funkciójú (bal kamra ejekciós frakció > 50%), mind a csökkent szisztolés funkcióval jellemezhető (ejekciós frakció < 40%)

szívelégtelenség és pitvarfibrilláció miatt kezelt betegek prognózisa és mortalitása kedvezőtlenebb, mint a kontrollcsoporté.

A pitvarfibrillációban megjelenő hiperkoagulabilitás hátterében a szapora pitvari és kamrai működés által eredményezett hipokontraktilitás és így az endotélsejtekre gyakorolt csökkent nyíróerő miatt fokozott plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) expresszió kóroki szerepe is igazolást nyert. A pitvarfibrilláció eredményeként megjelenő miokardiális iszkémia pedig a gyulladással fokozódását és az endotél sejtek által termelt gyulladással mediátorok, adhéziós molekulák (pl. interleukin-6, vaszkuláris sejtadhéziós molekula-1 - VCAM-1) fokozott termelődését és szöveti faktor felszabadulását váltja ki. A trombusképződés predilekciós helye a bal pitvari fülcse, ahonnan a vérrög leszakadhat és nagyvérköri embolizációt okozhat. A kardiális eredetű embolizációk 70 %-a agyi embólia. Valvuláris pitvarfibrillációban 17,6-szeres, non-valvuláris típus esetén 5,6-szoros, lezajlott stroke után pedig 12-szeres az ismételt iszkémiás agyi esemény rizikója. Az iszkémiás stroke kialakulásának kockázata a szinuszritmus és a pitvarfibrilláció váltakozása esetén, rekurráló aritmia következtében ugyancsak fokozott. Mindezek alapján nem meglepő, hogy a pitvarfibrillációban szenvedő betegek ösztörtalitása kb. 1,7-2,6-szoros a szinuszritmusban lévő populációhoz képest.

1.2. P hullám időtartam és P hullám diszperzió

Elektrofiziológiai vizsgálatok szerint visszatérő paroxizmális pitvarfibrillációban szenvedő betegekben, szinuszritmus esetén megnő a szinuszcsomóból eredő ingerület intra- és interatriális vezetési ideje melynek következtében a felszíni EKG-n mért *P hullám időtartam* megnyúlik. Fentiekkel megegyező jelenségek észlelhetők a jelátlagolt

elektrokardiogramon is. A P hullám időtartamának fiziológias értéke felnőttekben 60-100 msec, amelynek az életkor előrehaladtával az értéke fokozatosan növekszik. A P hullám időtartam mérése történhet körző segítségével, manuális módszerrel. Ilyenkor a pontos adatfelvétel érdekében 50 mm/sec papírsebességgel készített és nagyított EKG regisztrátumot elemeznek. A P hullám kezdetét az izoelektromos vonaltól való kezdeti elhajlás helyeként, míg a végét a P hullám leszálló szegmentuma és az elektrokardiogram izoelektromos vonala által alkotott metszéspontként határozzák meg.

Igazolták, hogy a 12-elvezetéses EKG *leghosszabb és legrövidebb P hullámának különbsége a P hullám diszperzió, melynek megnyúlása arányos a pitvari ingerület inhomogén terjedésével, azaz az anizotrópiával.* A P diszperzió fiziológias tartományát 29 ± 9 msec-nak találták, 40 msec feletti értékénél a pitvari elektromos aktivitás heterogenitása és a pitvari aritmiák megjelenésének kockázata jelentősen fokozódik. A P diszperzió mérésének kiterjedt alkalmazását az a megfigyelés alapozta meg, hogy megnyúlásával fokozódik a paroxizmális pitvarfibrilláció kialakulásának kockázata. A P hullám diszperzió vizsgálatát számos kardiológiai és nem szívvel érintő kórképben monitorozzák a pitvari aritmia hajlam jellemzésére.

Munkacsoportunk 2002-ben elsők között mutatta be, hogy a végstádiumú vesebetegek hemodialízis kezelése során a pitvari aritmia hajlam fokozódását a P hullám időtartamának és diszperziójának megnyúlása jelzi. Megfigyelésünket később több munkacsoport is megerősítette.

1.3. A hirtelen szívhalál epidemiológiája és pathomechanizmusa

A hirtelen szívhalál olyan természetes okú és váratlan szív eredetű haláleset, mely az első tünetektől számított egy órán belül fellép. Az Egyesült Államokban évente 300–400 ezer, míg Európában 700 ezer hirtelen szívhalál esetet regisztrálnak. Gyakorisága az életkorral növekszik, míg 50 éves férfiakban incidenciája 100/100000, addig 75 éves férfiakban már 800/100000. A hirtelen szívhalál gyakoribb férfiakban, mint nőkben (6,68/100000 vs. 1,4/100000). Magyarországon a hirtelen szívhalál prevalenciája 1-2/1000 beteg, így hazánkban évente kb. 25000 esemény következik be. A háttérben malignus kamrai ritmuszavarok, kamrai tahikardia és kamrafibrilláció kóroki szerepe igazolható, melyeket aszisztole és/vagy pulzus nélküli elektromos aktivitás (PEA) követ.

A ritmuszavarok kialakulásához vezető kardiális alapbetegség leggyakrabban, kb. 80%-ban iszkémiás eredetű (akut szívinfarktus, idült koszorúér betegség, iszkémiás kardiomiopátia), azonban a nem iszkémiás dilatatív és hipertrófiás szívizom elfajulás is fontos kóroki faktorokként azonosíthatók. Az életkor előrehaladtával az iszkémiás eredet valószínűsége növekszik, míg az ún. primer elektromos szívbetegségek (pl. hosszú QT és rövid QT szindróma, Brugada szindróma) főleg a gyermek és fiatal felnőttkorban bekövetkező hirtelen halálesetek háttéréül szolgálnak. A vesebetegség és a hirtelen szívhalál összefüggését jelzi, hogy hemodializált betegekben előfordulási gyakorisága 1,4 - 25 % közötti.

1.4. QT intervallum és QT diszperzió

A QT intervallum a kamrai miokardium repolarizációját jellemzi. Mérése olykor nehézségbe ütközik, például azért, mert a szívfrekvencia

növekedésekor a P-hullám elfedheti a T-hullám végső szakaszát. A QT távolság mérését azonos napszakban, nyugalomban, legalább 3-5 szívciklus vizsgálata során végzik és az eredményeket átlagolják. A QT-intervallum és az effektív refrakter periódus hossza fordítottan arányos a kamrai frekvenciával, így a QT intervallum értékét a kamrai frekvenciához korigálják (QTc). Ennek érdekében több matematikai formulát is alkalmaznak, melyek közül leginkább az ún. Bazett-formula terjedt el: $QTc = QT / \sqrt{RR}$. A szívfrekvenciához korigált QT intervallum értékének növekedése (férfiakban ≥ 440 msec, nőkben ≥ 460 msec) a kamrai aritmiák kialakulásának fokozott veszélyét jelzik. A QT intervallum mérésére manuális és automatikus módszerek egyaránt alkalmazhatók. A QT távolság megnyúlása számos kórképben megfigyelhető, mint például az örökletes Romano-Ward és Jervell-Lange-Nielsen szindrómák esetén. Igazolták, hogy akut miokardiális infarktust követően, iszkémiás és vérzéses stroke-ban, továbbá szívelégtelenségben, diszlipidémiában, májcirrhosisban, cukorbetegségben, hirtelen bekövetkező szimpatikus idegrendszeri aktiváció esetén (ún. adrenerg-dependens utódepolarizáció és triggerelt aktivitás talaján) és veseelégtelenségben is megnyúlik az értéke. A repolarizáció megnyúlását és inhomogenitását a klinikai gyakorlatban rendszeresen alkalmazott gyógyszerek is kiválthatják.

Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a 12 elvezetéses elektrokardiogramon mért *leghosszabb és legrövidebb QT intervallumok különbsége (QT-diszperzió)* arányos az epikardiális szívizomsejtből nyerhető monofázisos akciós potenciál időtartamával. A QT diszperzió a kamrai szívizomzat regionális repolarizációs inhomogenitását mutatja és arányos a reentry mechanizmuson alapuló ritmuszavarok kialakulásának veszélyével, illetve összefügg a kamrai aritmiák és a hirtelen szívhalál megjelenésének kockázatával.

1.5. A T hullám csúcs-vég távolság (Tpe) és az aritmogenitási index (AIX)

Egy a közelmúltban bevezetett elektrokardiográfiás mérési módszer során a T hullám csúcsától-végéig terjedő intervallumot (T csúcs-vég távolság - Tpe) határozzák meg. E távolság ugyanis a kamrai repolarizáció transzmurális diszperzióját jellemzi. Minél hosszabb az értéke, annál inkább fokozódik a repolarizációs inhomogenitás. E folyamat a kamrai ritmuszavarok kialakulására vonatkozó hajlammal, az ún. aritmia vulnerabilitással arányos.

2. VESEBETEGSÉG ÉS ARITMOGENEZIS

2.1. Vesebetegség és pitvarfibrilláció

Krónikus vesebetegekben a pitvari aritmiák, így a pitvarfibrilláció megjelenésének fokozott veszélyével számolhatunk. Egy 2010-ben publikált tanulmányban 3267 felnőtt, krónikus vesebeteg adatait elemezték. A vizsgálati populáció átlagos glomeruláris filtrációs ráta értéke $43,6 \pm 13,0$ ml/perc/1,73 m² volt, a páciensek 55 %-ában a GFR kisebb volt, mint 45 ml/perc/1,73 m²-t. A betegek 18 %-ában észleltek pitvarfibrillációt. Vesebetegekben e pitvari aritmia hátterében számos ok állhat. Az ún. urémiás toxinok felszaporodása, a különböző ion-, és metabolikus eltérések (hiperkalémia, hiperfoszfátémia, hipokalcémia, acidózis) jelentős szerepet játszanak az aritmogenezisben. Patogenetikai faktorként azonosítható továbbá *a vegetatív idegrendszer funkciózavara, a szövetek katekolaminok iránti hyperszenzitivitása, a baroreceptor aktivitás módosulása, az intersticiális kollagén felszaporodása, valamint a gyakoribb előfordulást mutató iszkémiás szívbetegség is.* Fontos tényező

- a tartós-, vagy intermittáló volumenterhelés okozta - fokozott pitvari falfeszülés, amit az emelkedett agyi nátriuretikus peptid (brain natriuretic peptide - BNP) vesebetegekben mért magas szintje is bizonyít. A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) fokozott aktivitása pedig a pitvari miokardium fibrózisát eredményezi, ami a reentry mechanizmus tartóssá válását okozhatja. A vesebetegség szövődményeként gyakran megjelenő vérszegénység, a malnutríció, a szekunder hiperparatireózis, az amiloidózis kóroki szerepe sem elhanyagolható. Az aritmogenezis háttérében endothel diszfunkció, fokozott oxidatív stressz, illetve perzisztáló gyulladáshoz vezető aktivitás is feltételezhető. Mindezen tényezők hatására a pitvari szívizomsejtek elektromos működése módosulhat, *depolarizációs és repolarizációs inhomogenitás* jöhet létre, mely a pitvari aritmiák elektrofiziológiai háttéréül szolgálhat.

2.2. Vesebetegség és hirtelen szívhalál

Korábbi vizsgálatok adataiból ismert, hogy a hemodialízis kezelésben részesülő vesebetegekben az összhalálozás 22-26%-ában hirtelen keringésösszeomlás, hirtelen szívhalál azonosítható. Abortált szívhalál esetén a túlélési mutatók kedvezőtlenek, a 6 hónapos túlélés e betegcsoportban 3-11 % körüli. Az abortált szívhalál utáni kimenetelt a vesefunkciót jellemző glomeruláris filtrációs ráta nagymértékben befolyásolja, ugyanis a 45-59 ml/perc GFR értékkel bíró betegek szignifikánsan jobb túlélést mutattak, mint a 4. stádiumú veseelégtelenségben szenvedő 30 ml/percnél kisebb GFR-rel bíró betegek. Krónikus vesebetegekben a mortalitási statisztika kedvezőtlen alakulásában fontos szerepet játszik a szívelégtelenség, amely a hemodialízis programba kerülő betegek 36%-nál megjelenik. A

szívelégtelenség klinikai tünetegyüttesének gyakorisága minden vesepótló kezeléssel töltött év során 7%-kal növekszik.

2.3. Hemodialízis és hemodiafiltráció

A konvencionális hemodialízis az urémiás toxinokat elsősorban azok molekulásúlyától függően, diffúzióval eliminálja a szervezetből, míg a hemodiafiltráció, az ún. *konvektív transzport* révén, a középnagy molekulásúlyú (β_2 -mikroglobulinnal jellemezhető) toxikus polipeptidek eltávolítását is szolgálja. Hemodiafiltrációban részesülők mortalitási rátája 35 %-kal kisebb, mint a hagyományos hemodialízis programban résztvevő betegeké. Bemutatták, hogy a hemodiafiltráció során észlelt magas ultrafiltrációs ráta ellenére az intra-, és interdiafiltrációs hipotenziós események gyakorisága csökken. A betegek a kezelést jobban tolerálják, s egyben javul az életminőségük is. E jelenség hátterében felvetődik a vazodilatatív ágensek hatékonyabb eltávolításának, ezáltal a perifériás vazomotor aktivitás kedvező irányú változásának a szerepe. A vérnyomáscsökkenés megelőzésében a szubsztitúciós folyadék magas Na^+ -tartalma is szerepet játszhat. A kezelést követő fáradtságérzés a fenti mechanizmusok révén mérséklődik, mely elsősorban a nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegek esetén egyértelmű klinikai előnnyel jár. Hemodialízis során a betegek 80-100 %-ánál eritropoetin (EPO) adását indokló vérszegénység is megjelenik. Ezzel szemben hemodiafiltráció során az anémia gyakorisága kisebb, és az eritropoetin igény is mérsékelt. E jelenség háttere még kérdéses, felvetődik, hogy a konvektív terápia alkalmával a vérképzést gátló faktorok a szervezetből hatékonyabban eltávolításra kerülnek. A high-flux membránok fokozzák a biokompatibilitást, így az anémia gyakoriságának visszaszorulásához a gyulladásos aktivitás mérséklése is hozzájárulhat. Ezt igazolja, hogy az

akut fázis fehérjék és gyulladáshoz vezető mediátorok (C-reaktív protein, interleukin-1, interleukin-6, reuma faktor) koncentrációja a konvektív kezelés során, és azt követően sem emelkedik. Hemodiafiltráció alkalmával csökken az oxidatív stressz és javul a lipid profil. A β_2 -mikroglobulin koncentrációjának hatékonyabb csökkentése az amiloidózis és az ezzel kapcsolatos szövődmények incidenciáját kb. 50 %-kal mérsékli. A hagyományos hemodialízis mellett ritkán perifériás urémiás neuropátia is kialakulhat, ezzel szemben a konvektív kezelés során a neurológiai tünetek enyhüléséről számoltak be.

Mindezen kedvező hatások és kedvező mortalitási mutatók figyelembevételével jelenleg a hemodiafiltrációt tartják a leghatékonyabb és legmodernebb vesepótló kezelési eljárásnak.

3. A PSEUDOPHEOCHROMOCYTOMA PATHOMECHANIZMUSA ÉS KLINIKUMA

A pseudopheochromocytoma a szimpatikus idegrendszer túlműködés miatt kialakuló, rapid lefolyású tünetegyüttes, a malignus hipertenzió egyik ritka oka. A hirtelen állapotromlás vérnyomásemelkedés, palpitáció, mellkasi fájdalom, fokozott verejtékezés, tremor, fejfájás, szédülés, átmeneti tudatzavar miatt alakul ki. Egy-egy ilyen roham perctől akár órákig is eltarthat. A pseudopheochromocytoma hátterében *nem katekolamin szekretáló tumor áll*, ugyanis az egyes epizódok között, illetve a paroxizmusok alatt a vérből és a vizeletből katekolamin bomlástermékeket nem, vagy csak minimális mértékben sikerül kimutatni.

4. A TÉMAVÁLASZTÁS INDOKLÁSA

A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati- és Sürgősségi Klinikáján érdeklődésem a szívritmuszavarok kóroktana, diagnosztikája és kezelése, továbbá az aritmiák rizikóbecslésének lehetőségei felé fordult. Az elmúlt, több mint két évtized során számos ritmuszavar miatt hospitalizált, végstádiumú vesebetegségben, lipid-anyagcsere zavarban, autonóm idegrendszeri diszfunkcióban szenvedő beteget kezelhettem. Kórtörténeteik tanulmányozása, a kezelések sikerei és olykor kudarcai nagyban hozzájárultak ahhoz, hogy tudományos tevékenységem a sürgősségi tudományág határterületi kérdései felé irányuljon, továbbá, hogy a még nyitott kérdések megválaszolása és a diagnosztika, terápia és prevenció hatékonyságának javítása érdekében kutatói munkát végezzek.

5. TUDOMÁNYOS CÉLKITŰZÉSEK

A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek aritmia prevenciójának érdekében, illetve az egyes ritmuszavarok kialakulási mechanizmusának pontosítása okán, az egyes témakörökben az alábbi kérdésekre kerestem a választ.

5.1. A pitvari elektromos aktivitást jellemző elektrokardiográfiai markerek vizsgálata hemodialízis és hemodiafiltráció során

- a) A *P-hullám intervallum* és a *P-hullám diszperzió* változásának vizsgálata *hemodialízis* és *hemodiafiltráció* során.
- b) A Holter-elektrokardiogramok adatainak kvalitatív és kvantitatív aritmia analízise alapján van-e különbség a pitvari

szívritmuszavarok vonatkozásában hemodialízis és hemodiafiltráció között?

- c) Van-e szignifikáns összefüggés az egyes laboratóriumi markerek (különös tekintettel az elektrolit értékekre) és a pitvari elektrokardiográfiai paraméterek között hemodialízis és hemodiafiltráció vonatkozásában?
- d) Az echokardiográfias paraméterek és a pitvari elektrokardiográfias markerek összefüggésének vizsgálata hemodialízis és hemodiafiltráció során.

5.2. Kamrai repolarizációs elektrokardiográfiai markerek tanulmányozása hemodialízis és hemodiafiltráció során

- a) Hemodialízis és hemodiafiltráció során a QT intervallum és a QT diszperzió változásának tekintetében észlelhető-e eltérés?
- b) Hemodialízis és hemodiafiltráció során a T csúcs-vég távolság és az aritmogenitási index (T_{pe}/QT) változásának vonatkozásában észlelhető-e különbség?
- c) A Holter-elektrokardiogramok adatainak mennyiségi és minőségi aritmia analízise alapján a kamrai szívritmuszavarok vonatkozásában észlelhetők-e különbségek a két vesepótló kezelési módszer között?
- d) Egyes laboratóriumi markerek (különös tekintettel az elektrolit értékekre) és elektrokardiográfiai paraméterek között észlelhető-e szignifikáns összefüggés?
- e) Van-e különbség a vaszkuláris endothel funkciót és simaizom tónust szabályozó nitrogén monoxid (NO) és az aszimmetrikus

dimetilarginin (ADMA) szérumban koncentrációjának változása tekintetében a különböző vese-pótló kezelések alkalmával?

5.3. Echokardiográfiás markerek elemzése hemodialízis és hemodiafiltráció során

a) A vizsgált páciensek funkcionális és strukturális kardiális státuszának echokardiográfiás megítélése:

- bal pitvari harántátmérő mérése a kezelések kezdete előtt és befejezése után
- bal kamrai szisztolés funkció becslése (ejekciós frakció) Simpson-formula segítségével
- bal kamrai diasztolés funkció megítélése Doppler technika alkalmazásával
 - mitrális beáramlási sebesség meghatározása kora-diasztolében (E) és késő-diasztolében (A) pulztilis hullámú Doppler technikával
 - mitrális anuláris longitudinális elmozdulási sebesség (Ea) jellemzése szöveti Doppler technika segítségével
 - a bal pitvari töltőnyomás becslése az E/Ea hányados segítségével
- a kamrai falvastagság (interventrikuláris szeptum és a bal kamra hátsó fala) mérése és a bal kamrai tömegindex meghatározása.

b) Az echokardiográfiás paraméterek változásának megfigyelése az adott vese-pótló kezelés során.

- c) Van-e összefüggés a szívultrahang során mért paraméterek és az elektrokardiográfia során nyert kamrai repolarizációs markerek között?
- d) Az echokardiográfias változók, illetve az NO és az ADMA vonatkozásában észlelhető-e összefüggés?

5.4. Az anxiolitikum-megvonás kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett hatásának vizsgálata egy eset tanulságainak elemzése kapcsán

Az anxiolitikum megvonás következtében fellépő súlyos klinikai tünetegyüttes - az ún. *pseudopheochromocytoma* - tanulmányozása során az alábbi kérdésekre kerestem válaszokat.

- a) A szimpatikus és a paraszimpatikus autonóm idegrendszeri tónus kardiovaszkuláris rendszerre és aritmogenezisre gyakorolt hatásának tanulmányozása.
- b) Hogyan hatnak a benzodiazepinek a kardiovaszkuláris szisztémára a GABA-erg rendszeren keresztül?
- c) A benzodiazepin-megvonás milyen mechanizmussal jellemezhető és klinikai szempontból hogyan írható le?
- d) Az *alprazolam-megvonás* pseudopheochromocytoma kiváltásában játszott szerepének tanulmányozása, különös tekintettel az értónus szabályozására és az aritmogenezisre, *eddig nem azonosított farmakológiai mechanizmusok keresése.*

6. KLINIKAI VIZSGÁLATAINK BEMUTATÁSA

6.1. P hullám időtartam és P diszperzió vizsgálata hemodialízis és hemodiafiltráció során

6.1.1. Betegek és vizsgálati módszerek

Vizsgálataink során harminc végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő, emiatt vesepótló kezelésre szoruló beteg adatait tanulmányoztuk (férfi: 18, nő: 12; átlagéletkor: $60,57 \pm 13,62$ év, 23-tól 85 éves korig). A veseelégtelenség hátterében leggyakoribb kórokként hipertenzív-, és vaszkuláris nefropátia, valamint krónikus glomerulonefritisz állt.

A vizsgálat első részében a már legalább 3 hónapja hemodiafiltrációban részesülő páciensek eredményeit gyűjtöttük és értékeltük. Ezt követően, ugyanezen betegek vesepótló kezelését több mint 3 hónapon keresztül konvencionális hemodialízissel folytattuk, majd újbóli adatgyűjtést és elemzést végeztünk. A tanulmányba történő betegbeválasztásnál a szív ingerképzetését és ingerületvezetését, illetve az autonóm idegrendszeri funkciót befolyásoló társbetegségek és állapotok (pl. cukorbetegség, Parkinson-kór, szarkoidózis, amiloidózis, hemokromatózis, karcinoid) kizáró kritériumként szerepeltek. Pitvarfibrilláció egyik betegünk kórtörténetében sem szerepelt. Az elektrokardiográfiás aritmia markereket befolyásoló gyógyszeres kezelés (pl. amiodaron, sotalol, makrolid típusú antibiotikumok, gombaellenes szerek, haloperidol, szelektív szerotonin reuptake gátlók stb.) is a vizsgálatból való kizárás kiritériumaként szerepelt. A tanulmányba történő bevonást a pajzsmirigy funkciózavara (hiper-, hipotireózis), továbbá a kalcium-anyagcsere zavarai sem tették lehetővé.

Huszonhét beteg anamnézisében hipertónia szerepelt (artériás vérnyomás $> 140/90$ Hgmm), 5 esetben pedig diszlipidémiát észleltünk

(szérum koleszterin > 5,2 mmol/l). Hárman kerékpár ergometriával igazolt szívizom iszkémiában szenvedtek. Egy páciensnél korábban aorta sztenózis miatt műtétet végeztek. A betegek - miután a vizsgálatról részletes felvilágosítást kaptak, és azt megértették - részvételi szándékukat írásban igazolták. A Debreceni Egyetem Regionális Kutatásetikai Bizottsága a vizsgálati protokollt jóváhagyta.

6.1.2. Hemodialízis és hemodiafiltráció kivitelezése

A vesepótló kezelések során Fresenius 4008-S és H készülékeket (Fresenius Medical Care, Bad Homburg; Németország), Fx60 és Fx80 „high-flux” poliszulfon dializáló kapillárisokat (Fresenius) alkalmaztunk és a terápiákat heti 3x4 óra időtartamban kiviteleztük. Hemodiafiltráció során az ún. poszt-dilúciós módszert használtuk. A dializáló, bikarbonát oldat 138 mmol/l nátriumot, 1,5 mmol/l kalciumot, 0,5 mmol/l magnéziumot és 1 g/l glükózt, valamint 13 esetben 2 mmol/l, a többi 17 esetben pedig 3 mmol/l káliumot tartalmazott. A betegek korábbi gyógyszeres terápiaján (angiotenzin konvertáló enzim gátló, angiotenzin receptor blokkoló, bétareceptor- blokkoló, kalcium- antagonistá, digitális, nitrát) nem módosítottunk. A vizsgálatok napján, nátrium- heparinon kívül más gyógyszert nem kaptak a betegek. A vesepótló kezelések alatt az artériás vérnyomást nem invazív módszerrel mértük. A véráramlás sebessége $338 \pm 11,6$ ml/perc volt, e tekintetben a két modalitás között szignifikáns különbséget nem észleltünk ($p < 0,05$).

6.1.3. 12-elvezetésű elektrokardiográfia és veseótló kezelés

Vizsgálataink során összesen 5 alkalommal készítettünk 12 elvezetésű elektrokardiogramot: a veseótló kezelés kezdetekor, a 15. és a 30. percben, a 240. percben és a kezelés befejezését követően 2 órával. A 12 elvezetésű EKG regisztrátumokat 25 mm/sec papírfutási sebességgel, Hewlett Packard Page Writer 200i típusú, 12 csatornás EKG készülékkel rögzítettük. Az EKG készítése során a betegek háton feküdtek, nem beszéltek és nyugodtan lélegeztek. Az ún. interobszerver variabilitás elkerülése érdekében, a számítások során egy, az adott regisztrátum eredetét nem ismerő vizsgáló által mért adatokat vettük figyelembe. A regisztrátumokat háromszoros méretűre nagyítottuk, s minden elvezetésben három egymást követő P-hullámot körzővel mértünk meg. Az értékeket átlagoltuk és az így kapott eredményt az adott elvezetés P-intervallumaként definiáltuk.

A statisztikai vizsgálatok során a 12 elvezetés leghosszabb P-távolságát P_{max} -nak, a legrövidebb P-távolságot P_{min} -nek neveztük. E két érték különbségéből származtattuk a P hullám diszperziót (P_d). Az alaphévíkenciához korrigált P-intervallum (P_{maxc}) méréséhez a Bazett-formulát használtuk ($P_{maxc} = P / \sqrt{RR}$ (msec)), a korrigált P-diszperziót (P_{dc}) pedig ugyancsak a Bazett-formula segítségével számoltuk ki ($P_{dc} = P_d / \sqrt{RR}$ (msec)).

6.1.4. Vesebetegeink Holter-elektrokardiográfias vizsgálata

A pitvari és kamrai ritmuszavarok mennyiségi és minőségi szempontok alapján történő vizsgálata érdekében minden betegnél Holter-EKG vizsgálat is történt (GE Medical SEER Light). A készüléket a

vesepótló kezelés megkezdése előtt helyeztük fel; a regisztráció időtartama összesen 24 óra volt, így az intra-, és interdialítikus periódusok alatt elektrokardiogramot, az előforduló ritmuszavarok gyakoriságát és típusát is vizsgálni tudtuk. A pitvari és a kamrai extraszisztolék abszolút száma mellett az extraütések összes kamrai ütéshez viszonyított arányát is meghatároztuk annak érdekében, hogy a vizsgálatok időtartamának rövid (néhány perces) eltéréseiből adódó különbségeket kiküszöböljük.

6.1.5. Laboratóriumi vizsgálatok vesepótló kezelés során

A vesepótló kezelések során összesen négy alkalommal (0. perc, 15. perc, 30. perc, 240. perc) és a kezelés befejezését követően 2 órával több ion szérumkoncentrációját is megmértük. Vizsgáltuk a szérum nátrium-, kálium-, össz-kalcium-, ionizált kalcium-, foszfát-, és magnézium-szinteket.

6.1.6. Echokardiográfiás vizsgálatok vesebetegekben

A vesepótló kezelések előtt és után, minden esetben 2 alkalommal (M-mód, 2 D) transztorakális echokardiográfiát végeztünk. A Doppler vizsgálatok alkalmával pulzatilis és folyamatos hullámú technikát használtunk (Philips ATL HDI 5000 képképző rendszer és 3,5 MHz-es transzducer segítségével). Paraszternális hossztenyelyi metszetből megadtuk a bal pitvari harántátmérőt, az interventrikuláris szeptum és a bal kamra hátsó falának vastagságát, majd a Devereux-Reichek képlet alkalmazásával kiszámoltuk a bal kamrai tömegindexet is ($\{1,04 \times [(bal\ kamra\ végdiasztolés\ átmérő + interventrikuláris\ szeptum\ vastagság + bal\ kamra\ poszterior\ falvastagság)^3 - bal\ kamra\ végdiasztolés\ átmérő^3] - 14\} / testmagasság$). A bal kamrai szisztolés funkciót jellemző ún. ejekciós

frakciót (EF) a csúcsi négyüregi metszetből volumetriás mérési módszerrel, a Simpson-formula alapján határoztuk meg. A bal kamra diasztolés funkciójának vizsgálata során pulzatis hullámú Doppler technika segítségével jellemeztük a koradiasztolés mitrális csúcssebességet (E), illetve megmértük a pitvari kontrakció során, késődiasztolében észlelt áramlási sebesség maximális értékét is (A). Az E-hullám decelerációs lejtőjének csúcsa és vége közötti időt decelerációs időként (deceleration time - DT) definiáltuk. Szöveti Doppler vizsgálat (Tissue Doppler Imaging - TDI) során meghatároztuk a mitrális anulus szeptális longitudinális elmozdulási sebességét (Ea) és az E/Ea hányados meghatározásával a bal pitvari töltőnyomást is becsültük. Szöveti Doppler (TDI) technikával a mitrális anulus szeptális részén meghatároztuk a bal kamrai relaxációt jellemző kora-diasztolés longitudinális anuláris elmozdulási sebességet (Ea). A bal kamrai töltőnyomás becslése céljából kiszámítottuk a mitrális E és a szöveti Ea arányát (E/Ea). Betegeinket a diasztolés funkciózavar súlyosságának szempontjából három csoportba soroltuk. A vena cava inferior harántátmérőjét két alkalommal, a kezelések kezdetekor és azt követően a subcostalis metszetből határoztuk meg.

6.1.7. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzést a SAS 8.2 for Windows program segítségével végeztük. A változók időbeni módosulását és a két vesepótló kezelési módszer közti különbséget ismétléses mérésű ANOVA (Analysis of Variance) alkalmazásával vizsgáltuk. A paraméterek közötti összefüggést normális eloszlás esetén Pearson, nem normális eloszlás esetén Spearman teszttel elemeztük. Vizsgálataink során a $p < 0,05$ valószínűségi szintet tekintettük szignifikánsnak.

6.1.8. Vesebetegeink laboratóriumi paraméterei

A szérum összkalcium (tCa) és ionizált kalcium (iCa^{2+}) szintje emelkedett, míg a kálium, magnézium, foszfát koncentrációk mindkét kezelési típus esetén csökkenést mutattak. Hemodiafiltráció során a nátrium-szint szignifikáns mértékben nem változott, míg a hemodialízis 15. és 30. percében átmeneti csökkenés volt megfigyelhető ($p < 0,05$). A kezelés végére a nátrium-szint a kiindulási érték szintjére emelkedett. A szérum glukóz koncentrációját mindkét vesepótló kezelés kezdetén és végén meghatároztuk, és szignifikáns emelkedést tapasztaltunk (HD: $5,69 \pm 1,16$ mmol/l vs. $6,81 \pm 1,53$ mmol/l, $p = 0,0079$; HDF: $5,25 \pm 0,72$ mmol/l vs. $7,07 \pm 1,58$ mmol/l, $p < 0,0001$). Az elektrokardiográfiás paraméterek és a vércukor vonatkozásában szignifikáns korrelációt nem észleltünk. A vesepótló kezelések hatékonyságát jelző Kt/V értéke hemodialízis során $1,35 \pm 0,17$, míg hemodiafiltráció alkalmával $1,39 \pm 0,21$ volt. E paraméterek a két kezelési típus tekintetében szignifikáns mértékben nem különböztek ($p = 0,3$).

6.1.9. A testtömeg és a volumenstátusz változása vesepótló terápia során

A testsúly és a testtömegindex (angolul: Body Mass Index - BMI) mindkét vesepótló modalitás során szignifikáns mértékben csökkent (átlagos BMI csökkenés HD: $24,39 \pm 4,19$ kg/m² vs. $23,59 \pm 4,2$ kg/m², $p < 0,05$; átlagos BMI csökkenés HDF: $24,37 \pm 4,12$ kg/m² vs. $23,6 \pm 4,14$ kg/m², $p < 0,05$). A testsúly változását a nemek szerint külön meghatároztuk és megállapítottuk, hogy mindkét esetben szignifikáns csökkenés következett be ($p < 0,05$). Kiemelendő, hogy a testtömeg és a BMI változásának vonatkozásában a két vesepótló módszer között

szignifikáns eltérés nem mutatkozott. Ez egyben azt jelenti, hogy az effektív volumencsökkenés mértéke a két vesepótló kezelési típus esetén szignifikáns mértékben nem különbözött.

6.1.10. A szívfrekvencia és a vérnyomás változása a vesepótló kezelések során

A szívfrekvencia változását két egymást követő R-hullám csúcsa által kijelölt szakasz hosszával (ún. RR-ciklushosszal) jellemeztük. A hemodiafiltráció 30. percében az RR-távolság a kiinduláskor mért értékhez képest - átmeneti szívfrekvencia csökkenést jelezve - megnyúlt ($852 \pm 104,3$ msec, $p < 0,05$), majd később ismét rövidült. Hemodialízis során az RR-ciklushossz a kezelések befejezését követő második órában a kezdeti értékhez képest csökkent (0. perc: $800,6 \pm 96,2$ msec; kezelés után 2 órával: $746,6 \pm 125,5$ msec, $p < 0,05$).

A vérnyomás tekintetében megállapítható, hogy kezdést követően mindkét kezelési típus esetén gyors tenziócsökkenés jelentkezett, mely már a 15. percben szignifikáns mértékű volt ($p < 0,001$). Ezt követően a szisztolés vérnyomás egyik esetben sem változott jelentősen, azonban a diasztolés értékek a kezelések végeztével kismértékű emelkedést mutattak. A konvektív terápia alkalmával már a kezelés kezdetekor emelkedett szisztolés és diasztolés értékeket észleltünk (HDF: szisztolés 152 ± 24 Hgmm, diasztolés 83 ± 19 Hgmm; HD: szisztolés 144 ± 22 Hgmm, diasztolés 79 ± 14 Hgmm), azonban a két kezelési modalitás vonatkozásában ez az eltérés nem volt szignifikáns mértékű.

6.1.11. Echokardiográfia során nyert vizsgálati eredményeink

A két vesepótló modalitás megkezdése előtt a bal pitvari harántátmérő nem mutatott jelentős eltérést, azonban a HDF végére szignifikáns csökkenést észleltünk (HDF: $45,43 \pm 5,2$ mm vs. $40,77 \pm 6$ mm, $p = 0,000166$). A bal pitvari átmérő hemodialízis során is csökkent, azonban ez a változás nem volt szignifikáns mértékű ($p = 0,11$). A kezelés előtti és utáni bal kamrai ejekciós frakció és bal kamrai tömegindex szignifikáns mértékben nem módosult (EF HD: $56,57 \pm 9,2$ % vs. $56 \pm 7,7$ %; EF HDF: $56,47 \pm 8,7$ % vs. $54,57 \pm 6,8$ %, bal kamrai tömegindex HD: 211 ± 69 g/m² vs. 193 ± 64 g/m²; bal kamrai tömegindex HDF: 188 ± 62 g/m² vs. 185 ± 65 g/m²). A bal kamrai végszisztolés és végdiasztolés átmérők sem változtak szignifikáns mértékben. Ezek a változók a vizsgált paraméterek egyikével sem mutattak statisztikailag szignifikáns korrelációt.

6.1.12. P-hullám időtartam és P diszperzió változása HD és HDF során

Hemodiafiltráció során, már a kezelés kezdetén, a P_{max} és a P_{maxc} értéke a konvencionális hemodialízis esetén észlelnél szignifikánsan magasabb volt (P_{max} : 102 msec vs. 88,66 msec, $p = 0,0036$; P_{maxc} : 114,83 msec vs. 99,4 msec, $p = 0,0036$). Mindazonáltal a kezdeti értékek mindegyike a fiziológiás tartományon belül volt. A vizsgált pitvari elektrokardiográfiai markerek (P_{max} , P_d , P_{maxc} és P_{dc}) a kiindulási értékhez képest már a hemodialízis 30. percében szignifikáns mértékben megnyúltak ($p < 0,05$). Szignifikáns mértékű változást hemodiafiltráció alkalmával nem tapasztaltunk. A P_{max} átlagértéke a hemodialízis kezdetekor 88,6 msec volt, ami a 30. percre 102 msec-ra nyúlt ($p < 0,05$),

majd a kezelés 240. percére elérte a legmagasabb értékét (111 msec, $p < 0,05$), s végül, a kezelést követően 2 órával 98 msec-ra csökkent. A *Pd* értékét a hemodialízis kezdetekor 37,3 msec-nak regisztráltuk, mely már a kezelés első fél órájában 52 msec-ra növekedett ($p < 0,05$). A *Pmaxc* 99,4 msec kiindulási értékről 115,5 msec-ra emelkedett ($p < 0,05$) és a hemodialízis befejezését követő 2 órával is megnyúlt értéket mutatott (115,3 msec). A *Pdc* a hemodialízis első fél órájában szignifikáns mértékben nem változott (44 msec), azonban később 40,4 msec-ra csökkent ($p < 0,05$), majd a kezelés végére az értéke nőtt (48 msec, $p < 0,05$). Két órával később a *Pdc* értéke a kiindulási érték szintjére csökkent (43,9 msec). Hemodiafiltráció során, a P-hullám paraméterek szignifikáns mértékű változást nem mutattak

6.1.13. A pitvari elektrokardiográfiás markerek és laboratóriumi paraméterek összefüggései

Hemodiafiltráció során a szérum nátrium koncentráció változása a *Pd* és *Pdc* értékével szignifikáns pozitív korrelációt mutatott. A hagyományos hemodialízis során az ionizált kalcium pozitív kapcsolatban volt a *Pd* és *Pdc* paraméterekkel. A vesepótló kezelések megkezdésekor a szérum bikarbonát értékeket ugyancsak meghatároztuk, azonban e paraméter tekintetében nem észleltünk szignifikáns különbséget a két vesepótló modalitás vonatkozásában (HD: $19,6 \pm 2,1$ vs. HDF: $20,7 \pm 2,8$; $p = 0,14$). A dializáló oldat bikarbonát koncentrációját minden esetben egyénre szabva állítottuk be (28-36 mmol/l közötti tartományban), annak érdekében, hogy a plazma bikarbonát értéke 20-22 mmol/l között legyen. A dializáló oldat bikarbonát koncentrációját ezt követően már nem módosítottuk. Azt is megvizsgáltuk, hogy a kezelés előtti bikarbonát koncentráció mutat-e szignifikáns korrelációt a P-hullám paraméterekkel. E

vonatkozásban hemodialízis során a kezelés végi P_{max} , P_d és P_{dc} , illetve a kezelés eleji bikarbonát értékek között szignifikáns negatív összefüggést találtunk.

6.1.14. Pitvari elektrokardiográfiás markerek és echokardiográfiás paraméterek összefüggései

Hemodiafiltráció során a kiindulási bal pitvari átmérő és a szupraventrikuláris extraszisztolék száma között pozitív korrelációt regisztráltunk ($r = 0,4556$, $p = 0,011$). Hemodiafiltráció során a bal pitvari harántátmérő csökkenése a szupraventrikuláris extraszisztolék gyakoriságával negatív korrelációban állt ($r = -0,43$, $p = 0,016$).

6.1.15. Vesebetegeink pitvari aritmiákra vonatkozó Holter EKG eredményei

Bár hemodialízis során a szupraventrikuláris extraszisztolék gyakrabban jelentkeztek, szignifikáns különbség a két vesepótló modalitás között nem mutatkozott ($p = 0,14$). Ugyan pitvarfibrillációt egyik vizsgálati periódusban sem észleltünk betegeinknél, a szupraventrikuláris extraütések száma gyakori volt (HD: 363 ütés/24 óra; HDF: 350 ütés/24 óra).

7. A QT INTERVALLUM, QT DISZPERZIÓ, ILLETVE A T CSÚCS-VÉG (Tpe) TÁVOLSÁG ÉS ARITMOGENITÁSI INDEX (Tpe/QT) VIZSGÁLATA HEMODIALÍZIS ÉS HEMODIAFILTRÁCIÓ SORÁN

7.1. Betegek és módszerek

Vizsgálataink során ugyanazon harminc végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő beteg vizsgálati eredményeit elemeztük (18 férfi, 12 nő, átlagos életkoruk $60,57 \pm 13,62$ év, 23-tól 85 éves korig), akik klinikai jellemzőit az előző fejezetben részleteztem. A szív ingerképzését és ingerületvezetését befolyásoló kórállapotok (cukorbetegség, hemokromatózis, szarkoidózis, amiloidózis, Parkinson-kór, karcinoid) a vizsgálatba történő betegbevonást kizárták, továbbá a kamrai repolarizációra ható (QT távolságot, vagy a T hullám morfológiáját befolyásoló) gyógyszeres kezelés (pl. amiodaron, sotalol, szelektív szerotonin reuptake gátlók, makrolid antibiotikumok, haloperidol, gomba elleni szerek) is kizáró ok volt. A pajzsmirigy diszfunkciója (hiper-, és hipotireózis egyaránt), továbbá a kalcium anyagcsere zavarai sem tették lehetővé a vizsgálatba történő betegbeválasztást. Egyik páciensünk anamnézisében sem szerepelt pitvarfibrilláció, és amennyiben aktuálisan pitvarfibrillációt észleltünk, úgy a vizsgálatba történő bevonás a kamrai elektrokardiográfiás paraméterek mérésének pontatlansága miatt nem volt lehetséges.

7.2. QT intervallum és diszperzió elektrokardiográfiás meghatározása

A vizsgálatok során öt alkalommal regisztráltunk 12 elvezetéses felületi elektrokardiogramot (EKG): a vesepótló kezelés kezdetekor, a 15. és 30. percben, a 240. percben és a kezelés befejezését követő két órával. A szimultán 12 elvezetéses elektrokardiogramokat Hewlett Packard Page

Writer 200i típusú 12-csatornás EKG készülékkel rögzítettük. Az EKG regisztrálás során 25 mm/sec papírfutási sebességet alkalmaztunk, illetve a betegek háton feküdtek, nem beszéltek és nyugodtan lélegeztek. Miután a regisztrátumokat háromszoros méretűre nagyítottuk, minden elvezetésben három QT szakasz hosszát körzővel mértük meg. Az ún. „inter-obszerver” variabilitás elkerülése okán a számítások során egy, az adott regisztrátum eredetét nem ismerő vizsgáló által mért adatokat használtunk. A T hullám végének a TP szakasz kezdetét adtuk meg, U hullám esetén a T és U hullám közötti legmélyebb pont jelentette a QT szakasz végét. Három egymás után következő QT szakaszt mértünk meg, melyeket átlagoltunk és az így kapott eredményt az adott elvezetés QT távolságaként definiáltuk. A statisztikai vizsgálatok során a 12 elvezetés leghosszabb QT távolságát QT intervallumnak neveztük (QTmax), a leghosszabb és legrövidebb QT intervallum különbségéből pedig a QT diszperziót (QTd) származtattuk. A kamrafrekvenciához korrigált QT intervallum (QTmaxc) méréséhez a Bazett-formulát alkalmaztuk ($QTmaxc = QT / \sqrt{RR}$ (msec)), s a korrigált QT diszperziót (QTdc) is a Bazett-formula segítségével számoltuk ki ($QTdc = QTd / \sqrt{RR}$ (msec)).

7.3. A T csúcs-vég távolság és aritmogenitási index meghatározása

A T csúcs-vég távolságot a pozitív T hullám legmagasabb pontjától a leszálló szár izoelektromos vonallal érintkező pontjáig terjedő intervallunként határoztuk meg. A V6 elvezetésben 3 mérést végeztünk, az így kapott értékeket átlagoltuk, s ezt az eredményt fogadtuk el, mint Tpe értéket. Az aritmogenitási index kiszámításánál a V6 elvezetésben megmért három QT intervallum közül a legnagyobbat használtuk.

7.4. Kiegészítő laborvizsgálatok

A szervpótló terápia megkezdése előtt és a befejezést követően két órával a szérum nitogén-monoxid (NO) koncentrációját a módosított Navarro-Gonzalez módszerrel, míg az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) szérumszintjét ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) teszt során határoztuk meg.

7.5. A QT intervallum és QT diszperzió változása az eltérő vesepótló kezelések során

A QT intervallum és a QT diszperzió hemodialízis során a kiindulási értékekhez viszonyítva egyaránt szignifikáns megnyúlást mutatott, azonban hemodiafiltráció esetén szignifikáns mértékű változást nem észleltünk. Hemodiafiltráció esetén már a kiindulási elektrokardiográfiás paraméterek is szignifikánsan hosszabbak voltak ($p=0,0017$), mint hemodialízis alkalmával. A QTmax és a QTd, illetve a szívfrekvenciához korrigált paraméterek (QTmaxc és QTdc) hemodialízis során a kezelés első 30 percéig nem mutattak szignifikáns változást, ekkor azonban mindegyik EKG marker vonatkozásában szignifikáns megnyúlást észleltünk. A hemodialízis kezdetekor a QTmax $388,66\pm 31,81$ msec volt, mely a kezelés 30. percére $400,66\pm 39,12$ msec-ra változott ($p=0,0078$), a terápia 240. percére pedig elérte csúcsertékét ($418,67\pm 46,07$ msec) ($p<0,0001$), s a hemodialízis utáni második órában a kiindulási értékhez képest megnyúlt maradt ($391,33\pm 43,2$ msec) ($p<0,0174$). A hemodialízis kezdetekor mért QTd értéke $31,33\pm 10,08$ msec volt, mely a kezelés 30. percében szignifikánsan megnyúlt ($38,33\pm 12,34$ msec) ($p=0,0073$), a HD 240. percében elérte maximális értékét ($51,33\pm 14,56$ msec, $p<0,0001$) továbbá a kiinduláskor észlelthez viszonyítva a kezelést követően két órával is megnyúlt értéket mutatott ($34,66\pm 12,79$ msec; $p=0,108$). A

hemodialízis 30. percében a QTmaxc a $435,4 \pm 28,42$ msec-os kiindulási értékről $454,93 \pm 32,76$ msec-ra növekedett ($p < 0,006$), majd a 240. percig folyamatosan nyúlt ($472,87 \pm 29,17$ msec) ($p < 0,0001$). Bár ezt követően értéke csökkent, a kiinduláshoz képest még így is szignifikáns megnyúlást regisztráltunk (kezelés után 2 órával $453,26 \pm 28,00$ msec, $p = 0,0002$).

A konvencionális hemodialízis első fél órája során a szívfrekvenciához korrigált QT diszperzió (QTdc) $34,96 \pm 10,95$ msec-ról $43,46 \pm 13,28$ msec-ra megnyúlt ($p = 0,036$). Ezt követően a 240. percben elérte csúcsertékét ($58,27 \pm 15,54$ msec, $p < 0,0001$), és a kezelés befejezését követően két órával még mindig $40,56 \pm 15,15$ msec volt. Ez a kiindulási értékhez viszonyítva szignifikáns perzisztáló megnyúlást jelentett ($p = 0,0058$). Ezzel szemben hemodiafiltráció alkalmával a vizsgált EKG mutatók vonatkozásában nem észleltünk szignifikáns mértékű változást. A QT paraméterek változását a nemek tekintetében is megvizsgáltuk, de szignifikáns eltérést e vonatkozásban nem találtunk ($p > 0,05$). Ebből arra következtetünk, hogy az eltérő vesepótló modalitások során megfigyelhető elektrofiziológiai mechanizmusok nagy valószínűséggel függetlenek az elsősorban hormonális eltérésekből adódó nemek közötti különbségektől.

7.6. Laboratóriumi paraméterek és kamrai repolarizációs markerek összefüggései

Hemodiafiltráció során a szérum ionizált kalcium ($r = -0,51$, $p < 0,05$), illetve az összkalcium ($r = -0,54$, $p < 0,05$) szintje és a QTmaxc szignifikáns negatív összefüggést mutatott, míg hemodialízis esetén a szérum nátrium és a QTmaxc értéke között találtunk szignifikáns pozitív korrelációt ($r = 0,46$, $p < 0,05$).

A szérumban a glükóz koncentrációja a kezelések végére mindkét terápiás modalitás esetén megemelkedett (HD: $5,69 \pm 1,16$ mmol/L vs. $6,81 \pm 1,53$ mmol/L ($p < 0,05$), HDF: $5,25 \pm 0,72$ mmol/L, vs. $7,07 \pm 1,58$ mmol/L, ($p < 0,05$), és értékét a kezeléseket követő második órában is magasnak találtuk. Az NO és az ADMA szérumban a kezelések befejezését követően 2 órával csökkent (HD: NO $30,3 \pm 0,76$ $\mu\text{mol/L}$ vs. $12,23 \pm 5,7$ $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,05$, HDF: NO $29,4 \pm 18,25$ $\mu\text{mol/L}$ vs. $11,55 \pm 5,54$ $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,05$, HD: ADMA $0,69 \pm 0,2$ $\mu\text{mol/L}$ vs. $0,55 \pm 0,16$ $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,05$, HDF: ADMA $0,64 \pm 0,18$ $\mu\text{mol/L}$ vs. $0,59 \pm 0,15$ $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,05$). Érdekes, hogy az NO és a késő diasztolében meghatározott mitrális áramlási sebesség (A) ($r = 0,42$, $p = 0,02$) és a korai és késői diasztolés sebesség hányadosa (E/A) ($r = 0,45$, $p = 0,011$) között szignifikáns pozitív korrelációt csak a konvektív terápia során észleltünk. Az ADMA és az echokardiográfiás paraméterek tekintetében szignifikáns összefüggést nem regisztráltunk.

7.7. Kamrai aritmiákra vonatkozó Holter EKG eredményeink

Bár kamrai tahikardia és kamrafibrilláció a kezelések során nem alakult ki, azonban a kamrai extraszisztolék hemodialízis során szignifikánsan gyakrabban jelentkeztek, mint hemodiafiltráció esetén (HDF: $183,1 \pm 476$ vs. HD: $256,2 \pm 657$, $p = 0,018$). A kamrai extraszisztolék összes kamrai ütéshez viszonyított aránya is gyakoribb volt konvencionális hemodialízis alkalmával ($p < 0,05$). A kamrai extraütések és a QT paraméterek között nem találtunk statisztikailag szignifikáns korrelációt, ellenben a bal kamrai ejekciós frakció és a kamrai extraszisztolék száma között mindkét vesepótló modalitás esetén negatív összefüggést igazoltunk (HDF: $r = -0,55$, $p = 0,0015$, HD: $r = -0,36$, $p = 0,046$).

7.8. Bal kamrai tömegindex és QT paraméterek összefüggései
Mindkét művese kezelési típus esetén pozitív korrelációt találtunk a bal kamrai tömegindex és a QTmax, QTmaxc és a QTd között ($p < 0,05$).

7.9. T csúcs-vég távolság (Tpe) és aritmogenitási index változása hemodialízis és hemodiafiltráció során

A Tpe értéke már a konvencionális hemodialízis kezdetekor magasabb volt, mint hemodiafiltráció esetén, bár a különbség ekkor még nem volt szignifikáns. A Tpe a hemodialízis 240. percében a kiindulási értékhez viszonyítva szignifikánsan megnyúlt ($135,32 \pm 29,08$ msec vs. $102,64 \pm 22,16$ msec, $p < 0,001$), majd a kezelés után 2 órával ismét csökkenést mutatott. Ilyen mértékű, szignifikáns változást e paraméter tekintetében hemodiafiltráció során nem észleltünk. Az aritmogenitási index hemodialízis során mindvégig növekedett, a kezelés 240. percében az alapértékhez képest szignifikánsan megnyúlt ($0,26 \pm 0,052$ vs. $0,33 \pm 0,08$ $p = 0,004$), majd a kezelést követő 2. órában ismét rövidült. Hasonló eltéréseket hemodiafiltráció során e paraméter tekintetében sem észleltünk.

7.10. A T csúcs-vég távolság és az aritmogenitási index korrelációja egyes klinikai paraméterekkel

Hemodialízis esetén a bal kamrai tömegindex és a Tpe pozitív korrelációt mutatott ($r = 0,53$, $p = 0,010$), bár nem szignifikáns mértékű pozitív korrelációt hemodiafiltráció esetén is megfigyeltünk ($r = 0,13$, $p = 0,479$). A kamraközi sövény ($r = 0,48$ $p = 0,002$) és a bal kamra hátsó falának átmérője ($r = 0,45$, $p = 0,005$) hemodialízis alkalmával pozitív korrelációban állt a Tpe értékével. A bal kamrai ejekciós frakció mindkét

elektrokardiográfiás markerrel negatív összefüggésben volt, de a szignifikancia szintjét ez csupán hemodialízis során érte el (Tpe: $r = -0,4$, $p = 0,028$; AIX: $r = -0,49$, $p = 0,006$). A vena cava inferior kezelés kezdetekor mért átmérője és a Tpe értéke hemodialízis során mutatott szignifikáns összefüggést ($r = 0,43$, $p = 0,019$). Hasonló, hemodialízisre vonatkozó szignifikáns eredményt észleltünk a vena cava inferior átmérő csökkenése és a Tpe vonatkozásában ($r = 0,48$, $p = 0,007$). A bal pitvari harántátmérő kezelése kezdetekor mért értéke ($r = 0,39$, $p = 0,031$) és a bal pitvari átmérő csökkenése ($r = 0,37$, $p = 0,041$) hemodialízis esetén a Tpe értékével szignifikáns korrelációban volt. Hemodialízis során a kezdetkor mért szérum nátrium koncentráció mindkét EKG paraméterrel negatív korrelációt mutatott (Tpe: $r = -0,4$, $p = 0,029$) (AIX: $r = -0,47$, $p = 0,010$). A vizsgált EKG paraméterekkel a testtömeg index nem állt statisztikailag szignifikáns kapcsolatban. A kamrai extraszisztolék összes kamrai ütéshez viszonyított aránya és az aritmogenitási index viszonyát illetően hemodialízis alkalmával szignifikáns pozitív összefüggést találtunk ($r = 0,37$, $p = 0,04$). A bal kamrai ejekciós frakció a kamrai extraszisztolék aránya mindkét vesepótló modalitás esetén negatív korrelációt mutatott (HDF $r = -0,55$, $p = 0,0015$, HD $r = -0,36$, $p = 0,046$).

8. AZ ANXIOLÍTIKUM ELVONÁS KLINIKAI KÖVETKEZMÉNYEI

8.1. Esetismertetés

2014. januárjában egy 55 éves nőbeteg rohamszerűen megjelenő hipertenzió, fejfájás, szédülés, tachikardia, könnyezés, hányinger, valamint változó tudatállapot miatt érkezett Klinikánkra. A beteg kórelőzményében császármetszés (1984), mechanikus ileus miatti hasi műtét, laparoscopos cholecystectomy (1995), gastro-oesophagealis reflux és benignus non-toxikus multinoduláris golyva miatti teljes pajzsmirigy eltávolítás, továbbá

hipotireózis miatti hormonpótló kezelés szerepeltek. 2008-ban emelkedett éhgyomri vércukor-értékek alapján 2-es típusú cukorbetegséget diagnosztizáltak. Legelőször 2003-ban jelentkeztek vérnyomás emelkedéssel és szinusz tahikardiával járó rosszullétek, mely miatt a beteget számos alkalommal vizsgálták, azonban definitív organikus okot nem azonosítottak, szívritmuszavar, iszkémiás szívbetegség sem igazolódott. Az endokrin betegségeket - kiemelten - a pheochromocytomát több alkalommal kizárták. A hipertenzív epizódok alatt megfigyelhető, romló tudatállapot háttérében intrakraniális tumort, cerebrovaszkuláris iszkémiát/vérzést, epilepsziát nem igazoltak. 2004-ben számos diagnosztikai teszt elvégzését és negativitását követően pánik-szindrómát véleményeztek, s emiatt anxiolitikus és antidepresszáns terápiát kezdtek. A szoros pszichiátriai követés során a rohamok számának csökkenését tapasztalták, azonban gyógyszer hozzászokás miatt 2013-ban a korábbi terápiát leállították. Ezt követően kb. 1 évig a beteg tünet-, és panaszmentes volt. Klinikánkra bekerülve a következő gyógyszereket szedte: metoprolol 2x100 mg,esomeprazol napi 40 mg, levothyroxin napi 100 ug, allopurinol napi 100 mg, naponta 3x rövid hatású inzulin, naponta 1 alkalommal intermedier hatású inzulin. A rosszullétek okának pontos tisztázása érdekében a páciens 2014-ben Klinikánk Ritka Betegségek Tanszékén jelentkezett. Várakozás közben 230/100 Hgmm-es vérnyomással, 160-180/perc szívfrekvenciával, valamint eszméletvesztéssel járó, rapidan kifejlődő állapotromlást észleltünk. A beteg arcának bal oldalán fokális izomrángás és könnyezés is megjelent. A páciens instabil hemodinamikai állapota miatt további obszerválását és kezelését Klinikánk Intenzív Osztályán folytattuk, ahol gyógyszeres terápia nélkül, pár perc alatt a roham spontán oldódott, a beteg állapota gyorsan javult. A rosszullét megszűntével a beteg szívfrekvenciája 90/percre csökkent, vérnyomása spontán normalizálódott. A krízist

követően aritmiát, neurológiai deficitet vagy egyéb jelentős klinikai abnormalitást nem észleltünk. A beteg megfigyelésének első hetében e rohamok naponta kb. 2-4 alkalommal jelentkeztek. A hirtelen jelentős vérnyomásemelkedéssel, szinusz tachikardiával járó rohamok kb. 3-5 percig tartottak, és gyógyszeres beavatkozás nélkül, spontán szűntek. Két roham között a páciens teljesen tünet-, és panaszmentes volt. A halmozódó rosszullétek miatt kombinált antihipertenzív kezelés részeként alfareceptor- (doxazosin 4 mg naponta), és bétareceptor-blokkoló (bisoprolol 2x5 mg naponta) készítményeket alkalmaztunk. A terápia hatására a maximum vérnyomásérték, és a maximum szívfrekvencia csökkent, de a rohamok gyakorisága érdemben nem változott. A 12 elvezetéses elektrokardiogramon, valamint a 24 órás Holter EKG-n a roham alatt szinusz tachikardiát regisztráltunk, ugyanakkor más pitvari-, vagy kamrai aritmiát nem detektáltunk. A fenti tünetegyüttes okának tisztázása érdekében számos vizsgálatot végeztünk. A vesék Doppler ultrahang vizsgálata során renovaszkuláris eredetet nem igazoltunk. Mindkét veseartériában fiziológiás áramlást mértünk, a két oldal rezisztencia indexe (RI) között nem volt szignifikáns különbség (0,6 vs. 0,7). Annak ellenére, hogy korábban a malignus hipertenziót okozó endokrin betegségeket kizárták, pheochromocytoma és karcinoid irányában ismételt vizsgálatokat végeztünk. Egy alkalommal magasabb kromogranin A szintet találtunk, azonban ez az eredmény fals pozitívnak bizonyult, ugyanis a beteg a mintavétel ideje alatt protonpumpa-gátló készítményt szedett (melynek kihagyása után, a megismételt mintavétel során fiziológiás kromogranin A szintet találtunk). Meglepő módon CT vizsgálat során a bal mellékvesében egy adenomára jellemző képletet találtunk, ugyanakkor a vizeletben normál 5-hidroxi-indolecetsav, metanefrin, normetanefrin és dopamin-szinteket mértünk. Egy alkalommal a roham alatt levett vérmintában mérsékelten emelkedett noradrenalin és

dopamin koncentrációkat találtunk, ez azonban nem merítette ki a pheochromocytoma kritériumait. Végül a pheochromocytoma lehetőségét ¹³¹I-MIBG scan alapján sikerült teljes mértékben kizárni

Az általunk elvégzett laboratóriumi tesztek alapján az egyéb, paroxizmális hipertenziót okozó endokrin abnormalitásokat (hiperaldoszteronizmus, adrenális adenoma) is kizártuk. Betegünk pajzsmirigy hormonvizsgálati eredményei fiziológiásak voltak, a korábbi tiroidektómia miatt állandó hormon-szubsztitúcióban részesült. A fenti endokrin kórképek kizárása után figyelmünk az anxiolitikus terápia felé fordult. Pszichiátriai vizsgálatot követően a korábban szedett alprazolamot napi 1 mg (2x0,5 mg) dózisban újraindítottuk. Ezt követően a beteg állapotában javulást tapasztaltunk, valamint az alfa-, és bétareceptor-blokkolók napi dózisát is csökkenteni tudtuk. Később - mivel az alprazolam álmoságot, fáradtságot okozott - annak dózisát napi 0,5 mg-ra feleztük, azonban a hipertenzív epizódok ismételt megjelenése miatt adagját ismét kénytelenek voltunk 1 mg-ra emelni. Összességében a beteg 4 hetet töltött Klinikánk Intenzív Osztályán. Elbocsátásakor jelentősen javult állapot mellett még mindig voltak enyhébb rosszullétei.

8.2. A pseudopheochromocytoma és a neurogén kolecisztokinin kapcsolata

Amennyiben a rohamokban jelentkező, hipertenzív epizódok háttérében nem sikerül egyértelmű organikus okot találni és nincs bizonyíték a pheochromocytoma létezésére, akkor a pseudopheochromocytoma lehetőségére gondolni kell. Kiemelendő, hogy az ilyenkor kialakuló tünetekért nem emocionális stressz, hanem *szimpatoadrenális vegetatív idegrendszeri túlsúly* tehető felelőssé [420]. Ugyan néhány betegnél felfedezhetők szorongásos tünetek, azonban ez

elsősorban a rohamoktól való félelemből ered. Megtévesztő lehet, hogy egy közönséges pánikroham alatt is észlelhető tenzióemelkedés, azonban az jóval enyhébb, mint pseudopheochromocytoma esetén.

A benzodiazepinek (így az alprazolam) közismerten szorongáscsökkentő, szedatív, hipnotikus, antikonvulzív és izomrelaxáns effektussal bírnak. Hatásukat a GABA_A receptoron keresztül fejtik ki. A GABA_A receptor egy ionotróp receptor, egy ligandfüggő Cl⁻ csatorna. Az endogén ligand maga a GABA, ami a központi idegrendszer egyik gátló neurotranszmittere.

Mindezek mellett a *neurogén kolecisztokinin* (CCK) receptor a kórkép kialakulásában betöltött lehetséges szerepe is feltételezhető. A CCK receptor aktiváció ugyanis bizonyítottan szerepet játszik a pánik és a félelem megjelenésében. A benzodiazepinek elhagyása a CCK-receptorok gátlásának felszabadulását eredményezi, és ezáltal fokozódik a vaszkuláris tónus, mely paroxizmális vérnyomás-emelkedést és tahikardiát okozhat.

Mindezek alapján elmondható, hogy az anxiolitikum hirtelen elhagyása számos kórfolyamat együttes megjelenése révén vezethet e súlyos klinikai kórkép megjelenéséhez. A vezető tünetek háttérében (hirtelen megjelenő vérnyomás emelkedés és a megváltozott pitvari ingerképzés) a vegetatív idegrendszeri mediátorok koncentrációjának hirtelen módosulásai és a következményesen fokozódó szimpatikus idegrendszeri tónus kóroki szerepe feltételezhető.

9. MEGBESZÉLÉS

9.1. Pitvari elektrokardiográfiás markerek vizsgálata hemodialízis és hemodiafiltráció során

A hemodiafiltrációval összefüggésben nyert klinikai tapasztalatok alapján célul tűztük ki, hogy a konvektív kezelés és a hemodialízis pitvari és kamrai ritmuszavarok kialakulására kifejtett hatását vizsgáljuk. A pitvari anizotrópiát és aritmia hajlamot reprezentáló P hullám időtartamával és diszperziójával kapcsolatos tanulmányunk során bemutattuk, hogy konvektív kezelés alkalmával a kérdéses EKG mutatók jelentős módosulást nem mutattak. Hagyományos hemodialízis esetén azonban a pitvari EKG paraméterek vonatkozásában szignifikáns megnyúlást észleltünk. Eredményeinket az intrakardiális és az intravaszkuláris, továbbá az intersticiális folyadékterek megoszlását érintő, eltérő vesepótló modalitások közti különbözőségekkel magyarázzuk. A bal pitvari harántátmérő mérése során észlelt szignifikáns különbségek is a folyadékterek eltéréseinek szerepét igazolják. A hemodiafiltráció során nagyobb mértékben csökkenő pitvari szívizom-falfeszülés és a következményesen csökkenő aritmia hajlam magyarázhatja a pitvari extraszisztolék kisebb gyakoriságát, mely egyben a paroxizmális pitvarfibrilláció megjelenésének mérsékelt veszélyét sugallja. Megjegyzendő, hogy az elektrokardiográfiás és ultrahangos összefüggések úgy alakultak ki, hogy a két vesepótló módszer között az effektív volumeneltávolítás tekintetében nem észleltünk eltérést. A kálium-, magnézium-, foszfát-szintek és a pitvari EKG paraméterek tekintetében nem találtunk szignifikáns összefüggést, ezért ezen elektrolit paraméterek aritmiák genezisében játszott szerepét vizsgálatainkkal nem támasztottuk alá. Ugyanakkor a pitvari elektrokardiográfiás markerek és a nátrium-, kalcium-szint közti összefüggések azt igazolhatják, hogy a kérdéses ionok

esetén megjelenő szérumban koncentráció változások növelhetik az adott vese-pótló kezelés során kialakuló pitvari aritmiák veszélyét. Az ionkoncentráció változások aritmia hajlamot módosító hatását igazolja az a megfigyelésünk is, miszerint a hemodialízis terápia megkezdése előtt meghatározott szérumban bikarbonát koncentráció negatív korrelációban állt a pitvari elektrokardiográfiás paraméterekkel. Mindezek azt is jelenthetik, hogy az elektrolit paraméterek monitorozása és a mindennapi gyakorlatban végzett úgynevezett ionprofilozás jelentősen segíthetnek a pitvari szívritmuszavarok megelőzésében. A Holter EKG során nyert eredményeink bebizonyították, hogy a pitvari extraszisztolék konvencionális hemodialízis alkalmával gyakrabban jelentkeztek, mint hemodiafiltráció esetén, s ez egyben a hemodialízissel szövődő aritmia kockázatot sugallja. Eredményeink arra utalnak, hogy a konvektív terápia során észlelt elektrokardiográfiás jelenségek elsősorban a folyadékterek előnyösebb eloszlásából és a következményesen kedvezőbb intrakardiális nyomásviszonyok megjelenésével magyarázhatók. Eredményeinket a konvektív terápia által biztosított hatásosabb méregtelenítés és az aritmogenitás, kardiovaszkuláris rizikó vonatkozásában már bizonyított előnyök is magyarázzák.

A hemodiafiltráció aritmogenitásra kifejtett kedvező hatását nem csak felnőttekben, hanem gyermekekben is vizsgálták. Sawires és munkatársai 33 vesebetegségben szenvedő, vese-pótló kezelésre szoruló gyermek adatainak elemzése során megállapította, hogy az online hemodiafiltráció a hagyományos hemodialízishez hasonlítva csökkentette a P hullám diszperzió értékét, s így mérsékelte a pitvari aritmia hajlamot. Eredményük megerősíti jelen vizsgálataink során tett megfigyeléseinket, s egyben a hemodiafiltráció széles korcsoportokban történő előnyös alkalmazhatóságát is igazolja.

9.2. Kamrai repolarizációs elektrokardiográfiás markerek változása hemodialízis és hemodiafiltráció során

A QT diszperzió a kamrai szívizomzat repolarizációjának regionális eltéréseit jellemzi, és megnyúlása esetén fokozódik a reentry típusú ritmuszavarok, az életveszélyt okozó kamrai szívritmuszavarok és a hirtelen aritmia halál megjelenésének veszélye. A QT diszperzió megnyúlását számos kórképben, köztük vesebetegségben is leírták. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a QT diszperzió megnyúlásában, így a kamrai aritmia rizikó fokozásában a hemodialízis közvetlen szerepet játszik.

A hemodialízis kamrai aritmogenitásra gyakorolt hatását elemző tanulmányok eredményei alapján célunk volt, hogy összehasonlítsuk a hagyományos hemodialízis és a konvektív transzport elvén alapuló hemodiafiltráció kamrai repolarizációs elektrokardiográfiás markerekre gyakorolt hatását. Vizsgálataink során hemodiafiltráció alkalmával nem észleltünk olyan szignifikáns mértékű elektrokardiográfiás eltéréseket, mint hemodialízis esetén. E megfigyelés a hemodiafiltráció kamrai aritmia rizikóra vonatkozó kedvezőbb hatását bizonyítja. A hemodiafiltráció során QTmaxc és összkalcium, ionizált kalcium tekintetében megjelenő negatív korreláció, és a hemodialízis alkalmával észlelt QTmaxc és szérum nátrium közötti pozitív kapcsolat az adott vesepótló kezeléshez társuló ionkoncentráció változás kamrai aritmogenitásra kifejtett hatására utalhat. Eredményeink alapján arra következtetünk, hogy a kérdéses ionok szérum koncentrációjának monitorozása, a vesepótló kezelések során olykor indokolt ionprofilozás alkalmazása a kamrai szívritmuszavarok kialakulásának kockázatát csökkentheti. Egy korábbi tanulmányban Buemi és munkatársai a munkacsoportunk megállapításait megerősítő

megfigyelésekről számoltak be. A 28 hemodiafiltrációban részesülő vesebeteg adatait feldolgozó tanulmányban az ionprofilozás előnyét és a dializáló oldat kálium koncentrációjának változtatása kapcsán fellépő QT intervallum megnyúlását igazolták, ezzel rávilágítva az elektrolitzavar kamrai aritmia rizikó fokozódásában betöltött szerepére. Egy újabb hemodiafiltrációval foglalkozó vizsgálatban Severi és munkatársai a kalcium profilozás kamrai aritmia rizikóra (QT intervallum hosszára) és a hemodinamikai státuszra kifejtett kedvező hatását erősítették meg.

A bal kamrai tömegindex és a QTmax, QTmaxc, QTd mindkét kezelési modalitás esetén - függetlenül a vesepótló kezelés fajtájától - pozitív korrelációban álltak, amely a kamrai hipertrófia aritmogenezisben betöltött kóroki szerepére irányítja a figyelmet. A kamrai szívizomzat malignus kamrai aritmiák kialakulásában és az újraélesztés kimenetelében betöltött fontos szerepét egy későbbi klinikai vizsgálatunkban is igazoltuk.

A bal kamra hipertrófia és a háttérben álló obezitás kamrai aritmogenezisre gyakorolt káros hatását több munkacsoport is leírta, s ezzel megerősítette a jelen vizsgálatainkban észlelt összefüggéseket.

A kamrai strukturális remodelling következtében fellépő szisztolés diszfunkció és a kamrai aritmia hajlam közötti összefüggést saját eredményeink is igazolták, és ez mindkét vesepótló kezelési típus esetén érvényes volt. A 24-órás EKG monitorozás során bár malignus kamrai ritmuszavar egyik kezelési ágon sem jelentkezett, azonban a kamrai extraszisztolék hemodialízis során gyakoribbak voltak, mely a konvencionális kezeléshez kapcsolt fokozott kamrai aritmia vulnerabilitást mutatja.

A T csúcs-vég távolság és az aritmogenitási index az ugyancsak a kamrai repolarizáció inhomogenitását reprezentáló, egyre szélesebb

körben alkalmazott elektrokardiográfiás markerek. Ezen új aritmia markerekkel végzett vizsgálataink eredményei alapján elmondható, hogy a T csúcs-vég távolság és az aritmogenitási index szignifikánsan csak hemodialízis során nyúlt meg, mely a konvencionális vesepótló kezeléssel összefüggő fokozott kamrai aritmia veszélyt reprezentálja. E megállapításunkat az a megfigyelés is alátámasztja, miszerint az aritmogenitási index és a kamrai extraszisztolék is csupán haemodialízis során mutattak szignifikáns pozitív korrelációt. Eredményeink a QT paraméterek vizsgálata során észleltekkel hasonló módon azt sugallják, hogy a hagyományos hemodialízis a kamrai aritmiák és a hirtelen szívhalál megjelenése szempontjából nagyobb veszélyt hordoz, mint a konvektív terápia.

A bal pitvari harántátmérő és a vena cava inferior átmérője hagyományos vesepótló kezelés során szignifikáns összefüggést mutatott a T hullám paraméterekkel, mely a volumenterek és intrakardiális nyomásviszonyok vesepótló kezelések közötti eltérő alakulásával magyarázható. A T csúcs-vég távolság szérum nátrium koncentrációval igazolt szignifikáns korrelációja, ugyanakkor az elektrolit egyensúly fenntartására irányuló törekvések fontosságára és a vesepótló kezelések során gyakran alkalmazott ionprofilozás indokoltságára hívja fel a figyelmet.

A hemodialízis T csúcs-vég távolságra gyakorolt hatását és a szérum kalcium koncentráció elektrokardiográfiás markerre kifejtett hatását Ozportakal és munkatársai egy közelmúltban publikált tanulmányban vizsgálták. Az 50 krónikus hemodialízis programban résztvevő vesebeteg adatainak elemzése alapján megállapították, hogy a hemodialízis megnyújtja a T csúcs-vég távolságot, ezzel munkacsoportunk megfigyelését is igazolva. Az elektrokardiográfiás

marker megnyúlása kifejezettebb volt az alacsonyabb szérumszintű kalciumkoncentrációval bíró betegekben, ismételten ráirányítva a figyelmet az elektrolitzavarok aritmogenezisben kifejtett fontos szerepére.

A veseelégtelenség kamrai aritmogenezisre gyakorolt kedvezőtlen hatását igazolta egy Monfared és munkatársai által végzett vizsgálat, ahol a hemodializált, végstádiumú vesebetegek megnyúlt T csúcs-vég távolsága és az aritmogenitási index a vesetranszplantációt követően normalizálódott.

9.3. Az echokardiográfia során nyert további eredmények értelmezése

A szívultrahang vizsgálatok során a bal kamrai diasztolés funkciót és a bal kamrai töltőnyomást becsülő paraméterek tekintetében a két vesepótló modalitás között jelentős eltérések mutatkoztak. Kiemelendő, hogy eredményeinket úgy nyertük, hogy az effektív volumen eltávolítás mértékében a két kezelési típus vonatkozásában nem találtunk különbséget. A bal kamrai töltőnyomást megjelenítő E/Ea hányados és a testtömeg között csak hemodiafiltráció alkalmával találtunk pozitív korrelációt, továbbá a bal pitvari átmérő változása csupán hemodiafiltráció esetén állt kapcsolatban az E/Ea csökkenésével. A megfigyelés hátterét a konvektív transzport adta előnyökből származó szöveti folyadékdisztribúció különbözőségével magyarázzuk. Az NO és ADMA szérumszintje mindkét vesepótló kezelési modalitás esetén csökkent, mely a két vegyület metabolizmusának hasonlóságát bizonyítja. A mitrális áramlási változók (A és E/A), illetve az NO tekintetében csak hemodiafiltráció során jelentkezett szignifikáns korreláció, mely a konvektív kezelés alkalmával bekövetkező intrakardiális nyomáscsökkenés bal kamrai diasztolés funkcióra gyakorolt kedvező

hatását sugallja. Megfigyelésünket megerősíti az az Ohtake és munkatársai által 2012-ben publikált tanulmány, melyben egy éven át tartó utánkövetés során a diasztolés funkció megőrzését a hagyományos hemodialízishez képest a hemodiafiltráció jobban szolgálta [364].

Mindezek alapján azt feltételezzük, hogy az elektrokardiográfiás és szívultrahang paraméterek vonatkozásában leírt változások hátterét elsősorban a hemodiafiltráció során megjelenő effektív intrakardiális volumen- és nyomáscsökkenés magyarázhatja.

9.4. Az anxiolitikum elvonás vegetatív idegrendszer működésére gyakorolt hatása

Számos klinikai kórkép részeként megjelenhet paroxizmális hipertenzió. Amennyiben a kórkép szimpatikotónia patomechanizmusán alapul, úgy rendszerint a magasvérnyomás mellett a szív ingerképzési frekvenciáját érintő, többnyire fiziológias mechanizmusú automácia változás is észlelhető. A szimpatikus idegrendszeri aktivitás által kiváltott rapid klinikai állapotromlás egyik ritka oka a pseudopheochromocytoma. E betegségben az α_1 - és β -receptorok sűrűsége növekszik, ezért az α - és bétareceptor-blokkoló terápia a tünetek mérséklődését és a rohamok gyakoriságának mérséklődését eredményezheti. Pseudopheochromocytomában szenvedő betegek kezelése során bebizonyosodott, hogy az antidepresszánsok (pl. desipramin) és szorongáscsökkentők együttes alkalmazása, továbbá a szimultán végzett pszichés vezetés additív terápiás előnyt jelent. Megjegyzendő azonban, hogy a gyógyszeres és pszichológiai-pszichiátriát terápiai lehetőségek elsősorban a tüneteket és az autonóm diszfunkciót befolyásolják, ugyanakkor az alapul szolgáló mechanizmust nem tudják meggyógyítani.

A pseudopheochromocytoma patomechanizmusának elemzése és a terápia hatékonyságának fokozása érdekében vizsgálataink második fázisában az autonóm idegrendszeri működészavar kóroki szerepét egy nőbetegünk esetén keresztül mutattuk be. Betegünk kórtörténetéből kiemelendő, a korábban alkalmazott alprazolam szedését előzetes egyeztetés nélkül felfüggesztette. A terápia megszakításának eredményeként szimpatikus idegrendszeri túlsúly és következményes rohamokban jelentkező vérnyomásemelkedés, encephalopathiás tünetek és szinusz tachikardia jelent meg. Hangsúlyozandó, hogy e tünetek nem az alapbetegségül szolgáló pánikbetegség okán jelentek meg, továbbá a rosszuléteket nem lelki ok váltotta ki. A másodlagos szervi betegségre visszavezethető hipertónia kóroki szerepének kizárása után a pseudopheochromocytomát kórisméztünk. Az elsőként alkalmazott α -, és β - receptor-blokkoló terápia nem járt sikerrel, a hirtelen állapotrosszabbodások ismétlődtek. Ekkor vetődött fel, hogy az alprazolam előzetes bejelentés nélküli megvonása szerepet játszhat a súlyos klinikai állapotrosszabbodások létrejöttében. E feltételezésünket igazolta, hogy az alprazolam terápia újraindítása betegünk klinikai állapotának és életminőségének rapid javulásához vezetett. A farmakológiában rendszeresen alkalmazott úgynevezett pozitív challenge teszt, azaz az alprazolam előre megtervezett csökkentése kapcsán megjelenő klinikai tünetek (jelen esetünkben paroxizmális hipertenzió és szinusz tachikardiás epizódok) a gyógyszermegvonás patofiziológiai szerepét alátámasztotta. Betegünk kórtörténetének bemutatása a nemzetközi irodalomban elsők között irányította a figyelmet az anxiolitikum elvonás káros következményeire és egyben megerősítette a szimpatikus tónusfokozódás értónus szabályozás és szív-ingerképzés vonatkozásában korábban is igazolt szerepvállalását. Esetünk publikációjával elsők között igazoltuk, hogy egy anxiolitikus hatású

gyógyszer szedésének felfüggesztése súlyos, életveszélyes tünetekkel járó rapid állapotromlást eredményezhet és igazoltuk az autonóm idegrendszeri egyensúlyzavar (szimpatikotómia) vérnyomás szabályozásában és szív-ingerképzésben betöltött fontos szabályozó szerepét. A pseudopheochromocytoma egy lehetséges mechanizmusaként *a kolecisztokinin receptor aktivációját azonosítottuk*. E felismerés háttéréül szolgálhat, hogy a benzodiazepin terápia felfüggesztése okán a kolecisztokinin receptorok a gátlás alól felszabadulnak, így szimpatikus tónusfokozódás jön létre, mely a részletezett klinikai tünetek kiváltásában alapvető szerepet játszott. Hangsúlyozzuk, hogy e betegség gyógyszeres, belgyógyászati-sürgősségi terápiája mellett (α -, és β receptor-blokkolók) az időben elrendelt, individuális pszichológiai és pszicho-farmakológiai kezelés elkerülhetetlen.

10. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Hemodiafiltráció során a P-hullám intervallum és a P diszperzió nem változott szignifikáns mértékben, míg hemodialízis esetén e markerek szignifikáns mértékű megnyúlást mutattak. Hemodialízis során a pitvari extraszisztolék gyakrabban jelentkeztek, mint hemodiafiltráció esetén, mely a konvencionális vesepótló kezelés pitvari aritmia hajlam fokozásában játszott szerepét sugallja. A P-hullám intervallum és a P diszperzió, valamint a szérum nátrium, és kalcium vonatkozásában észlelt szignifikáns korrelációk, az ezen ionokat érintő koncentráció változások pitvari aritmogenezisben betöltött kóroki szerepére világítanak rá. E megfigyelés a klinikai gyakorlatban egyre szélesebb körben alkalmazott ionprofilozás, illetve a pre- és intradialitikus elektrolit ellenőrzés fontosságát és létjogosultságát igazolja.
2. A hemodiafiltráció során bekövetkezett szignifikáns mértékű bal pitvari harántátmérő csökkenés a folyadékterek eloszlásának, illetve az intravaszkuláris és intrakardiális nyomásviszonyok két vesepótló kezelési modalitás közti eltéréséből adódhat. Kiemelendő, hogy e vizsgálataink során az effektív volumencsökkentés vonatkozásában a különböző művese modalitások eseteiben szignifikáns különbség nem jelentkezett.
3. Hemodiafiltráció során a QT intervallum és diszperzió szignifikáns mértékben nem módosult, azonban hemodialízis esetén mindkét elektrokardiográfiás paraméter szignifikáns megnyúlást mutatott. Konvencionális vesepótló terápia során a kamrai repolarizációs paraméterek megnyúlása mellett a kamrai extraszisztolék is szignifikánsan gyakrabban jelentkeztek, mely a hemodialízissel szövődő fokozott kamrai aritmia hajlamot jelzi. Hemodiafiltráció

során a kalcium és QT intervallum közötti negatív korreláció, a hemodialízis alkalmával észlelt szérum nátrium és QT intervallum közötti pozitív korreláció az adott vesepótló kezelés során jelentkező ionkoncentráció változás kamrai aritmogenezisre gyakorolt hatására irányítja a figyelmet, s az egyénre szabott ionprofil terápia fontosságát erősíti meg.

4. A T csúcs-vég távolság és az aritmogenitási index szignifikáns megnyúlását csupán hemodialízis során észleltük, mely a kamrai aritmiák kialakulásának konvencionális vesepótló terápia során megjelenő fokozott rizikóját támasztja alá. Az aritmogenitási index és a kamrai extraszisztolék is hemodialízis során mutattak szignifikáns pozitív korrelációt. Ezek az eredmények is azt sugallják, hogy a hagyományos hemodialízis a hemodiafiltrációhoz képest a kamrai aritmiák megjelenésének fokozott veszélyét hordozza. A T csúcs-vég távolság és a szérum nátrium, hemodialízis során észlelt szignifikáns korrelációja is az elektrolit egyensúly fenntartására irányuló törekvések fontosságára és az ionprofilozás klinikai hasznára irányítja a figyelmet.
5. Az echokardiográfiás vizsgálatok eredményei alapján megállapítható, hogy a konvektív terápia során észlelt E/A arány csökkenés, az E/Ea és testtömeg közötti pozitív korreláció, a bal pitvari harántátmérő és E/Ea korrelációja, illetve a véna cava inferior kiindulási átmérője és E/Ea közötti szignifikáns kapcsolat a hemodiafiltráció során megvalósuló intrakardiális nyomáscsökkenés diasztolés funkcióra gyakorolt kedvező hatását sugallja. Az NO és ADMA szérum koncentrációja mindkét vesepótló modalitás során csökkent, azonban a mitrális áramlási paraméterek (A és E/A), illetve az NO szérumszint között csak hemodiafiltráció során jelentkezett

szignifikáns korreláció. Ez az összefüggés is a hemodiafiltráció bal kamrai diasztolés funkcióra gyakorolt előnyös hatásából következhet. A bal kamrai tömegindex és a repolarizációs markerek között mindkét vesepótló modalitás esetén pozitív korrelációt találtunk, mely a kamrai miokardium tömegnövekedésének aritmogenezisben játszott, a vesepótló kezelés fajtájától függetlenül fennálló kóroki szerepét bizonyítja.

6. A pitvari és kamrai aritmiák rizikóbecslése érdekében vizsgált elektrokardiográfiás markerekkel nyert eredményeink és a nemzetközi irodalomban fellelhető, megfigyeléseinket megerősítő publikációk alapján a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Sürgősségi Klinikáján a mindennapi sürgősségi diagnosztikát érintő eljárásrendet módosítottuk. A kivizsgálási protokoll fontos elemévé vált a disszertációban részletezett elektrokardiográfiás markerek és egyéb sürgősségi kardiológiai vizsgálómódszerek – kiemelten az echokardiográfia - együttes értékelése. A vizsgálati eredményeink alapján kialakított új módszer segítségével a fokozott aritmia kockázatú betegek időben történő felismerésére és a prevenció szemléletet is tükröző sürgősségi terápia kialakítására egyaránt lehetőség nyílt.
7. Pseudopheochromocytoma esetén az alprazolam dózisának előre tervezett mérséklésekor kialakuló vérnyomásemelkedés és szinusz tahikardia (ún. pozitív challenge teszt) a benzodiazepin elhagyásának rapid klinikai állapotromlásban betöltött kóroki szerepét igazolja. A pseudopheochromocytoma egyik lehetséges kóroki tényezőjeként a kolecisztokinin receptor aktivációját azonosítottuk.

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Megkülönböztetett köszönetemet fejezem ki Dr. Szilvássy Zoltán Professzor Úrnak azért a jelentős támogatásért, amely mind a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati Intézetében és Sürgősségi Orvostan Tanszékén, mind a Klinikai Központ Sürgősségi Klinikáján folytatott kutatói tevékenységemet aktívan elősegítette. Köszönöm, hogy a farmakológiai kezelés aritmogenezisben betöltött szerepének vizsgálata során felvetődő kérdések megválaszolásában munkacsoportunknak értékes segítséget nyújtott.

Köszönettel tartozom Dr. Berényi Ervin Professzor Úrnak, aki a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Elnökeként a sürgősségi diagnosztikai tevékenység műszeres feltételeinek megteremtéséhez és a szakmai eljárásrendek kidolgozásához jelentős segítséget nyújtott.

Kiemelt köszönettel tartozom korábbi intézetvezetőmnek, Dr. Paragh György Professzor Úrnak, a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati Intézetében folytatott tudományos munkám aktív támogatásáért, a kutatási feltételek megteremtéséért, értékes szakmai iránymutatásáért. Köszönöm, hogy PhD társ-témavezetőmként a vizsgálatok megtervezéséhez és az adatok értékeléséhez jelentős segítséget nyújtott.

Megkülönböztetett köszönettel tartozom Dr. Lőrincz István egyetemi docens Úrnak, hogy szakmai iránymutatása, kitartó támogatása mellett az elektrokardiográfiás paraméterek mérési módszereivel, a szívritmuszavarok prevenciójával, gyógyszeres és eszközös kezelési lehetőségeivel már orvostanhallgató koromban megismerkedhettem. Később PhD társ-témavezetőmként a pitvari és kamrai aritmia markerek mérési technikájának megtanításán túl, az adatok kritikus és precíz elemzése terén, továbbá az elektrokardiográfiás vizsgálatok tervezése,

kivitelezése vonatkozásában számomra jelentős segítséget nyújtott, mely nagyban hozzájárult mind orvosi szemléletem fejlődéséhez, mind a tudományos értekezés elkészítéséhez.

Hálás köszönettel tartozom Dr. Balla József Professzor Úrnak azért a jelentős támogatásért, amely a vesebetegségben szenvedők kardiovaszkuláris rizikófaktorainak alapos megismeréséhez, megértéséhez, a vesepótló kezelések során elvégzett klinikai vizsgálatok megtervezéséhez és kivitelezéséhez, továbbá az adatok értékeléséhez és tudományos igényű publikálásához nélkülözhetetlen volt.

Kiemelt köszönettel tartozom Dr. Kovács Péter Professzor Úrnak a klinikai vizsgálatok megtervezésében, kivitelezésében, az adatok kritikus elemzésében kifejtett folyamatos és önzetlen támogatásáért, a klinikai farmakológiai vonatkozású kérdések megválaszolása érdekében adott értékes és gondolatébresztő tanácsaiért, a sürgősségi diagnosztikai protokollok kidolgozásában nyújtott bölcs iránymutatásaiért.

Köszönöm Dr. Pfliegler György Tanár Úrnak, hogy a disszertációban bemutatott beteg sürgősségi és intenzív ellátása során felmerülő kérdések megválaszolásában segítségemre volt.

Köszönöm Karányi Zsolt matematikus Úrnak a statisztikai számítások során nyújtott segítségét.

Köszönöm Dr. Barna Sándornak a képalkotó diagnosztikával, izotópos vizsgálattal kapcsolatos segítségét.

Köszönettel tartozom a Fresenius Medical Care Extracorporalis Szervpótló Centrum orvosainak és nővéreinek, a Belgyógyászati Intézet Kutató Laboratórium munkatársainak, továbbá a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Sürgősségi Klinika és a Belgyógyászati Intézet Intenzív Osztály dolgozóinak kutatói tevékenységem támogatásáért.

Őszinte köszönettel tartozom kutatócsoportom tagjainak, a vezetésem mellett PhD fokozatot szerzett Dr. Czifra Árpádnak és Dr. Páll Alida Magdolnának, illetve az irányításommal PhD programban dolgozó Dr. Sebestyén Veronikának, Dr. Ujvárosy Dórának és Dr. Ötvös Tamásnak, munkacsoportunk további tagjainak Dr. Somodi Sándornak és Dr. Csige Imrének, továbbá a kutatási projekteken közreműködő és segítséget nyújtó Tanszékek és Kutatócsoportok munkatársainak azért az áldozatos munkájukért, mely nélkül közös eredményeink nem születhettek volna meg.

Végül, hálás köszönetet mondok a Családom türelméért és kitartó támogatásáért, mely nélkül a disszertáció nem készülhetett volna el.

12. KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

A disszertáció alapjául szolgáló közlemények

1. Czifra, Á., Páll, A., Kulcsár, J., Barta, K., Kertész, A., Paragh, G., Lőrincz, I., Jenei, Z., Agarwal, A., Zarjou, A., Balla, J., **Szabó, Z.:** Hemodialysis and hemodiafiltration differently modulate left ventricular diastolic function. BMC Nephrol. 14 (1), [76-82], 2013. **IF: 1,52**
2. Barta, K., Czifra, Á., Kun, C., Páll, A., Kulcsár, J., Paragh, G., Lőrincz, I., Padra, J., Agarwal, A., Zarjou, A., Balla, J., **Szabó, Z.:** Hemodiafiltration beneficially affects QT interval duration and dispersion compared to hemodialysis. Clin Exp Nephrol. 18 (6), 952-959, 2014. **IF: 2,02**
3. Páll, A., Becs, G., Erdei, A., Sira, L., Czifra, Á., Barna, S., Kovács, P., Páll, D., Pfliegler, G., Paragh, G., **Szabó, Z.:** Pseudopheochromocytoma induced by anxiolytic withdrawal. Eur. J. Med. Res. 19 (1), 2014. **IF: 1,495**
4. Czifra, Á., Páll, A., Sebestyén, V., Barta, K., Lőrincz, I., Balla, J., Paragh, G., **Szabó, Z.:** Végstádiumú vesebetegség és kamrai szívritmuszavarok: a hemodialízis és a hemodiafiltráció a kamrai repolarizációt eltérően befolyásolja. Orv. Hetil. 156 (12), 463-471, 2015. **IF: 0,291**
5. Páll, A., Czifra, Á., Sebestyén, V., Becs, G., Kun, C., Balla, J., Paragh, G., Lőrincz, I., Páll, D., Padra, J., Agarwal, A., Zarjou, A., **Szabó, Z.:** Hemodiafiltration and hemodialysis differently affect P wave duration and dispersion on the surface electrocardiogram. Int. Urol. Nephrol. 48 (2), 271-277, 2016. **IF: 1,564**

6. Páll, A., Sebestyén, V., Czifra, Á., Becs, G., Anupam, A., Zarjou, A., Paragh, G., Lőrincz, I., Balla, J., **Szabó, Z.**: The disparate effect of hemodialysis and hemodiafiltration on T-wave-peak-to-end interval (Tpe) and Tpe/QT ratio of the surface electrocardiogram. *Trauma Emerg. Care.* 2 (4), 1-6, 2017.
7. **Szabó, Z.**, Kakuk, G., Fülöp, T., Mátyus, J., Balla, J., Kárpáti, I., Juhász, A., Kun, C., Karányi, Z., Lőrincz, I.: Effects of haemodialysis on maximum P wave duration and P wave dispersion. *Nephrol. Dial. Transplant.* 17 (9), 1634-1638, 2002. **IF: 2,57**
8. **Szabó, Z.**, Harangi, M., Lőrincz, I., Seres, I., Katona, E., Karányi, Z., Paragh, G.: Effect of hyperlipidemia on QT dispersion in patients without ischemic heart disease. *Can. J. Cardiol.* 21 (10), 847-850, 2005. **IF: 1,357**
9. Ujvárosy, D., Sebestyén, V., Pataki, T., Ötvös, T., Lőrincz, I., Paragh, G., **Szabó, Z.**: Cardiovascular risk factors differently affect the survival of patients undergoing manual or mechanical resuscitation. *BMC Cardiovasc Disord.* 18 (1), 1-7, 2018. **IF: 1,812**
10. Csige, I., Ujvárosy, D., **Szabó, Z.**, Lőrincz, I., Paragh, G., Harangi, M., Somodi, S.: The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J. Diabetes Res.* 2018 1-12, 2018. **IF: 2,885**
11. Juhász, B., Kertész, A., Balla, J., Balla, G., **Szabó, Z.**, Bombicz, M., Priksz, D., Gesztelyi, R., Varga, B., Haines, D., Tósaki, Á.: Cardioprotective Effects of Sour Cherry Seed Extract (SCSE) on the Hypercholesterolemic Rabbit Heart. *Curr Pharm Des.* 2013;19(39):6896-905. **IF: 3,288**

12. Kiss, R., Szabó, K., Gesztelyi, R., Somodi, S., Kovács, P., **Szabó, Z.**, Németh, J., Priksz, D., Kurucz, A., Juhász, B., Szilvássy, Z.: Insulin-Sensitizer Effects of Fenugreek Seeds in Parallel with Changes in Plasma MCH Levels in Healthy Volunteers. *Int. J. Mol. Sci.* 19 (3), 771-, 2018. **IF: 3,687**
13. Hornyák, L., Dobos, N., Koncz, G., Karányi, Z., Páll, D., **Szabó, Z.**, Halmos, G., Székvölgyi, L.: The role of indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) in cancer development, diagnostics, and therapy. *Front. Immunol.* 9 (151), 1-8, 2018. **IF: 5,511**
14. Hetey, S., Boros-Oláh, B., Kuik-Rózsa, T., Li, Q., Karányi, Z., **Szabó, Z.**, Roszik, J., Szalóki, N., Vámosi, G., Tóth, K., Székvölgyi, L.: Biophysical characterization of histone H3.3 K27M point mutation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 490 (3), 868-875, 2017. **IF: 2,559**
15. **Szabó, Z.**, Sebestyén, V., Ujvárosy, D., Ötvös, T., Végh, L., Lőrincz, I.: A pitvarfibrilláció sürgősségi diagnosztikája és kezelése az újabb adatok tükrében. *Magyar Mentésügy.* 31 (1), 24-33, 2017.
16. Sebestyén, V., **Szabó, Z.**: The role of electrocardiographic markers in the prevention of atrial and ventricular arrhythmias. *InTech*, [s.n.], 2016.
17. Sebestyén, V., **Szabó, Z.**: The Value of P Wave Interval and Dispersion in the Prediction of Atrial Fibrillation in the Emergency Setting. *Austin Emerg. Med.* 2 (9), 1-2, 2016.
18. Simkó, J., **Szabó, Z.**, Barta, K., Ujvárosy, D., Nánási, P., Lőrincz, I.: A hirtelen szívhalál molekuláris és genetikai háttere. *Orv. Hetil.* 153 (50), 1967-1983, 2012.

19. Lőrincz, I., **Szabó, Z.**, Simkó, J., Szánthó, E., Barta, K., Füzi, M., Szigeti, G.: A pitvarfibrilláció és a vegetatív idegrendszer. Orv. Hetil. 149 (43), 2019-2028, 2008.

A PhD fokozat megszerzése óta megjelent tudományos közlemények

1. Boros-Oláh, B., Dobos, N., Hornyák, L., **Szabó, Z.**, Karányi, Zs., Halmos, G., Roszik, J., Székvölgyi, L.: Drugging the R-loop interactome: RNA-DNA hybrid binding proteins as targets for cancer therapy. DNA REPAIR, 2019 (In Press) **IF: 3,711**
2. Ujvárosy, D., Sebestyén, V., Pataki, T., Ötvös, T., Lőrincz, I., Paragh, G., **Szabó, Z.**: Cardiovascular risk factors differently affect the survival of patients undergoing manual or mechanical resuscitation. BMC Cardiovasc Disord. 18 (1), 1-7, 2018. **IF: 1,812**
3. Boruzs, K., Juhász, A., Nagy, C., **Szabó, Z.**, Jakovljevic, M., Bíró, K., Ádány, R.: High Inequalities Associated With Socioeconomic Deprivation in Cardiovascular Disease Burden and Antihypertensive Medication in Hungary. Front. Pharmacol. 9 1-14, 2018. **IF: 3,831**
4. Kiss, R., Szabó, K., Gesztelyi, R., Somodi, S., Kovács, P., **Szabó, Z.**, Németh, J., Priksz, D., Kurucz, A., Juhász, B., Szilvássy, Z.: Insulin-Sensitizer Effects of Fenugreek Seeds in Parallel with Changes in Plasma MCH Levels in Healthy Volunteers. Int. J. Mol. Sci. 19 (3), 771-, 2018. **IF: 3,687**
5. Csige, I., Ujvárosy, D., **Szabó, Z.**, Lőrincz, I., Paragh, G., Harangi, M., Somodi, S.: The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. J. Diabetes Res. 2018 1-12, 2018. **IF: 2,885**

6. Hornyák, L., Dobos, N., Koncz, G., Karányi, Z., Páll, D., **Szabó, Z.**, Halmos, G., Székvölgyi, L.: The role of indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) in cancer development, diagnostics, and therapy. *Front. Immunol.* 9 (151), 1-8, 2018. **IF: 5,511**
7. **Szabó, Z.**, Sebestyén, V., Ujvárosy, D., Ötvös, T., Végh, L., Lőrincz, I.: A pitvarfibrilláció sürgősségi diagnosztikája és kezelése az újabb adatok tükrében. *Magyar Mentésügy.* 31 (1), 24-33, 2017.
8. Hetey, S., Boros-Oláh, B., Kuik-Rózsa, T., Li, Q., Karányi, Z., **Szabó, Z.**, Roszik, J., Szalóki, N., Vámosi, G., Tóth, K., Székvölgyi, L.: Biophysical characterization of histone H3.3 K27M point mutation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 490 (3), 868-875, 2017. **IF: 2,559**
9. Páll, A., Sebestyén, V., Czifra, Á., Becs, G., Anupam, A., Zarjou, A., Paragh, G., Lőrincz, I., Balla, J., **Szabó, Z.**: The disparate effect of hemodialysis and hemodiafiltration on T-wave-peak-to-end interval (Tpe) and Tpe/QT ratio of the surface electrocardiogram. *Trauma Emerg. Care.* 2 (4), 1-6, 2017.
10. **Szabó, Z.**: A direkt Xa faktorgátló rivaroxaban alkalmazásával nyert tapasztalatok egy tüdőtranszplantációban részesülő beteg esete kapcsán. *Trombózis Magazin* 10 1-10, 2016.
11. Ötvös, T., **Szabó, Z.**: A vízbe fúlás megelőzése, fuldoklók helyszíni ellátása. *Orvostovábbk. Szle.* 23 (7-8), 57-59, 2016.
12. Páll, A., Czifra, Á., Sebestyén, V., Becs, G., Kun, C., Balla, J., Paragh, G., Lőrincz, I., Páll, D., Padra, J., Agarwal, A., Zarjou, A., **Szabó, Z.**: Hemodiafiltration and hemodialysis differently affect P wave duration and dispersion on the surface electrocardiogram. *Int. Urol. Nephrol.* 48 (2), 271-277, 2016. **IF: 1,564**

13. Sebestyén, V., **Szabó, Z.**: The Value of P Wave Interval and Dispersion in the Prediction of Atrial Fibrillation in the Emergency Setting. *Austin Emerg. Med.* 2 (9), 1-2, 2016.
14. Bányász, T., Szentandrassy, N., Magyar, J., **Szabó, Z.**, Nánási, P., Chen-Izu, Y., Izu, L.: An emerging antiarrhythmic target: late sodium current. *Curr. Pharm. Des.* 21 (8), 1073-1090, 2015. **IF: 3,052**
15. Gazdag, A., Nagy, E., Erdei, A., Bodor, M., Berta, E., **Szabó, Z.**, Jenei, Z.: Aortic stiffness and left ventricular function in patients with differentiated thyroid cancer. *J. Endocrinol. Invest.* 38 (2), 133-142, 2015. **IF: 1,994**
16. Sipeki, N., Dávida, L., Pályu, E., Altorjay, I., Hársfalvi, J., Antal-Szalmás, P., **Szabó, Z.**, Veres, G., Shums, Z., Norman, G., Lakatos, P., Papp, M.: Prevalence, significance and predictive value of antiphospholipid antibodies in Crohn's disease. *World J. Gastroenterol.* 21 (22), 6952-6964, 2015. **IF: 2,787**
17. Kósa, Z., Moravcsik-Kornyicki, Á., Diószegi, J., Roberts, B., **Szabó, Z.**, Sándor, J., Ádány, R.: Prevalence of metabolic syndrome among Roma: a comparative health examination survey in Hungary. *Eur. J. Public Health.* 25 (2), 299-304, 2015. **IF: 2,751**
18. Czifra, Á., Páll, A., Sebestyén, V., Barta, K., Lőrincz, I., Balla, J., Paragh, G., **Szabó, Z.**: Végstádiumú vesebetegség és kamrai szívritmuszavarok: a hemodialízis és a hemodiafiltráció a kamrai repolarizációt eltérően befolyásolja. *Orv. Hetil.* 156 (12), 463-471, 2015.
19. Barta, K., Czifra, Á., Kun, C., Páll, A., Kulcsár, J., Paragh, G., Lőrincz, I., Padra, J., Agarwal, A., Zarjou, A., Balla, J., **Szabó, Z.**:

Hemodiafiltration beneficially affects QT interval duration and dispersion compared to hemodialysis. *Clin Exp Nephrol.* 18 (6), 952-959, 2014. **IF: 2,02**

20. Páll, A., Czifra, Á., Vitális, Z., Papp, M., Paragh, G., **Szabó, Z.:** Pathophysiological and clinical approach to cirrhotic cardiomyopathy.

J. Gastrointestin. Liver Dis. 23 (3), 1-10, 2014. **IF: 2,202**

21. Páll, A., Becs, G., Erdei, A., Sira, L., Czifra, Á., Barna, S., Kovács, P., Páll, D., Pfliegler, G., Paragh, G., **Szabó, Z.:** Pseudopheochromocytoma induced by anxiolytic withdrawal. *Eur. J. Med. Res.* 19 (1), 2014. **IF: 1,495**

22. Páll, D., Szántó, I., **Szabó, Z.:** Triple Combination Therapy in Hypertension: the Antihypertensive Efficacy of Treatment with Perindopril, Amlodipine, and Indapamide SR. *Clin. Drug Investig.* 34 (10), 701-708, 2014. **IF: 1,557**

23. Juhász, B., Kertész, A., Balla, J., Balla, G., **Szabó, Z.,** Bombicz, M., Priksz, D., Gesztelyi, R., Varga, B., Haines, D., Tósaki, Á.: Cardioprotective Effects of Sour Cherry Seed Extract (SCSE) on the Hypercholesterolemic Rabbit Heart. *Curr Pharm Des.* 2013;19(39):6896-905. **IF: 3,288**

24. Czifra, Á., Páll, A., Kulcsár, J., Barta, K., Kertész, A., Paragh, G., Lőrincz, I., Jenei, Z., Agarwal, A., Zarjou, A., Balla, J., **Szabó, Z.:** Hemodialysis and hemodiafiltration differently modulate left ventricular diastolic function. **IF: 1,52**

25. Simkó, J., **Szabó, Z.,** Barta, K., Ujvárosy, D., Nánási, P., Lőrincz, I.: A hirtelen szívhalál molekuláris és genetikai háttere. *Orv. Hetil.* 153 (50), 1967-1983, 2012.

26. **Szabó, Z.**, Paragh, G.: A bétareceptor-blokkolók szerepe a hipertenzív szívbetegség kezelésében. *Metabolizmus*. 9 (5), 290-294, 2011.
27. Szántó, E., **Szabó, Z.**, Varga, J., Paragh, G., Oláh, A.: Nagy érzékenységű troponintesztek értékelése: akut vagy krónikus szívizom-károsodás? *Orv. Hetil.* 152 (38), 1528-1534, 2011.
28. Lőrincz, I., Szánthó, E., Simkó, J., **Szabó, Z.**, Barta, K., Füzi, M., Szigeti, G.: A fokozott arrhythmiarizikó új markere: a mikrovolt T-hullám-alternáns patomechanizmusa és vizsgálati módszerei. *Orv. Hetil.* 151 (30), 1215-1224, 2010.
29. Varga, E., Wórum, F., **Szabó, Z.**, Lőrincz, I.: Motor vehicle accident with complete loss of consciousness due to neurocardiogenic syncope. *Europace*. 2 (Suppl.), A 33, 2010.
30. Barta, K., **Szabó, Z.**, Kun, C., Munkácsy, C., Bene, O., Magyar, M., Csiba, L., Lőrincz, I.: The effect of sleep apnea on QT interval, QT dispersion, and arrhythmias. *Clin. Cardiol.* 33 (6), E35-E39, 2010. **IF: 1,807**
31. Lőrincz, I., Garai, I., Varga, E., Barta, K., Simkó, J., **Szabó, Z.**, Galuska, L., Varga, J.: Myocardial adrenergic innervation in patients with vasovagal syncope measured with ¹²³I-MIBG uptake. *Nucl. Med. Commun.* 30 (2), 134-139, 2009. **IF: 1,315**
32. Lőrincz, I., **Szabó, Z.**, Simkó, J., Szánthó, E., Barta, K., Füzi, M., Szigeti, G.: A pitvarfibrilláció és a vegetatív idegrendszer. *Orv. Hetil.* 149 (43), 2019-2028, 2008.
33. Barta, K., **Szabó, Z.**, Kun, C., Munkácsy, C., Magyar, M., Bene, O., Csiba, L., Lőrincz, I.: Szívritmuszavarok obstruktív alvási apnoében. *Orv. Hetil.* 149 (13), 579-587, 2008.

34. Lőrincz, I., Barta, K., **Szabó, Z.**: A syncope kivizsgálása és kezelése. Hippocrates. 9 (3), 130-139, 2007.
35. Varga, E., Molnár, Z., **Szabó, Z.**, Gazdag, A., Jenei, K., Jakab, A., Mezősi, E., Lenkey, Á., Boda, J., Karányi, Z., Erdei, A., Nagy, E.: A pajzsmirigyműködéssel kapcsolatos laboratóriumi paraméterek változása terhesség alatt. Magyar Belorv. Arch. 60 (Suppl.), 74-75, 2006.

Egyéb tudományos közlemények

1. **Szabó, Z.**, Harangi, M., Lőrincz, I., Seres, I., Katona, E., Karányi, Z., Paragh, G.: A hyperlipidaemia hatása a QT diszperzióra nem ischaemiás szívbetegekben. Metabolizmus. 2 (4), 175-178, 2004.
2. Simkó, J., Barta, K., **Szabó, Z.**, Varga, E., Nagy, E., Lőrincz, I.: A hyperthyreosis cardiovascularis manifesztációi és az amiodaron-kezelés okozta pajzsmirigybetegség. Orv. Hetil. 145 (48), 2411-2417, 2004.
3. Lőrincz, I., Oláh, L., Varga, E., Barta, K., **Szabó, Z.**, Csiba, L.: Changes of cerebral blood flow during tilt table test in patients with vasovagal syncope. Europace. 4 (Suppl.), B19, 2003.
4. Lőrincz, I., Varga, E., Garai, I., Varga, J., **Szabó, Z.**, Galuska, L.: Myocardial adrenergic innervation in patients with neurocardiogenic syncope measured with ¹²³I-MIBG uptake. Monduzzi International Proceedings Division, Bologna, 2003.
5. **Szabó, Z.**, Kakuk, G., Fülöp, T., Mátyus, J., Balla, J., Kárpáti, I., Juhász, A., Kun, C., Zemlényi, G., Karányi, Z., Lőrincz, I.: Pitvari arrhythmia hajlam vizsgálata hemodialízis alatt és után. Magyar Belorv. Arch. 56 (1), 23-27, 2003.

6. Varga, E., Wórum, F., **Szabó, Z.**, Varga, M., Barta, K., Lőrincz, I.: Súlyos gépkocsibalesetet okozó eszméletvesztés vasovagalissyncope következtében. LAM. 13 (6), 465-469, 2003.
7. **Szabó, Z.**, Harangi, M., Lőrincz, I., Seres, I., Katona, É., Karányi, Z., Paragh, G.: The effect of dyslipidaemia on QT interval and QT dispersion in patients without ischaemic heart disease. Europace Suppl. 4 (Suppl.), B19, 2003.
8. Varga, E., Wórum, F., **Szabó, Z.**, Varga, M., Lőrincz, I.: Motor vehicle accident with complete loss of consciousness due to vasovagal syncope. Forensic Sci.Int. 130 (2-3), 156-159, 2002. IF: 1,023
9. Lőrincz, I., Kun, C., **Szabó, Z.**: QT dispersion - clinical significance - past, present, future. Acta Physiol. Hung. 89 138, 2002.
10. **Szabó, Z.**, Kakuk, G., Fülöp, T., Mátyus, J., Balla, J., Kárpáti, I., Juhász, A., Kun, C., Karányi, Z., Lőrincz, I.: A hemodialízis hatása a P hullám időtartamára és diszperziójára. Hyperton. Nephrol. 5 (S3), 121, 2001.
11. **Szabó, Z.**, Kakuk, G., Fülöp, T., Mátyus, J., Balla, J., Kárpáti, I., Juhász, Á., Kun, C., Karányi, Z., Lőrincz, I.: A hemodialízis hatása a P-hullám időtartamára és diszperziójára. Magyar Belorv. Arch. 54 (S3), 27, 2001.
12. **Szabó, Z.**, Kakuk, G., Mátyus, J., Kárpáti, I., Újhelyi, L., Balla, J., Lőrincz, I.: A kamrai myocardium elektromos instabilitásának mérése hemodializált betegekben. Magyar Belorv. Arch. 53 (S3), 143, 2000.
13. **Szabó, Z.**, Kakuk, G., Mátyus, J., Kárpáti, I., Újhelyi, L., Balla, J., Lőrincz, I.: A kamrai myocardium elektromos instabilitásának

mérése hemodializált betegekben. Magyar Belorv. Arch. 53 (S2), 21, 2000.

14. Lőrincz, I., Varga, E., **Szabó, Z.**, Karányi, Z., Varga, Z.: Complex management of neurocardiogenic (vaso-vagal) syncope. Europace. 2 (Suppl.), A 80, 2000.
15. Lőrincz, I., **Szabó, Z.**, Mátyus, J., Bodor, M., Kárpáti, I., Juhász, A., Kakuk, G.: Dynamicity of QT interval and QT dispersion change during hemodialysis in patients with chronic uraemia. Ann. Noninvasive Electrocardiol. 5 (Suppl.), S48, 2000.
16. Lőrincz, I., Vaszily, M., **Szabó, Z.**, Horváth, G., Kovács, P., Polgár, P., Karányi, Z., Wórum, F.: A pitvari fibrilláció megelőzése pitvari vagy pitvar-kamrai szekvenciális pacemaker-beültetéssel. Orv. Hetil. 140 (43), 2393-2397, 1999.
17. Lőrincz, I., Kun, C., **Szabó, Z.**, Karányi, Z., Wórum, F.: A QT-diszperzió csökkenése akut szívmi infarctusban korai thrombolysis után. Magyar Belorv. Arch. 52 (3), 267-272, 1999.
18. Lőrincz, I., Gál, I., **Szabó, Z.**, Karányi, Z.: Effects of amiodarone, propafenone and sotalol on QT dispersion. World Scientific, Singapore ; River Edge, NJ, 1999.
19. Szekanecz, Z., Bordán, É., **Szabó, Z.**, Szegedi, G.: Az angiogenesis és mediátorai: patogenetikai és klinikai jelentőségük "angiogén betegségekben" = Angiotensin and its mediators : their pathogenic and clinical significance in "angiogenic diseases". Orv. Hetil. 139 (5), 227-234, 1998.

Könyv és könyvfejezet

1. László, I., **Szabó, Z.**, Fülesdi, B. (szerk.): Újraélesztés. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2018.
2. **Szabó, Z.**: A kardiopulmonális újraélesztés oktatása és szervezése. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2018.
3. Sebestyén, V., **Szabó, Z.**: The role of electrocardiographic markers in the prevention of atrial and ventricular arrhythmias. InTech, [s.n.], 2016.

Elektronikus jegyzet

1. **Szabó, Z.**: Ajakcyanosis: oxigén szaturáció vizsgálata.s.n., Debrecen, 2013.
2. **Szabó, Z.**: Belgyógyászati propedeutika. In: Belgyógyászati készségek modul. Szerk.: Szabó Zoltán, Somodi Sándor, Lőrincz István, s.n., Debrecen, 1-134, 2013.
3. **Szabó, Z.**: Acut mellkasi fájdalom sürgősségi diagnosztikája és kezelése. In: Debreceni Egyetem, Debrecen, 1-42, 2014.
4. **Szabó, Z.**: A heveny szívelégtelenség sürgősségi diagnosztikája és kezelése. In: Debreceni Egyetem, Debrecen, 1-46, 2014.
5. **Szabó, Z.**: Differential diagnosis of chest pain. In: Debreceni Egyetem, Debrecen, 1-41, 2014.
6. **Szabó, Z.**: Emergency diagnosis and management of acute heart failure. In: , Debreceni Egyetem, Debrecen, 1-44, 2014.
7. **Szabó, Z.**: Propedeutics. In: , Debreceni Egyetem, Debrecen, 1-139, 2016.

13. SZCIENTOMETRIAI ADATOK

Szabó Zoltán tudományos és oktatási közleményeinek összefoglalása MTA V. Orvostudományi Osztály (2019.07.05)				
Tudományos és oktatási közlemények	Száma		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összesen
I. Folyóiratcikk ²	38	---	---	---
szakcikk, nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű	---	18	144	185
szakcikk, hazai idegen nyelvű	---	0	0	0
szakcikk, magyar nyelvű	---	12	9	10
szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként ³	---	0	0	0
összefoglaló közlemény	---	7	33	35
rövid közlemény	---	1	0	0
II. Könyv	1	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként	1	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
bb) Felsőoktatási tankönyv	---	1		

III. Könyvrészlet	2	---	---	---
idegen nyelvű	---	1	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	1	0	0
IV. Konferenciaközlemény ⁴	2	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)	---	2	0	0
Tudományos közlemények összesen (I.-IV)		41	186	230
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	43	---	186	230
V. További tudományos művek	4	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkekét és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkekét is	---	4	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	0	0	0
Oltalmak (szabadalmak)	---	0	0	0
VI. Hivatkozott absztraktok ⁵	0	---	0	0
Összes hivatkozás ¹	---	---	186	230
Hirsch index ⁶	9	---	---	---
g index ⁶	15	---	---	---

Speciális tudományometriai adatok	Száma	Összes hivatkozás
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	6	61
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	10	42
A tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2005) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	29	155
Az utolsó 10 év (2009 - 2019) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	26	150
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	45	19,57%
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben	---	40
Jelentés, guideline	0	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő ⁷	0	0

Megjegyzések:
¹ a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli, a WoS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott adatok
² lektorált, tudományos folyóiratban
³ a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja
⁴ konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben
⁵ nem-hivatkozott absztrakt itt nem kerül az összesítésbe
⁶ a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli összes hivatkozással számolva. A Hirsch és a g index definíciója

⁷ közreműködés esetén a csoportos szerzőségű közlemények hivatkozottsága külön értékelendő, és nem számítható be az összesített hivatkozások közé

n.a. = nincs adat