

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**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

„Fő gyengeségünk, hogy képesek vagyunk feladni. A sikerhez vezető legbiztosabb út, ha még egyszer megpróbáljuk.”

Thomas Edison

ELŐSZÓ

Egy orvostanhallgató életében meghatározó élmény, amikor nagy tapasztalatú orvos- kutatók vezetése mellett a gyógyító tevékenység szempontjából jelentős kérdések megválaszolása érdekében tevékenykedő munkacsoport tagjává válhat. A szerző negyedéves medikus volt, amikor a Debreceni Orvostudományi Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikáján lehetőséget kapott arra, hogy a szívritmuszavarok elektrokardiográfiás megelőzésének lehetőségeit tanulmányozza. E kutatómunka eredményeként nem csupán egy aritmológiai témájú diplomamunka született, hanem a szerzőben már ekkor megfogalmazódott a szívritmuszavarok pathofiziológiájával, megelőzésével és kezelésével összefüggő, még tisztázatlan kérdések megválaszolásának egyre fokozódó igénye. Később a Belgyógyászati Klinika belgyógyász-kardiológus orvosaként, nemzetközileg is jegyzett mentorai vezetésével a végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek szervpótló kezelése során, a pitvari és kamrai aritmogenezist befolyásoló tényezőket és a szívritmuszavarok nem-invazív, elektrokardiográfiás megelőzésének lehetőségeit tanulmányozta. A klinikai aritmológia területén nyert tapasztalatait a Szegedi Tudományegyetem Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetében a szívizomsejtek elektrofiziológiai tulajdonságainak experimentális vizsgálatával is bővíthette.

A pitvari aritmogenezis témakörében munkacsoportjával a nemzetközi porondon elsők között publikálták, hogy a konvencionális hemodialízis a pitvari ritmuszavarok, így a paroxizmális pitvarfibrilláció tekintetében fontos rizikófaktor. A Nephrology Dialysis Transplantation folyóiratban 2002-ben megjelent cikkükben a P hullám időtartamának és diszperziójának vizsgálatával bemutatták, hogy a vesebetegek ritmuszavar megelőzésére lehetőség mutatkozik. Bebizonyosodott, hogy e nem-invazív módszer alkalmazásával a nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegcsoport életminősége és életkilátása egyaránt javítható. A megfigyelést később több, a témával foglalkozó nemzetközi munkacsoport is megerősítette, s e tanulmány sikere a szerző további aritmológiai témájú vizsgálatainak megtervezéséhez alapvető inspirációt nyújtott.

Három évvel később a szerző érdeklődése olyan hiperlipidémiás betegek elektrokardiográfiás elemzésére irányult, akik esetében iszkémiás szívbetegség nem volt igazolható. Kiderült, hogy a diszlipidémia a kamrai aritmia rizikó szempontjából önálló kóroki tényező, ugyanakkor a vizsgálati eredmény arra is rávilágított, hogy

egyek elektrokardiográfiás paraméterek tanulmányozása e betegek kamrai szívritmuszavarainak megelőzésében segítséget nyújthat. A Canadian Journal of Cardiology hasábjain 2005-ben megjelent publikáció a pitvari aritmogenezissel kapcsolatos publikációval együtt a szerző PhD téziseinek alapjául szolgált. A 2005-ben megszerzett tudományos minősítés után a szerző érdeklődése az akkoriban hazánkban megjelenő új vesepótló modalitás, a hemodiafiltráció okán ismét a vesebetegek felé fordult, ugyanis ekkor merült fel először, hogy az eltérő vesepótló kezelési technikák különböző aritmia kockázatot rejthetnek. Az Amerikai Egyesült Államok Alabamai Kutatólaboratóriumának munkatársaival történő tudományos együttműködés során elvégzett vizsgálatok az elektrokardiográfia mellett echokardiográfiás paraméterek vizsgálatát is célul tűzték, és a hagyományos hemodialízishez képest mind a pitvari, mind a kamrai aritmia rizikó tekintetében a hemodiafiltráció előnyét igazolták. A nefrológia-kardiológia e határterületén született új eredmények a nemzetközi zsűri előtt is megállták a helyüket, s a hemodiafiltrációval kapcsolatosan már korábban publikált kedvező kardiovaszkuláris morbiditási és mortalitási adatokra részben magyarázatot is adtak. Az új tudományos eredmények a szerző vezetése mellett két PhD hallgató sikeres fokozatszerzését alapozták meg, s 2014-ben hozzájárultak a szerző habilitációs minősítéséhez is. Időközben e sorok írója megtisztelő lehetőségként együtt dolgozhatott a Debreceni Egyetem számos tanszéki kutatócsoportjával, így a hepatológia, endokrinológia, hipertoniológia, klinikai farmakológia és prevenció medicina területén új vizsgálatok elvégzésére és közös eredmények közzétételére is lehetőség nyílt.

Mindezek a kutatói eredmények, a csaknem 15 éven át kitartó intenzív terápiás szolgálat során a súlyos állapotú betegek ellátásával szerzett tapasztalatok, és a sürgősségi orvostant hivatásként választó fiatal orvosoknak a szerző munkacsoportjához történő csatlakozása nagyban hozzájárultak a 2017 novemberében, hazánkban elsőként a Debreceni Egyetem Klinikai Központjában megalakult önálló Sürgősségi Klinika létrejöttéhez. A disszertációban bemutatott pitvari és kamrai szívritmuszavarok megelőzését és a fokozott aritmia rizikójú betegek felismerését szolgáló elektrokardiográfiás mérési módszerek, továbbá a sürgősségi kardiológiai diagnosztikát pontosító és kiegészítő echokardiográfiás vizsgálatok a Sürgősségi Klinika mindennapi betegellátásának rutinszerű, eljárásrendben is szabályozott részévé váltak, s érezhetően javították mind az urgens diagnosztika és

terápia, mind a prevenciós gyógyító tevékenység minőségét. A Debreceni Egyetem vezetőségének aktív támogatásával a primer elektrokardiográfiás és szívvultrahangos sürgősségi diagnosztika további fejlesztése érdekében modern eszközök beszerzésére is sor került, mely nem csupán a színvonalas betegellátó tevékenységet, hanem a kutatói és oktatói munka folyamatosságát is biztosította. A szerző által vezetett fiatal kutatókból álló munkacsoport tagjai olyan, a sürgősségi orvostan területén gyógyító, elhivatott orvosok, akik szorgalmuk alapján a disszertációban bemutatott határterületi témában még megválaszolásra váró kérdések megoldására és a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Sürgősségi Klinika, illetve a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Sürgősségi Orvostan Tanszék folyamatos szakmai és tudományos fejlődésére egyaránt garanciát jelentenek.

A disszertációban részletezett vizsgálati módszerek, eredmények és azok információtartalma az utóbbi évek során a sürgősségi orvostan területén végzett diagnosztikus és kuratív munkában merőben új jelentőséget nyertek, és egyben segítséget nyújtanak a fokozott kardiovaszkuláris és aritmia rizikójú betegek gyors felismerésében, illetve a sürgősségi diagnosztika és terapia minőségének, hatékonyságának javításában.

Debrecen, 2019. július 5.

TARTALOMJEGYZÉK

1. PITVARFIBRILLÁCIÓ	13
1.1. <i>A pitvarfibrilláció epidemiológiája</i>	13
1.2. <i>A pitvarfibrilláció kóroki tényezői</i>	14
1.3. <i>A pitvarfibrilláció osztályozása</i>	19
1.4. <i>A pitvarfibrilláció klinikai következményei</i>	19
1.4.1. <i>Keringési rendszerre gyakorolt hatások</i>	19
1.4.2. <i>Tromboembóliás szövődmények</i>	20
1.5. <i>A pitvarfibrilláció diagnosztikájának és kezelésének sürgősségi szemlélete</i>	21
1.6. <i>A pitvarfibrilláció kezelésének gyógyszeres lehetőségei</i>	24
1.6.1. <i>Ritmuskontroll terápia</i>	24
1.6.2. <i>Kamrai frekvenciakontroll terápia</i>	26
1.7. <i>A pitvarfibrilláció kezelése szívelégtelenségben</i>	28
1.8. <i>A pitvarfibrilláció sürgősségi terápiája járulékos vezetőnyaláb esetén</i>	31
1.9. <i>A pitvarfibrilláció katéterablációs kezelése</i>	33
1.10. <i>Véralvadásgátló kezelés indikációja, kivitelezése és sürgősségi ellátást igénylő szövődményei pitvarfibrillációban</i>	33
2. A PITVARFIBRILLÁCIÓ ELEKTROKARDIOGRÁFIÁS DIAGNOSZTIKÁJA	38
2.1. <i>Pitvarfibrillációra utaló elektrokardiográfiás jelek</i>	38
2.2. <i>P hullám időtartam és P hullám diszperzió</i>	38
3. KAMRAI SZÍVRITMUSZAVAROK ÉS HIRTELEN SZÍVHALÁL	42
3.1. <i>A hirtelen szívhalál epidemiológiája és pathomechanizmusa</i>	42
3.2. <i>A hirtelen szívhalál elektrofiziológiai háttere</i>	44
3.3. <i>QT intervallum és QT diszperzió</i>	47
3.4. <i>A T hullám csúcs-vég távolság (Tpe) és az aritmogenitási index (AIX)</i>	51
3.5. <i>Hirtelen szívhalál és iszkémiás szívbetegség</i>	52
3.6. <i>Kamrai aritmogenezis és diszlipidémia</i>	52
3.7. <i>A hirtelen szívhalál genetikai háttere</i>	54
3.8. <i>Kamrai aritmiák és hirtelen szívhalál sürgősségi kezelése és megelőzése</i>	54
4. VESEBETEGSÉG ÉS ARITMOGENEZIS	59
4.1. <i>Veseelégtelenség és kardiovaszkuláris rizikó összefüggései</i>	59
4.2. <i>Vesebetegség és pitvarfibrilláció</i>	60
4.3. <i>Vesebetegség és hirtelen szívhalál</i>	62
4.4. <i>Hemodialízis és hemodiafiltráció</i>	64
5. AZ AUTONÓM IDEGRENSZERI DISZFUNKCIÓ ÉS ARITMOGENEZIS KAPCSOLATA, FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIÁS VONATKOZÁSAI	66
5.1. <i>A szív vegetatív beidegzése és annak aritmogenezisben betöltött szerepe</i>	66
5.2. <i>A gamma-aminovajsav (GABA) központi idegrendszer működésében betöltött szerepe</i>	67
5.3. <i>A benzodiazepinek (BDZ) farmakológiája, hatásmechanizmusa</i>	68
5.4. <i>A benzodiazepin megvonás okozta tünetegyüttes</i>	70

5.5.	<i>A pseudopheochromocytoma pathomechanizmusa és klinikuma</i>	71
6.	A TÉMAVÁLASZTÁS INDOKLÁSA	73
7.	TUDOMÁNYOS CÉLKITŰZÉSEK	73
7.1.	<i>A pitvari elektromos aktivitást jellemző elektrokardiográfiai markerek vizsgálata hemodialízis és hemodiafiltráció során</i>	73
7.2.	<i>Kamrai repolarizációs elektrokardiográfiai markerek tanulmányozása hemodialízis és hemodiafiltráció során</i>	74
7.3.	<i>Echokardiográfias markerek elemzése hemodialízis és hemodiafiltráció során</i>	74
7.4.	<i>Az anxiolitikum-megvonás kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett hatásának vizsgálata egy eset tanulságainak elemzése kapcsán</i>	75
8.	KLINIKAI VIZSGÁLATAINK RÉSZLETES BEMUTATÁSA	76
8.1.	P HULLÁM IDŐTARTAM ÉS P DISZPERZIÓ VIZSGÁLATA HEMODIALÍZIS ÉS HEMODIAFILTRÁCIÓ SORÁN	76
8.1.1.	Betegek és vizsgálati módszerek	76
8.1.2.	Hemodialízis és hemodiafiltráció kivitelezése	78
8.1.3.	12-elvezetéses elektrokardiográfia és vesepótló kezelés	78
8.1.4.	Vesebetegeink Holter-elektrokardiográfias vizsgálata	80
8.1.5.	Laboratóriumi vizsgálatok vesepótló kezelés során	80
8.1.6.	Echokardiográfias vizsgálatok vesebetegekben	80
8.1.7.	Statisztikai elemzés	83
8.1.8.	Vesebetegeink laboratóriumi paraméterei	83
8.1.9.	A testtömeg és a volumenstátusz változása HD és HDF során.....	84
8.1.10.	A szívfrekvencia és a vérnyomás változása a vesepótló kezeléseknél	85
8.1.11.	Echokardiográfia során nyert vizsgálati eredményeink	87
8.1.12.	P-hullám időtartam és P diszperzió változása HD és HDF során.....	89
8.1.13.	A pitvari elektrokardiográfias markerek és laboratóriumi paraméterek összefüggései.....	90
8.1.14.	Pitvari elektrokardiográfias markerek és echokardiográfias paraméterek összefüggései.....	92
8.1.15.	Vesebetegeink pitvari aritmiákra vonatkozó Holter EKG eredményei	94
9.	A QT INTERVALLUM, QT DISZPERZIÓ, ILLETVE A T CSÚCS-VÉG (T_{pe}) TÁVOLSÁG ÉS ARITMOGENITÁSI INDEX (T_{pe}/QT) VIZSGÁLATA HEMODIALÍZIS ÉS HEMODIAFILTRÁCIÓ SORÁN	95
9.1.	<i>Betegek és módszerek</i>	95
9.2.	<i>QT intervallum és diszperzió elektrokardiográfias meghatározása</i>	95
9.3.	<i>A T csúcs-vég távolság és aritmogenitási index meghatározása</i>	97
9.4.	<i>Kiegészítő laborvizsgálatok</i>	97
9.5.	<i>A QT intervallum és QT diszperzió változása az eltérő vesepótló kezeléseknél</i>	97
9.6.	<i>Laboratóriumi paraméterek és kamrai repolarizációs markerek összefüggései</i>	100
9.7.	<i>Kamrai aritmiákra vonatkozó Holter EKG eredményeink</i>	102
9.8.	<i>Bal kamrai tömegindex és QT paraméterek összefüggései</i>	103
9.9.	<i>T csúcs-vég távolság (T_{pe}) és aritmogenitási index változása hemodialízis és hemodiafiltráció során</i>	105
9.10.	<i>A T csúcs-vég távolság és az aritmogenitási index korrelációja egyes klinikai paraméterekkel</i>	106
10.	AZ ANXIOLITIKUM ELVONÁS KLINIKAI KÖVETKEZMÉNYEI – PSEUDOPHEOCHROMOCYTOMA	110

10.1.	<i>Esetismertetés</i>	110
10.2.	<i>A pseudopheochromocytoma és a neurogén kolecisztoxinin kapcsolata</i>	117
12.	MEGBESZÉLÉS	120
12.1.	<i>Szívritmuszavarok pathomechanizmusa és prevenciója</i>	120
12.2.	<i>Pitvari elektrokardiográfiás markerek vizsgálata hemodialízis és hemodiafiltráció során</i>	122
12.3.	<i>Kamrai repolarizációs elektrokardiográfiás markerek változása hemodialízis és hemodiafiltráció során</i>	123
12.4.	<i>Az echokardiográfia során nyert további eredmények értelmezése</i>	126
12.5.	<i>Az anxiolitikum elvonás vegetatív idegrendszer működésére gyakorolt hatása</i>	126
13.	ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK	129
14.	AZ ELEKTROKARDIOGRÁFIÁS MARKEREK SÜRGŐSSÉGI VIZSGÁLATÁVAL ÉS A KLINIKAI ALKALMAZHATÓSÁGGAL KAPCSOLATOS ÖSSZEGZŐ GONDOLATOK	132
15.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	133
16.	SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE	135
17.	SZCIENTOMETRIAI ADATOK	145
18.	IRODALOMJEGYZÉK	148

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

A: késődiasztolés áramlási sebesség

ABCDE: Airway-Breathing-Circulation-Disability-Exposure

ACE: angiotenzin konvertáló enzim

ACTH: adrenokortikotrop hormon

AIX: aritmogenitási index

ALS: emeltszintű újraélesztés

ANOVA: Analysis of Variance

AP: alkalikus foszfatáz

ARNI: angiotenzin receptor neprilysin inhibitor

AVPU: Alert-Verbal-Pain-Unresponsive

BDZ: benzodiazepin

BKH: bal kamra hipertrófia

BKTI: bal kamrai tömegindex

BLS: alapszintű újraélesztés

BMI: testtömeg index

CAST: Cardiac Arrhythmia Suppression Trial

CCK: kolecisztokinin

CHF: kongesztív szívelégtelenség

CMP: kardiomiopátia

COMPANION: Comparison Of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Chronic Heart Failure

CRP: C reaktív protein

CRT: kardiális reszinkronizációs kezelés

CV: kardioverzió

DAD: késői utódepolarizáció

DT: decelerációs idő

E: koradiasztolés mitrális áramlási sebesség

Ea: mitrális anulus szeptális longitudinális elmozdulási sebessége

EAD: korai utódepolarizáció

EKG: elektrokardiográfia

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

ERC: Európai Reszuszcitációs Társaság

FFP: friss fagyasztott plazma

Fvs: fehérvérsejt

GCS: Glasgow Kóma Skála

GFR: glomeruláris filtrációs ráta

GOT: glutamát oxálecetsav transzamináz

GPT: glutamát piroszőlősav transzamináz

HCM: hipertrófiás kardiomiopátia

HD: hemodialízis

HDF: hemodiafiltráció

HFmEF: szívelégtelenség enyhén csökkent ejekciós frakcióval

HFpEF: szívelégtelenség megtartott ejekciós frakcióval

HFREF: szívelégtelenség csökkent ejekciós frakcióval

HgbA1c: hemoglobin A1c

HIAA: hidroxil indolecetsav

iCa: ionizált kalcium

ICD: implantábilis kardioverter defibrillátor

IL: interleukin

ISZB: iszkémiás szívbetegség

LAD: bal pitvari harántátmérő

LDH: laktát dehidrogenáz

LDL: alacsony sűrűségű lipoprotein

LQTS: hosszú QT szindróma

LVEDD: bal kamrai végdiasztolés átmérő

LVEF: bal kamrai ejekciós frakció

LVESD: bal kamrai végszisztolés átmérő

LVH: bal kamra hipertrófia

LVMI: bal kamrai tömegindex

MADIT II: Second Multicenter Automated Defibrillator Implantation Trial

MCH: a vörösvértest átlagos hemoglobin tartalma

MCV: a vörösvértest átlagos volumene

MIBG: meta-iodo-benzil-guanidin

MRT: Magyar Reszuscitációs Társaság

NOAC: új típusú direkt alvadási faktor gátló

NYHA: New York Heart Association

PAI: plazminogén aktivátor inhibitor

PCC: protrombin komplex koncentrátum

Pd: P diszperzió

Pdc: korrigált P diszperzió

PEA: pulzusmentes elektromos aktivitás

PF: pitvarfibrilláció

PhD: Doctor of Philosophy

Pitx2: Paired Like Homeodomain Transcription Factor 2

Pmax: leghosszabb P hullám időtartam

Pmaxc: korrigált leghosszabb P hullám időtartam

Pmin: legrövidebb P hullám időtartam

PPI: protonpumpa inhibitor

QT: QT távolság

QTc: korrigált QT távolság

QTd: QT diszperzió

QTdc: korrigált QT diszperzió

RAAS: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

RR: két R hullám csúcsa közti távolság, ciklushossz

SADS: hirtelen aritmia halál szindróma

SCD-HeFT: Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial

SVES: szupraventrikuláris extraszisztolé

SZE: szívelégtelenség

tCa: összkalcium

Th: torakális, mellkasi

TNF: tumor nekrozis faktor

Tpe: T csúcs-vég távolság

VCAM: vaszkuláris sejtadhéziós molekula

VCI: vena cava inferior

VKA: K-vitamin antagonist

Vvt: vörösvértest

BEVEZETÉS

Korunk orvosdiagnosztikai lehetőségeinek folyamatos bővülése, a prevenció 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 betegek és az egészségügyi ellátórendszerre, kiemelten az elsődleges ellátásért felelős sürgősségi orvosszakra 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.

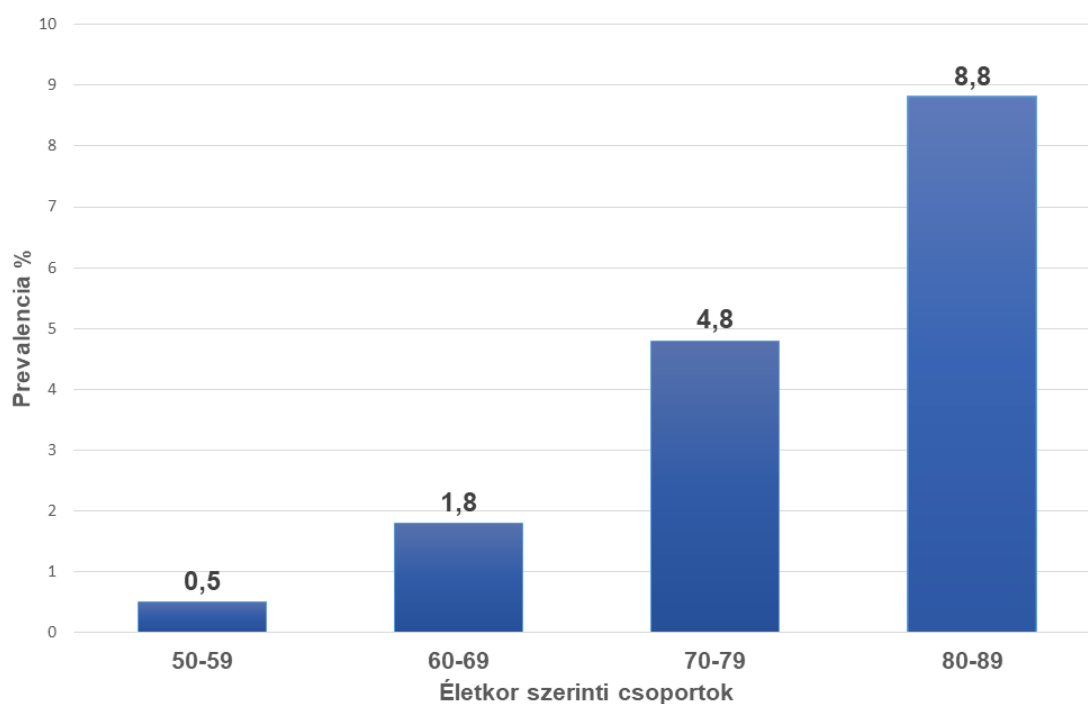
1. PITVARFIBRILLÁCIÓ

1.1. A pitvarfibrilláció epidemiológiája

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 [1,2].

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 (1. ábra).

1. ábra. A Framingham vizsgálat adatai bizonyították, hogy a pitvarfibrilláció incidenciája az életkor előrehaladtával növekszik.



Az ábra eredeti szerzője: Wolf PA [4].

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 [5,6]. 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 [3, 7, 8]. A ritmuszavar növeli a szívelégtelenség és a stroke kockázatát. Ismert, hogy az iszkémiás stroke-ban szenvedő betegek kb. 30%-ánál észlelhető pitvarfibrilláció. Az agyi iszkémiás esemény következtében a kognitív funkció csökkenése, az életminőség romlása és hangulati zavarok jelentkeznek. A pitvarfibrillációban szenvedő betegek 10-40%-a szorul kórházi ellátásra [9, 10, 11, 12, 13].

1.2. A pitvarfibrilláció kóroki tényezői

A pitvarfibrilláció kialakulásában számos kóroki tényező játszhat szerepet, melyek az aritmogenezisben szerepet játszó elektrofiziológiai folyamatok létrejöttében általában együtt vesznek részt. A háttérben álló betegség(ek) olyan strukturális és elektromos elváltozásokhoz vezetnek, amelyek mind a ritmuszavar kialakulásában, mind az aritmia tartóssá válásában szerepet játszanak, s ez nehezítheti a kezelést. Az iszkémiás- és hipertenzív szívbetegség a ritmuszavar genezisében kiemelt szerepet játszanak, továbbá a testsúly növekedésének aritmogenezisben betöltött fontos szerepét jelzi, hogy a testtömegindex (Body Mass Index – BMI) 1 egységgel történő emelkedése az újkeletű pitvarfibrilláció kialakulásának veszélyét 4%-kal fokozza [14,15] **(1. táblázat)**.

Az ún. *lone pitvarfibrilláció* esetében strukturálisan ép szívű páciensek kivizsgálásakor nem találunk olyan kóroki faktort, mely a ritmuszavar kialakulásával összefüggésbe hozható [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22].

1. táblázat A pitvarfibrilláció kiváltásában szerepet játszó veleszületett és szerzett kóroki tényezők

Veleszületett vagy szerzett kóroki tényezők
Hipertónia, hipertenzív szívbetegség
Koszorúér-betegség
Kardiomiopátiák
dilatatív kardiomiopátia
hipertrofiás kardiomiopátia
aritmogén jobb kamrai kardiomiopátia (diszplázia)
Szerzett billentyűbetegségek
mitralis billentyű szűkület
aorta billentyű szűkület
Veleszületett szívhibák
Primer elektrofiziológiai rendellenességek
Brugada-szindróma
hosszú-, rövid QT-szindróma
Tüdőbetegség
Vesebetegség
Átmeneti aritmogén faktorok
Ioneltérések
hipokalémia
hipomagnezémia
Mio-, perikarditisz

Obezitás
Endokrin betegségek
hipertireózis
pheochromocytoma
Toxikus ártalmak
alkohol
antiaritmiás szerek: amiodaron, digoxin
antimikrobás szerek: fluorokinolonok, ketokonazol
antidepresszánsok: fluoxetin, sertralin
Posztoperatív állapot

Újabb adatok szerint, főként a fiatalabb életkorban megjelenő ritmuszavar epizódok estén az aritmogenezisben örökletes tényezők is szerepet játszhatnak, s egyes kardiomiopátia- és ioncsatorna betegségek hajlamosítanak a pitvarfibrilláció kialakulására. A pitvarfibrillációban szenvedő betegek kb. harmadában azonosíthatók olyan genetikai variánsok, melyek elsősorban a 4. kromoszóma hosszú karján található Pitx2 (paired like homeodomain transcription factor 2) transzkripciós faktort kódoló gén közelében helyezkednek el. Ezek a genetikai változatok akár hétszeresre növelhetik a ritmuszavar kialakulásának a kockázatát, melynek hátterében a megváltozott pitvari akciós potenciált, a pitvari elektromos remodellinget és a ritka géndefektusok változó penetranciáját feltételezik [23, 24].

Az aritmia lényegét jelentő igen szapora, percenként 400-800 aktivációval jellemezhető koordinálatlan pitvari aktivitást az esetek többségében valamilyen anatómiai és/vagy funkcionális szívizomkárosodás okozza, melynek következtében fokális ektópiás gócok jelennek meg, főleg a bal pitvarban a véna pulmonális szájadékok környezetében. Az ektópiás elektromos aktivitás hátterében korábbi vizsgálatok kóros automatizációt, triggerelt aktivitást, illetve leggyakrabban mikro-reentry mechanizmust azonosítottak. Egy másik elmélet szerint a ritmuszavart a pitvari

szívizomzatban fellépő elektromos hullámok kaotikus terjedése (többszörös hullám elmélet) indukálja [25,26]. Fenti elektrofiziológiai mechanizmusok létrejöttében a vegetatív tónus megváltozásának, az átmeneti szimpatikotóniát követő paraszimpatikus aktivitás fokozódásának jelentős szerepet tulajdonítanak. A reentry kiváltásában az ingerületvezetés sebességének csökkenése és a pitvari szívizomsejtek refrakter periódusának, monofázisos akciós potenciáljának lerövidülése, továbbá az L típusú kalcium csatornák csökkent expressziója igazolást nyert. Az önmagát gerjesztő kaszkád végül a pitvarfibrilláció visszatérését és állandósulását okozhatja [27, 28, 29].

A tartósan fennálló pitvarfibrilláció következtében a szívizomban szöveti változások, ún. *strukturális remodelling* alakulhat ki és súlyosbodhat. A pitvari szívizomsejtekből kollagén képződést és szöveti gyulladást serkentő intra-, és intercelluláris faktorok (pl. angiotenzin-II, TNF- α) szabadulnak fel, és a következményes és az idővel súlyosbodó *miokardiális fibrózis* az ingerületvezetés inhomogenitását, a szívizom elektromos funkcióváltozását, romlását eredményezi. Az oxidatív stressz által kiváltott gyulladás fibroblaszt proliferációt, a transzformációs növekedési faktor- β és a mátrix metalloproteázok fokozott termelődését, kollagénlerakódást és következményes reaktív szöveti fibrózist okoz. A fibroblasztok aktiválódása a gyakori szövődményként jelentkező tromboembóliával is összefüggésbe hozható. Az apoptózis során elpusztult miociták helyét duzzadt kollagénrostok foglalják el (*reparatív fibrózis*). Ezen morfológiai átalakulásnak köszönhetően megváltozik a pitvari szívizomsejtek közötti elektromos-, és kémiai kapcsolatot biztosító „gap junction”-ok működése. A korábbi „end-to-end” kapcsolatok helyett a pitvari szívizomsejtek „side-to-side” létesítenek kommunikációt, melynek köszönhetően a gyors, longitudinális vezetés helyett az ingerület transzverzálisan fog terjedni, amely a fiziológiásnál kb. 3-5-ször lassúbb vezetést jelent. Az oxidatív stressznek köszönhetően megváltozik az ioncsatornák működése is. A szívizomsejtekben fokozódik az L-típusú Ca^{2+} -csatornák keresztüli Ca^{2+} -beáramlás, ami - a szarkoplazmatikus retikulumban elhelyezkedő - ryanodin receptorokon keresztül Ca^{2+} indukált Ca^{2+} -felszabadulást eredményez (Ca^{2+} -overload). Ennek kompenzálására a sejtfelszínen található L-típusú Ca^{2+} -csatornák „down regulációja” következik be, illetve a Na^{+} - Ca^{2+} antiporter működése is fokozódik, ami az így megemelkedett nyugalmi membránpotenciálnak köszönhetően

hajlamosíthat korai-, és késői utódepolarizációra. Az egyidejű K^+ -csatorna „up-reguláció” szintén hozzájárul az akciós potenciál, az effektív refrakter periódus időtartamának rövidüléséhez, ami ugyancsak ritmuszavart indukálhat. A tartósan (akár már pár hétig) fennálló pitvarfibrilláció során hasonló, strukturális-, és elektromos változások következnek be, amelyek elősegítik a ritmuszavar permanenssé válását. Mindezek alapján elmondható, hogy a gyulladás, a fibrózis nem csak oka, hanem következménye is a pitvarfibrillációnak. Erre utal az is, hogy például „lone” pitvarfibrillációban szenvedő betegek pitvari izomzatában miokarditiszre jellemző hisztopatológiai eltéréseket találtak. A fenti megállapításokat az is bizonyítja, hogy a pitvarfibrilláló páciensek szérumában emelkedett koncentrációjú nagy érzékenységű CRP, interleukin-6, interleukin-8, tumor nekrosis faktor- α mutatható ki [15]. Érdekes, hogy perzisztáló és permanens pitvarfibrilláció esetén e fehérjék szintje magasabb, mint paroxizmális ritmuszavar esetén. Kiemelendő még az emelkedett interleukin-8 (IL-8) szerepe, ami a vérlemezkék működését befolyásolva felelőssé tehető a tromboembóliás szövődmények kockázatának fokozódásáért. A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer végtermékeként keletkező angiotenzin II, mint pro-inflammatorikus faktor, az IL-6, az IL-8, a TNF- α , a γ -interferon és bizonyos adhézis molekulák (vaszkuláris adhézis molekula-1, endoteliális és intracelluláris adhézis molekula-1, kemoattraktáns protein-1) aktiválása révén, szintén kedvez a gyulladásos folyamatoknak. A hormonális hatások aritmogenezisben betöltött szerepét sejteti, hogy az obezításban kóros mértékben felszaporodott zsírsejtekből származó leptin a pitvari szívizomsejtek akciós potenciáljának időtartamát az ioncsatorna aktivitás befolyásolása révén megnyújtja [30].

A pitvari strukturális-, és elektrofiziológiai heterogenitás következtében fellépő unidirekcionális ingerületvezetési blokk nem csupán a reentry genezisében, hanem izolált, vagy kapcsolt pitvari extraszisztolék kialakulásában is részt vesz. Az ún „trigger” extraütések gyakran a szimpatikus-, és a paraszimpatikus idegrendszeri egyensúly zavara (autonóm diszfunkció) miatt fellépő bradikardia közben vagy hosszabb pauza után jelennek meg, és az átmeneti agyi keringészavar okozta klinikai tüneteken túl a pitvarfibrilláció kiváltásában ugyancsak fontos szerepet játszanak [19, 20, 21, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43].

1.3. A pitvarfibrilláció osztályozása

A sürgősségi ritmuszavar ellátás szempontjából igen fontos annak ismerete, hogy az aritmia mikor alakult ki. A ritmuszavar fennállásának ideje alapján a pitvarfibrilláció lehet elsőként észlelt és visszatérő típusú. Elkülöníthető paroxizmális, mely 48 órán belül megszűnik, illetve perzisztáló forma, mely 7 napon belül megszüntethető, vagy spontán megszűnik. Permanens ritmuszavar esetén a ritmuszavar megszüntetése nem lehetséges vagy nem szükséges, mert a szinuszritmus helyreállítása reménytelen vagy fokozott kockázatot hordoz. A fennállás ideje szerinti klasszifikáció alapján az egy évnél tartósabb, ún. hosszantartó perzisztáló forma is elkülönítendő [44].

A ritmuszavar által okozott klinikai tünetek vonatkozásában is jelentős eltérések mutatkoznak. A sürgősségi betegellátás szempontjából különösen fontos e szempont ismerete. A ritmuszavar sokszor tünetmentesen jelentkezik (esetek kb. 11%-a), máskor az aritmiára palpációérzés, nehézlégzés, csökkent terhelési kapacitás, mellkasi fájdalom, a tudatállapot megváltozása, vagy akár syncope hívja fel a figyelmet [45].

Az Európai Szívritmus Társaság (European Heart Rhythm Association - EHRA) a pitvarfibrilláció által okozott tünetek alapján négy súlyossági kategóriát hozott létre. Az I-es osztályban a ritmuszavar nem vált ki tünetet. A II-es osztályba tartozó betegek enyhe tüneteket észlelnek, melyek a mindennapi munkát még nem befolyásolják. A III-as osztályba azok a betegek tartoznak, akiknél a tünetek a mindennapi életvitelt már jelentősen befolyásolják, míg a IV-es csoportba, a mindennapi munkavégzésre képtelen, nyugalmi tünetekkel bíró betegek sorolhatók [44].

1.4. A pitvarfibrilláció klinikai következményei

1.4.1. Keringési rendszerre gyakorolt hatások

A pitvarfibrilláció miatt gyakran szapora és rendszertelen kamraműködés a következményesen lerövidült diasztolés telődési idő (a verőtérfogat akár 15-25 %-kal is csökkenhet), az ütésről-ütésre fluktuáló kamrai vérvolumen a szívüregék 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 40-49 % közötti bal kamrai ejekciós frakcióval jellemezhető, enyhe szívelégtelenség klinikai képét mutató pitvarfibrilláló betegek hosszú távú kimenetelét illetően még nem áll rendelkezésre megfelelő adat [46, 47].

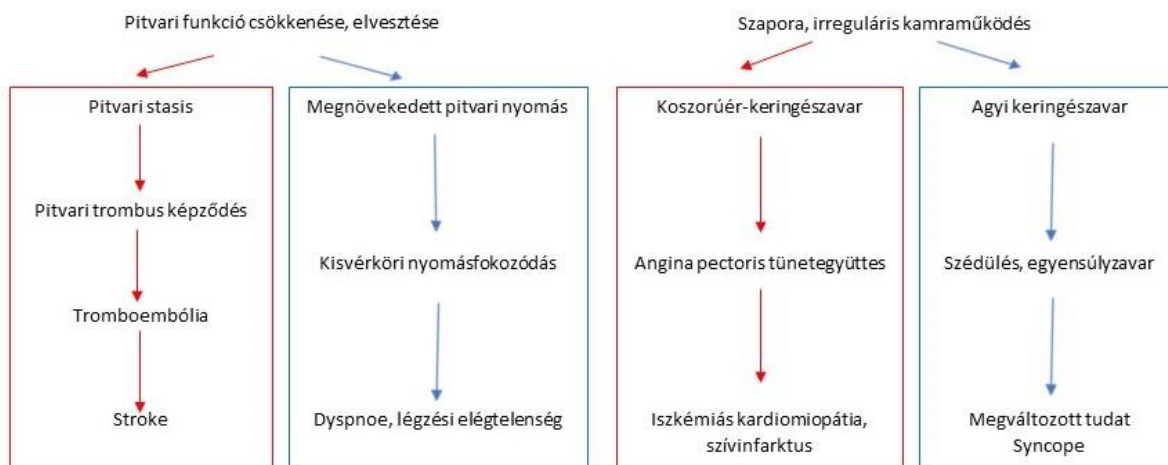
1.4.2. Tromboembóliás szövődmények

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, adhézions molekulák (pl. interleukin-6, vaszkuláris sejtadhézions 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 [48, 49, 50, 51].

Az iszkémiás stroke kialakulásának kockázata a szinuszritmus és a pitvarfibrilláció váltakozása esetén, rekuráló aritmia következtében ugyancsak fokozott [52, 53] **(2. ábra)**.

Mindezek alapján nem meglepő, hogy a pitvarfibrillációban szenvedő betegek összmortalitása kb. 1,7-2,6-szoros a szinuszritmusban lévő populációhoz képest [54].

2. ábra. A pitvarfibrilláció szövődményei



1.5. A pitvarfibrilláció diagnosztikájának és kezelésének sürgősségi szemlélete

A pitvarfibrilláció okozta tünetek és szövődmények sürgősségi ellátása különböző prehospitalis helyszíneken, a családorvosi rendelőkben, a sürgősségi ellátó helyeken, mentőautóban és klinikai/kórházi osztályokon történhet. A pontos diagnózis alapját a jó minőségű elektrokardiogram készítése jelenti [55].

A ritmuszavar sürgősségi kezelésének célja, hogy a klinikai tüneteket és hemodinamikai szövődményeket mihamarabb megszüntessük. Ennek érdekében dönthetünk a szinuszritmus helyreállításáról elektromos vagy gyógyszeres kardioverzió (CV) alkalmazásával (ún. ritmuskontroll terápia), illetve egy ettől eltérő kezelési lehetőség a kamrai frekvencia gyógyszeres modulálása (frekvenciakontroll kezelés). Minden beteg esetén egyénileg kell mérlegelni a kardioverzió kivitelezhetőségét, annak klinikai hasznát és kockázatát [44, 56].

Amennyiben a beteg *instabil hemodinamikai állapotban* érkezik, a primer vizsgálat a sürgősségi diagnosztika szigorú szabályai szerint kell, hogy történjen. Ennek részeként ABCDE (Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure), majd AVPU (Alert, Verbal, Pain, Unresponsive) vizsgálati metódus szerinti elsődleges diagnosztikát kezdünk. A közvetlen életveszély felismerése és elhárítása, indokolt esetben az alapszintű (Basic Life Support -BLS) és az emeltszintű (Advanced Life Support - ALS) újraélesztési protokoll azonnali elkezdése a sürgősségi ellátás alapvető része. Ugyancsak szükséges a másodlagos központi idegrendszeri károsodás

felismerése, kezelése. Vizsgálni kell a hipoxia, hipoperfúzió, hipo- és hipertenzió, hipoglikémia lehetőségét. Az oxigénszaturáció mérése és az oxigenizáció – általában – rutinszerűen történik, a szaturáció 95% alatti értéke esetén viszont kötelezően végzendő. A beteg állapotának monitorozása, és ennek érdekében ismételt vérnyomásmérés, vércukor meghatározás, a szívritmus ellenőrzött vizsgálata az ellátás fontos elemei. Az idegrendszeri státusz felmérése, az eszmélet/tudat (további) alakulásának monitorozása a Glasgow Kóma Skála (GCS) segítségével történik. Amennyiben a kamrafrekvencia szapora és ennek egyértelmű hemodinamikai szövődményeit észleljük (instabil angina pectoris tünetegyüttes, szívelégtelenség, perzisztáló hipotenzió, syncope stb.), mihamarabb elektromos kardioverzió szükséges. A beavatkozás sikere (szinuszritmus visszatérése) és a szinuszritmus fennmaradásának érdekében a defibrillálást bifázisos hullámforma leadására alkalmas eszközzel, antero-posterior elektróda pozíció alkalmazásával javasolt elvégezni [55, 56, 57, 58, 59, 60].

A ritmuskontroll melletti döntésünket támogathatja, hogy a fiziológiás pitvar-kamrai szinkronia visszatérésével a perctérfogat növekszik, melyben a pitvari kontrakció ismételt megjelenése is szerepet játszik. Mivel szabályossá válik a kamrai ritmus, a diasztolés telődési idő is megnyúlik, így a pumpafunkció és a koszorúér perfúzió egyaránt javul. Mindezek következtében a betegek életminősége is javulhat, a tromboembóliás események esélye pedig csökken. A ritmuszavar megszüntetése hozzájárulhat a pitvari és kamrai strukturális remodelláció lassításához, ezáltal a bal pitvari dilatáció és a bal kamrai funkció romlása megelőzhető, mérsékelhető. Máskor a beteg tüneteit a lassú, rendszertelen kamraműködés okozza, mely transztorakális vagy intrakavitális pacemaker kezelés indikációját képezheti [22, 61, 62].

A *stabil állapotú beteg* ellátásának alapvető fontosságú része az alapos anamnézis felvétel és a fizikális vizsgálat. Ezek alapján ugyanis már közvetlenül a beteg kikérdezését követően következtethetünk az aritmia okára [55]. A kórelőzményi adatok felvételekor fontos kideríteni, hogy az időbeli megjelenés alapján a ritmuszavar melyik csoportba tartozik (paroxizmális, perzisztens vagy permanens). Az anamnesztikus adatok, alapos fizikális vizsgálat, a korábbi dokumentumok és elektrokardiogramok elemzése, a ritmuszavar kockázati tényezőinek és a társbetegségeknek az ismerete jelentős mértékben elősegítik a kezelés irányának meghatározását.

A 12-elvezetésű testfelszíni elektrokardiográfia a pitvarfibrilláció diagnózisára, a kamrai frekvencia és regularitás megítélésére, egyidőben az ingerületvezetési zavarok, iszkémia, strukturális szívbetegség elektromos jeleinek dokumentálására is alkalmazható, és a sürgősségi betegvizsgálat szerves része.

A kezelés során felmerülő kérdések megválaszolása érdekében minden pitvarfibrillációban szenvedő beteg esetén már a primer állapotfelmérés részeként transztorakális szívultrahang vizsgálat elvégzése is javasolt. Az echokardiográfia ugyanis felhívhatja a figyelmet a háttérben álló strukturális szívbetegségekre (pl. szívbillentyű betegség, kamrafal vastagság, szívüregi méretek, különös tekintettel a pitvari átmérőkre stb.), továbbá segítségével a bal kamra szisztolés- és diasztolés-, illetve a jobb kamra funkciója [63, 64].

A sürgősségi laborvizsgálatok, az ún. „point of care” diagnosztikai lehetőségek (elektrolitok, szívizom iszkémia/infarktusz biomarkerek, pajzsmirigy stimuláló hormon stb.) a háttérben álló kiváltó tényezők felismerésén túl a reverzibilis kórfolyamatok gyors és hatékony kezelését egyaránt szolgálják. Az urgens laboratóriumi diagnosztika értékét példázza az ún. apatiás hipertireózis kórismézése. E főleg időskorban jelentkező pajzsmirigy túlműködés esetén ugyanis a hipertireózis jellegzetes tünetei hiányozhatnak, és a sürgősségi osztályra érkező beteg hormonális zavarának egyetlen jele az újonnan megjelenő pitvarfibrilláció lehet. Mindezek ellenére a biomarkerek sürgősségi diagnosztikában betöltött szerepének értéke továbbra is ellentmondásos, melyre a nátriuretikus peptidok példaként szolgálnak: bár szérumban koncentrációjuk pitvarfibrillációban megemelkedik, de meghatározásuk a kardiális státuszra és a prognózisra vonatkozóan elsősorban az alacsony kockázatú betegek felismerésében nyújt segítséget [65, 66, 67, 68].

Stabil hemodinamikai státuszú beteg esetén pitvarfibrilláció miatti elektromos kardioverziót elektív indikációval is végezhetünk. Általánosan elfogadott, hogy ha a ritmuszavar több mint 48 órája fennáll, vagy a kialakulásának pontos ideje nem ismert, megnő a kardioverzió szövődményeként kialakuló tromboembóliás szövődmény, illetve stroke rizikója. Ilyen esetekben transztorakális és transoesophagealis echokardiográfiával is elvégzett trombus szűrés és/vagy megelőzően három héten át folytatott alvadásgátló kezelés nélkül a kardioverzió alkalmazása kerülendő [69].

A szinuszritmus helyreállítása ún. hibrid kardioverzióval is történhet: az elektromos kezelés előtt antiaritmiás gyógyszeres terápia indul, így mind a

kardioverziós sikerarány, mind a fiziológias ritmus tartós fennmaradási esélye javítható [70].

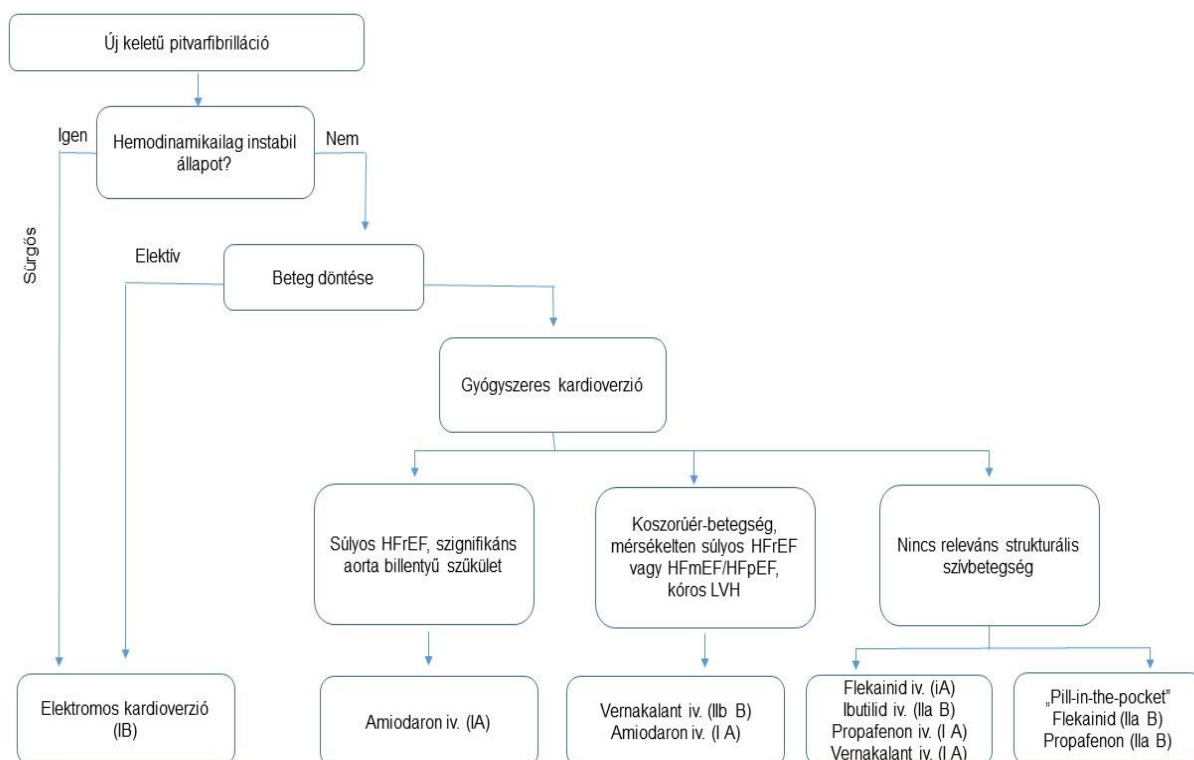
1.6. A pitvarfibrilláció kezelésének gyógyszeres lehetőségei

1.6.1. Ritmuskontroll terápia

A pitvarfibrilláció gyógyszeres kardioverziója és fenntartása során leggyakrabban a Vaughan Williams I. osztályba tartozó nátriumcsatorna-blokkoló gyógyszereket (pl. az IC típusú propafenon, flekainid), illetve a III. antiaritmiás osztályba sorolt amiodaront alkalmazzuk. E szerek megválasztásánál azonban tekintettel kell lenni a kardiális háttérbetegségekre, ezért már a sürgősségi osztályon történő primer állapotfelmérés alkalmával fontos megismerni a kórelőzményi adatokat. Amennyiben strukturális szívbetegség, koszorúér betegség, súlyos szívbillentyű betegség, illetve szívelégtelenségre utaló anamnesztikus adatok, klinikai tünetek és vizsgálati eredmények észlelhetők, úgy a szinuszritmus visszaállítása érdekében elsősorban a III. antiaritmiás csoportba sorolt amiodaron alkalmazása jön szóba. Az I. csoportba tartozó nátriumcsatorna-blokkolók adása olyan betegekben lehetséges, ahol a fentiek nem igazolhatók, mivel strukturális szívbetegség és szívelégtelenség esetén növelik a hirtelen szívhalál kockázatát.

A pitvari káliumcsatorna-blokkoló vernakalant egy új terápiás lehetőség, mely elsősorban enyhe szívelégtelenségben szenvedő (NYHA I és II osztályba sorolható) betegek esetén alkalmazható, azonban súlyos (NYHA II-IV stádiumú) szívelégtelenségben és az aorta billentyű szűkülete esetén adása kontraindikált [44, 71, 72] **(3. ábra)**.

3. ábra. Az újonnan megjelenő pitvarfibrilláció sürgős és elektív kezelésének lehetőségei



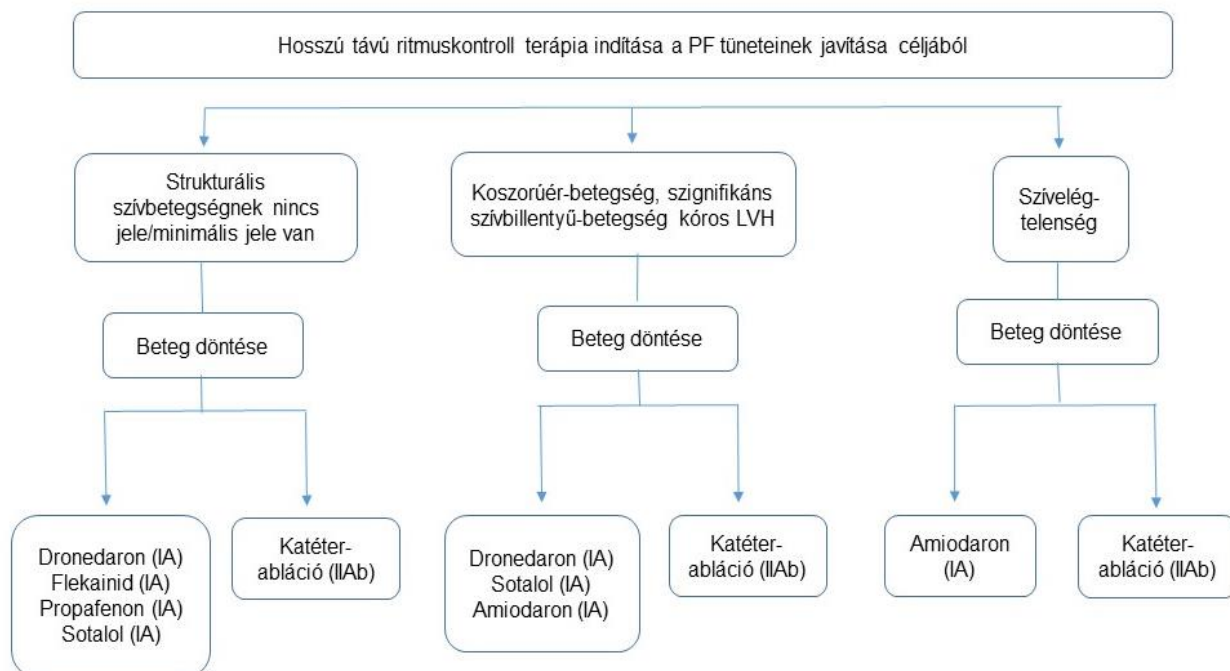
HFrEF: szívelégtelenség csökkent ejekciós frakcióval, HFmEF: szívelégtelenség közepesen csökkent ejekciós frakcióval, HFpEF: szívelégtelenség megtartott ejekciós frakcióval, LVH: bal kamra hipertrófia.

Az ábra eredeti szerzője: Kirchhof P. [44]

A paroxizmális pitvarfibrillációs epizód megszüntetése érdekében a kórházon kívül egy dózisban bevett flekainid (200–300 mg) vagy propafenon (450–600 mg) alkalmazása (ún. pill in the pocket kezelés) ajánlható [73].

A szinuszritmus hosszú távú fenntartása érdekében a katéterablációs (véna pulmonalis izoláció) kezelés az invazív terápiás stratégia lehetőségét nyújtja (4. ábra).

4. ábra. A pitvarfibrilláció hosszú távú ritmuskontroll terápiájának egyszerűsített szempontrendszere



PF: pitvarfibrilláció, LVH: bal kamra hipertrófia.

Az ábra eredeti szerzője: Kirchhof P. [44]

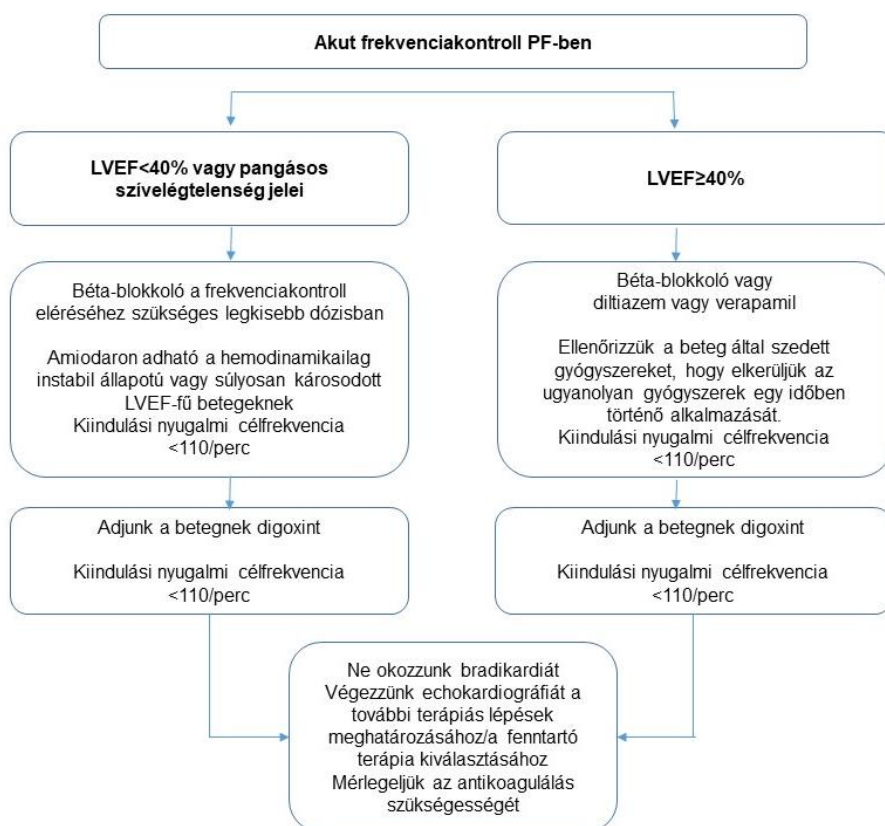
1.6.2. Kamrai frekvenciakontroll terápia

A kamrai frekvencia célértéke pitvarfibrillációban nyugalomban 60-80/perc, míg mérsékelt testmozgás során 90-115/perc közötti [74]. A kamrai ritmus szabályozása érdekében elrendelt gyógyszeres kezelést az életkor, az alapbetegség és a kezelés célja határozza meg. A frekvenciakontroll érdekében a Vaughan Williams II. osztályba tartozó bétareceptor-blokkolókat elsőként választható gyógyszerekként tartjuk számon. Az intrinzik szimpatomimetikus hatás nélküli vegyületek alkalmazása (pl. bisoprolol, metoprolol, propranolol) javasolt. A IV. csoportba sorolt nem-dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-antagonisták (verapamil és diltiazem) a pitvar-kamrai csomó ingerületvezetését ugyancsak hatásosan befolyásolják, azonban negatív inotróp hatásuk alkalmazhatóságukat limitálhatja [70].

Az osztályba nem sorolható szerek közül a digitálisz glikozidok (digoxin és digitoxin) a pitvar-kamrai átvezetést ugyan hatékonyan modulálják, azonban a fizikai megterhelésre adott kamrai frekvenciaválaszt nem képesek kellőképpen befolyásolni.

A Vaughan Williams III. osztályba sorolt amiodaron ugyancsak alkalmas a kamrai frekvencia célértékének elérésére [75]. Használatakor tekintettel kell lenni a hosszabb távon megjelenő esetleges mellékhatásokra (pajzsmirigy diszfunkció, kamrai repolarizáció kóros megnyúlása miatti proaritmiás hatás, tüdőfibrózis és retina pigmentáció). Az I. antiaritmiás osztályba tartozó nátriumcsatorna-blokkolók frekvenciakontroll terápiára nem használatosak. A dronedaron az amiodaronhoz hasonló hatású antiaritmiás szer, mely elsősorban a szinuszritmus fenntartására alkalmazandó, de a pitvar-kamrai csomó ingerületvezetését is befolyásolja, így a kamrai frekvencia modulálására is alkalmas [76] (5. ábra).

5. ábra. A kamrai frekvencia sürgősségi modulálása érdekében alkalmazható gyógyszeres kezelés pitvarfibrillációban



PF: pitvarfibrilláció, LVEF: bal kamrai ejekciós frakció.

Az ábra eredeti szerzője: Kirchhof P. [44]

1.7. A pitvarfibrilláció kezelése szívelégtelenségben

A szívelégtelenség tüneteit mutató pitvarfibrillációban szenvedő beteg gyors diagnosztikája és hatékony kezelése a mindennapi gyakorlatban jelentős kihívást jelent, ezért a gyógyszeres és eszközös kezelési lehetőségek ismerete nélkülözhetetlen. Ismert, hogy e páciensek többségében a háttérben olyan patofiziológiai tényezők állnak, melyek mind a szívelégtelenség, mind az aritmia hajlam fokozódása szempontjából kritikus jelentőséggel bírnak. A diagnosztika hatékonyságának javítása érdekében az anamnézis, fizikális vizsgálat mellett a sürgősségi echokardiográfia nélkülözhetetlen vizsgálómódszer. Segítségével a strukturális viszonyok mellett tisztázható a bal kamrai ejekciós frakció, hiszen a szívelégtelenség fajtája és a kezelési irányvonal egyaránt e paraméter ismeretében határozható meg.

Paroxizmális pitvarfibrillációhoz társult súlyos, akut dekompenzált szívelégtelenségben szenvedő beteg sürgősségi ellátása során az elektromos kardioverzió jelent gyors és hatékony megoldást [77, 78, 79, 80].

A szívelégtelenségben szenvedők ellátásának alapelve, hogy a volumenterhelés csökkentése érdekében a gyógyszeres kezelés alapjául a diuretikumok szolgálnak. E tekintetben a sürgősségi ellátás során intravénás kacs-diuretikumot (furosemid), illetve per os tiazid típusú vízhajtókat alkalmazunk [81].

A szívelégtelenség és pitvarfibrilláció progressziójában a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kóros működése, az angiotenzin II túlprodukciója az egyik kulcselem, mely a szív elő- és utóterhelésének növekedéséhez vezet, ezért fokozódik a pitvari falfeszülés, és a szöveti fibrózis üteme is felgyorsul. Mindezek mellett a szívizomsejtek kalcium homeosztázisa is felborul, a sejteken belül kalcium túlterhelés (overload) jelenik meg. E kóros hemodinamikai, szöveti és elektrolit háztartást egyaránt érintő átalakulásokat összefoglalóan *proaritmias remodellingnek* is nevezzük, mely progressziójának csökkentése, hatékony megfékezése már az elsődleges sürgősségi ellátás során is fontos feladat. Mindezek alapján nem meglepő, hogy a szívelégtelenséggel járó pitvarfibrilláció kezelésének alapvetően fontos részét a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) gátlószerei képezik [82, 83].

Egy korábbi metaanalízis eredményei rámutattak, hogy az ACE inhibitorok és az ARB-k a pitvarfibrilláció visszatérésének incidenciáját csökkentették.

Bebizonyosodott az is, hogy az ACE gátlók a csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben szenvedő betegek (HFrEF) mortalitását és hospitalizációs igényét, illetve a hirtelen szívhalál kockázatát is mérsékeltek. Azon betegek esetén, akik a RAAS gátló terápiát jól tolerálják, új kezelési lehetőségként az angiotenzin receptor neprilysin gátlás (ARNI) is kezelés alternatívát jelenthet [84, 85].

A korábbi randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a bétareceptor-blokkolók a csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben szenvedők esetén a placebohoz képest csökkentik az ösztörtalitást és a kardiovaszkuláris halálozást. Ezekben a vizsgálatokban azonban a pitvarfibrilláció csupán 8-23%-ban volt jelen. E vizsgálatok alcsoportjainak elemzése igazolta, hogy a pitvarfibrilláció esetén a bétareceptor-blokkolók a hosszú távú kimenetel szempontjából nem jelentenek statisztikai előnyt, ugyanakkor e gyógyszer csoport alkalmazásakor a rizikó fokozódását sem észlelték. Mindezek alapján a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben szenvedő betegek kamrai frekvenciakontrollja és a tünetek mérséklése érdekében a bétareceptor-blokkolók alkalmazhatók, azonban az inotrópiára gyakorolt negatív hatásuk okán súlyos, heveny szívelégtelenségben szenvedő beteg sürgősségi ellátása alkalmával adásuk nem javasolt [86, 87, 88].

A mineralokortikoid antagonisták (spironolakton, eplerenon) az ACE gátló és bétareceptor-blokkoló kezelésben részesülő NYHA II-IV funkcionális stádiumú kongesztív szívelégtelenségben szenvedő betegek terápiájában bizonyítottan hatékonyak [89]. Bár a pitvarfibrilláció és szívelégtelenség vonatkozásában végzett mineralokortikoid antagonistákkal kapcsolatos vizsgálatok többsége kedvező eredményű volt, az AF-CHF (Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure) vizsgálatban a spironolaktonnal kezelt betegek esetén emelkedett mortalitást észleltek (HR 1,4, 95% CI 1,1–1,8). E meglepő eredmény háttérében azt feltételezik, hogy a súlyosabb állapotú, előrehaladottabb szívbetegségben szenvedő betegek részesültek spironolakton kezelésben. Egy másik, kevésbé súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegek adatait elemző vizsgálatban (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) a pitvarfibrilláció fennállásakor és attól függetlenül is az eplerenon kardiovaszkuláris halálozásra és hospitalizációra vonatkozó kedvező hatását mutatták ki [90, 91, 92].

A csökkent szisztolés bal kamra funkciójú, pitvarfibrillációban szenvedő betegek esetén (HFrEF- heart failure with reduced ejection fraction) az elsődleges terápia egyik

kiemelt célja a szapora kamrai frekvencia csökkentése, a kamraműködés regularitásának lehetőség szerinti visszaállítása, optimalizálása. E kezelési cél érdekében elsősorban a bétareceptor-blokkolók és a digitális alkalmazása terjedt el. Megjegyzendő, hogy e betegcsoportban a mortalitás szempontjából statisztikai előnyt a bétareceptor-blokkolók vonatkozásában nem igazoltak [86, 93].

A szívelégtelenséget és szapora irreguláris kamraműködést eredményező pitvarfibrilláció miatt kezelt páciensek primer ellátására a digitáliszt annak ellenére gyakran alkalmazzák, hogy jelen ismereteink szerint a digoxin nem javítja és nem is befolyásolja e betegcsoport mortalitását, sőt csökkent vesefunkció esetén a gyógyszer kumulációjával is számolni kell. Mindezek alapján a digitáliszt alkalmazásának hosszútávú visszaszorulása prognosztizálható. Szívelégtelenség tüneteit mutató betegek esetén a kamrai frekvenciakontroll céljára alkalmas nem-dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkoló verapamil, illetve diltiazem alkalmazása negatív inotróp hatásuk miatt nem javasolt [94, 95, 96].

A szívelégtelenséggel szövődő pitvarfibrilláció gyógyszeres kezelése mellett, a hosszútávú terápia részeként a kardiális reszinkronizáció érdekében pacemaker terápia is rendelkezésre áll. A kardiális reszinkronizációs kezelés olyan szimptomás szívelégtelenségben szenvedő páciensek esetében jön szóba, akik bal kamrai ejekciós frakciója kisebb, mint 35% és a testfelszíni elektrokardiogramon mért QRS időtartam hosszabb, mint 120 msec [97, 98].

Egy közelmúltban végzett, 23 vizsgálat meta-analízisén alapuló tanulmány szerint a pitvarfibrilláció jelenléte a reszinkronizációs kezelésre vonatkozó reszponderitást kedvezőtlenül befolyásolta (35 vs. 28%, $p = 0,001$), ugyanakkor egy másik, 8951 beteg adatait elemző vizsgálat a CRT-D (reszinkronizációs kezelés implantábilis kardioverter defibrillátorral kombinálva) kezelést hagyományos ICD terápiahoz hasonlítva a CRT-D halálozásra, szívelégtelenség miatti hospitalizációra vonatkozó kedvezőbb hatását igazolta [99].

Mindezek alapján elmondható, hogy bár a kezelésre jól reagáló betegek aránya pitvarfibrilláció jelenléte esetén kisebb, mint a szinuszritmusban lévő szívelégtelen kontrollcsoportban, megfelelő indikáció esetén a reszinkronizációs terápia e speciális indikációban alkalmazható. A gyógyszerrel nem megfelelően kontrollálható szapora rendszertelen kamraműködés esetén a pitvar-kamrai csomó ablációja és pacemaker kezelés kombinációja jelentheti a megfelelő megoldást [100, 101, 102].

A csökkent bal kamra funkció önmagában is fokozza az intrakardiális trombusképződés és szövődményes stroke incidenciáját, azonban a HFrEF és pitvarfibrilláció kombinációja esetén a tromboembólia rizikó megkétszereződik. Mivel a direkt orális faktorgátló készítmények sürgősségi ellátást igénylő vérzés tekintetében kisebb veszélyt jelentenek, mint a hagyományos K vitamin antagonisták, használatuk nem szívbillentyű eredetű pitvarfibrilláció és szívelégtelenség esetén javasolt [103, 104, 105, 106, 107, 108, 109].

Összegezve megállapítható, hogy e pitvarfibrillációban és szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelésének megtervezésekor a klinikai státusz, elektrokardiogram, laborparaméterek, echokardiográfia és társbetegségek (kiemelten az iszkémiás- és hipertenzív szívbetegség) elemzése alapján kialakított, az adott esetre optimalizált, individuális terápia elvét szükséges alkalmazni (**2. táblázat**).

2. táblázat. A szívelégtelenséggel szövődő pitvarfibrilláció esetén indokoltta váló sürgős és halasztható terápiai teendők

Akut kezelés	Krónikus kezelés
Instabil beteg esetén sürgős kardioverzió	A szívelégtelenség gyógyszeres kezelése
Antikoaguláns kezelés	A szívelégtelenség eszközös kezelése
Volumen státusz rendezése (diuretikum)	A háttérben álló iszkémia kezelése
Kamrai frekvenciakontroll (cél <110/perc)	A háttérben álló magasvérnyomás kezelése
Renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása	Döntés a ritmuskontroll kezelésről

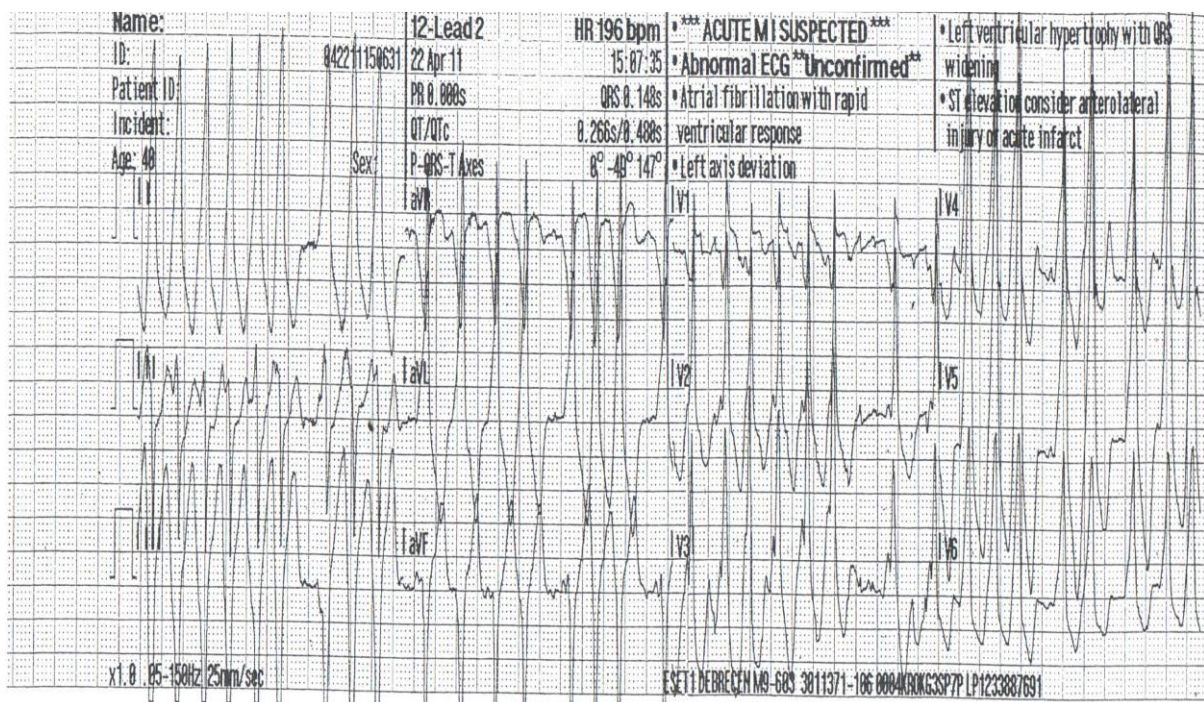
A táblázat eredeti szerzője: Kotecha D. [110]

1.8. A pitvarfibrilláció sürgősségi terápiaja járulékos vezetőnyaláb esetén

A járulékos vezetőnyaláb jelenléte esetén pitvarfibrilláció fellépésekor akut hemodinamikai zavart okozó, azonnali sürgősségi ellátást igénylő szapora irreguláris kamraműködés, kamrai tahikardia, akár kamrafibrilláció és következményes hirtelen szívhalál is kialakulhat. Járulékos ingerületvezetésre (preexcitáció) utaló klinikai bizonyíték esetén ezért a nyaláb profilaktikus katéterablációs kezelése javasolt.

Abortált szívhalál utáni kivizsgálás alkalmával diagnosztizált járulékos vezetőnyaláb miatt sürgős ablációs kezelés indokolt [111, 112, 113, 114] (1. kép).

1. kép. Preexcitációhoz társuló pitvarfibrilláció elektrokardiográfiás képe



Az EKG kép forrása: Az Országos Mentőszolgálat Észak-alföldi Regionális Központja, Debrecen

A hirtelen szívhalál kialakulására prognosztikus, ha a spontán, vagy elektrofiziológiai vizsgálat során indukált pitvarfibrilláció alkalmával az ismert Wolff-Parkinson-White szindrómában szenvedő beteg RR ciklushossza 250 msec alatti, továbbá a beteg kórelőzményében tünetet okozó tahikardia, multiplex járulékos nyaláb és Ebstein anomália szerepel.

A sürgősségi gyógyszeres kezelés során intravénás prokainamid, propafenon vagy ajmalin alkalmazható, melyek antiaritmiás hatásuk mellett a járulékos köteg vezetőképességének modulálása révén a kamrai frekvenciát is csökkentik [115]. Kiemelendő, hogy a pitvar-kamrai csomó vezetését befolyásoló digoxin, verapamil és diltiazem, bétareceptor-blokkolók alkalmazása e speciális betegcsoportban nem javasolt [116]. Az intravénás amiodaron alkalmazása kapcsán akcelerált kamrai ritmus és kamrafibrilláció megjelenéséről számoltak be, így járulékos vezetőnyaláb jelenlétekor adása csak fokozott óvatossággal és körültekintéssel jöhet szóba.

Preexcitációval szövődött pitvarfibrilláció és következményes hemodinamikai instabilitás esetén sürgős elektromos kardioverzió végzendő [117].

1.9. A pitvarfibrilláció katéterablációs kezelése

A tüneteket okozó paroxizmális, perzisztens és permanens pitvarfibrilláció megszüntetésének és a szinuszritmus fenntartásának invazív lehetősége a katéteres abláció elvégzése. A pitvarfibrilláció ablációs kezelése (véna pulmonalis izoláció) a jelenleg rendelkezésünkre álló adatok alapján antiaritmiás hatását illetően eredményesebb, mint a gyógyszeres kezelés. A csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval jellemezhető (HFrEF) pitvarfibrillációban szenvedő betegek esetén pedig a kamrafunkció megőrzése és az életminőség javítása szempontjából a gyógyszeres kezeléshez viszonyítva egyértelmű előnyt nyújt [118,119,120,121]. Mindazonáltal első vonalbeli kezelésként alkalmazva, a paroxizmális pitvarfibrilláció katéteres kezelése a hagyományos antiaritmiás terápiához viszonyítva csak minimális előnyt mutatott, ezért a sürgősségi aritmia kezelésben primer, urgens beavatkozásként széles körben ez az invazív elektrofiziológiai beavatkozás még nem terjedt el. A katéterabláció előnye obese betegekben a jelenlegi adatok alapján nem egyértelmű, ugyanis e betegcsoportban a pitvarfibrilláció visszatérésének gyakorisága a fiziológias testsúlyú kontrollcsoporthoz viszonyítva fokozott [122, 123, 124, 125].

1.10. Véralkotó gátló kezelés indikációja, kivitelezése és sürgősségi ellátást igénylő szövődményei pitvarfibrillációban

Pitvarfibrillációban a morbiditás és mortalitás fő oka nagyvérköri tromboembolizáció és a szövődményesen fellépő iszkémiás stroke. Utóbbi gyakorisága évente kb. 5 %. Egyes társbetegségek (előrehaladott életkor, szívbillentyű-betegség, szívelégtelenség, hipertónia, elhízás, diszlipidémia, inzulinrezisztencia, alvási apnoé, hiperurikémia, hiperhomociszteinémia, dohányzás stb.) az embolizáció rizikóját bizonyítottan fokozzák. A megelőzés érdekében a beteg rizikó státuszának tisztázása elengedhetetlen, melyben az ún. CHA₂DS₂VASC Score nyújt segítséget. E score rendszer elsősorban az alacsony kockázatú betegek stroke rizikójának becslésében hatékony. Amennyiben értéke 0, úgy sem antikoaguláns, sem antitrombocita kezelés nem javallt. Ha értéke férfiakban 2, vagy magasabb, illetve

nőkben 3, vagy annál több, úgy a tartós antikoaguláns kezelés alkalmazása a stroke megelőzése szempontjából egyértelmű klinikai hasznot jelent. Amennyiben a score értéke 1, úgy a kezelőorvos a kockázat-haszon elvének individuális megítélése alapján dönt az antikoagulálásról [126,127,128,129].

A kezelés megkezdése előtt tájékozódni kell a vérzéses szövődmények esélyéről is, melyben a HAS-BLED score értékének kiszámítása nyújthat segítséget [13,131,132,133] **(6. ábra)**.

Amennyiben a pitvarfibrilláció fennállási ideje hosszabb, mint 48 óra (vagy ismeretlen), legalább 3 hetes – vagy ettől hosszabb - kardioverzió előtti orális alvadásgátló terápiát ajánlunk, melyet a pitvari kontrakciós képesség lassú visszatérése miatt a sikeres ritmuskontroll kezelést követően még legalább 4 héten keresztül kell folytatnunk. Azoknál a betegeknél, akiknél különböző okok miatt a sürgős szinuszritmus helyreállítás indokolt, alternatív lehetőségként a fülcse trombózis kizárása érdekében a kardioverziót megelőzően transoesophagealis echokardiográfia elvégzése javasolt [134].

Amikor a pitvarfibrilláció fennállási ideje 48 óránál nem hosszabb (paroxizmális), úgy az antikoaguláns terápia nem-frakcionált (nátrium heparin) vagy alacsony molekulatömegű heparinnal (pl. enoxaparin, dalteparin testsúlyhoz és vesefunkcióhoz rendelt dózisban) kezdődhet. A mechanikai műbillentyűvel rendelkező, illetve súlyos szívbillentyűhiba miatt kezelt betegek antikoagulálása érdekében tartós per os K-vitamin antagonistá kezelést folytatása szükséges. A nem műbillentyűs, de súlyos szívbillentyű betegségben szenvedő betegek tartós kezelésére a warfarin kezelés a legalkalmasabb [44].

Az utóbbi években az antikoagulálás terápiájában megjelentek az ún. új típusú direkt alvadási faktor gátló készítmények (Novel Oral Anticoagulant - NOAC - dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban). A NOAC készítmények hatékonyságát és biztonságosságát a tromboembólia profilaxis szempontjából számos adat bizonyítja, továbbá hatásuk kezdete és vége kiszámítható. A terápiás adherencia szempontjából előnyös, hogy nincs szükség az INR ellenőrzésére. Különös figyelmet kell fordítani az adott vegyület lebomlását és kiválasztását biztosító fő metabolikus utakra, kiemelten a vesefunkcióra (GFR ellenőrzése), illetve a májfunkcióra, mivel e vegyületek veseelégtelenségben és májbetegségben a szervezetben kumulálódva fokozhatják a vérzéses szövődmények veszélyét. A kiválasztás eltéréseit jellemzi,

hogy míg a trombin gátló dabigatran 80%-ka a vesén választódik ki, addig az Xa faktor gátló apixaban 25%-ban, a rivaroxaban 35 %-ban, az edoxaban 50 %-ban ürül a vesén keresztül. A gyógyszer fajtájának és dózisének megválasztásakor figyelembe kell venni a beteg testsúlyát és életkorát is, illetve a beteg egyéb gyógyszereit is, mivel direkt faktorgátlóval történő együttes alkalmazás esetén az antikoaguláns hatás felerősödésével számolhatunk (pl. verapamil és amiodaron esetén). A dabigatran már speciális antidotummal (idarucizumab) is rendelkezik, mely vérzéses komplikáció alkalmával a sürgősségi betegellátást jelentősen segítve azonnali terápiás megoldást jelenthet. Az Xa alvadási faktor gátlószerei és a heparinok hatását felfüggesztő módosított humán Xa faktor, az andexanet-alfa a jövőben új kezelési lehetőségnek ígérkezik [22, 44, 105, 106, 107, 108, 109, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141].

6. ábra. Az antikoaguláns terápia megválasztásában és revíziójában segítséget nyújtó pontrendszerek

CHA ₂ DS ₂ VASC Score		HAS-BLED Score		
Kockázati tényező	Pontszám	Betűjel	Klinikai jellemző	Pontszám
Pangásos SZE/ bal kamra diszfunkció	1	H	Hipertónia	1
Hipertónia	1	A	Kóros vese- és májműködés (1- 1 pont)	1 vagy 2
Kor>75 év	2	S	Stroke	1
Diabétesz mellitusz	1	B	Vérzés	1
Stroke/ TIA/ tromboembólia	2	L	Labilis INR	1
Vaszkuláris morbiditás (előző AMI, perif. érbetegség, aorta plakk, etc.)	1	E	Kor>65 év	1
Kor 65-74 év között	1	D	Gyógyszerek és alkohol (1-1 pont)	1 vagy 2
Női nem	1			
	Max. 9 pont			Max. 9 pont

VÉRRÖGKÉPZŐDÉS

VÉRZÉS

SZE: szívelégtelenség, AMI: akut miokardiális infarktus, TIA: átmeneti agyi keringészavar.

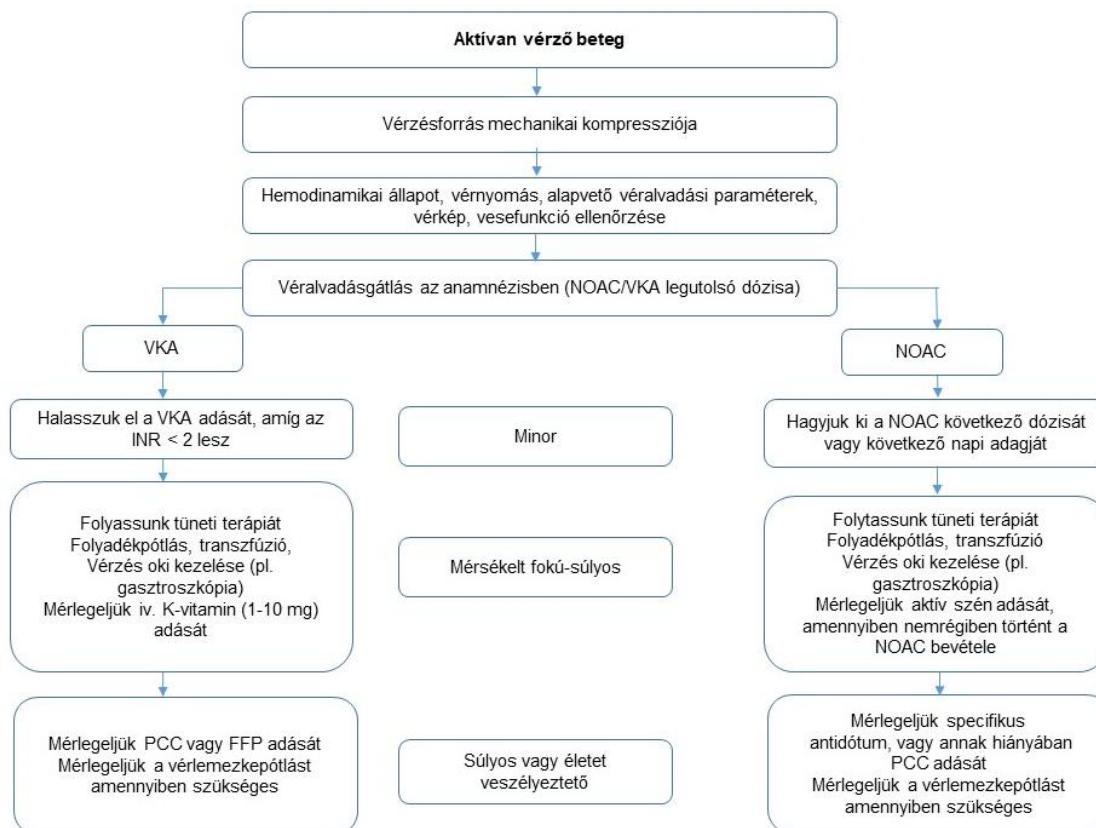
Az ábra eredeti szerzője: Kirchhof P. [44]

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek stroke és vérzési rizikója egyaránt fokozott. Mindazonáltal a korábbi vizsgálatok eredményei azt bizonyították, hogy a $GFR \geq 15/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ értéke esetén a pitvarfibrilláció antikoaguláns kezelése e betegcsoportban is lehetséges. E betegek esetén a vesefunkció rendszeres ellenőrzése elengedhetetlen [142, 143]. Egy közelmúltban publikált metaanalízis tanulsága szerint az enyhe vagy mérsékelt fokú veseelégtelenségben szenvedők esetén a direkt faktorgátlókkal ritkábban fordult elő stroke, szisztémás embolizáció és major vérzéses esemény, mint a warfarinnal kezelt kontrollcsoportban [144]. A hemodializált betegek orális antikoaguláns terápiájára vonatkozó randomizált vizsgálatok még nem állnak rendelkezésre. A jelenleg elérhető adatok elemzése alapján azonban a warfarin használata mellett semleges, vagy magasabb stroke-kockázatot figyeltek meg dializált betegeknél, mint a kontrollcsoportban. Mindezek alapján a végstádiumú veseelégtelenségben és szervpótló kezelésben részesülő betegek vonatkozásában az antikoaguláns terápia hatásának és veszélyének tisztázása érdekében további vizsgálatok elvégzése szükséges [145, 146, 147, 148, 149, 150] **(7. ábra)**.

A fentiekben részletezett, az ajánlásokból kiemelt adatok alapján megállapítható, hogy a pitvarfibrilláció diagnosztikájának és kezelésének komplexitása, a lehetséges hemodinamikai és tromboembóliás szövődmények változatossága és súlyossága miatt az e szívritmuszavar előrejelzésére, prevenciójára irányuló törekvések, illetve széles körben alkalmazható, reprodukálható és olcsó diagnosztikus módszerek kifejlesztésére irányuló kutatások javíthatják a betegek életminőségét és életkilátásait.

Az aritmia prevencióra irányuló erőfeszítések sikere esetén az egészségügyi ellátórendszerre, és benne a sürgősségi centrumokra háruló akut aritmia kezeléssel összefüggő jelentős szakmai kihívások is mérsékelhetők.

7. ábra. A sürgősségi betegellátásban a pitvarfibrilláció miatt folytatott antikoaguláns terápia okozta vérzékenység vagy vérzés egyszerűsített ellátási protokollja.



Antikoaguláns okozta vérzékenység vagy vérzés esetén a nem halasztható invazív/műtéti beavatkozás, illetve a vérzés sürgősségi kezelése protrombin komplex koncentrátum, friss fagyasztott plazma, trombocita- és vörösvértest szuszpenzió adásával válik lehetővé. A trombingátló okozta vérzékenység vagy vérzés specifikus antidótum (idarucizmaz) adásával azonnal kezelhető. A halasztható beavatkozás az új típusú, direkt faktorgátló aznapi vagy következő napi adagjának elhagyását követően elvégezhető. Heparinnal történő áthidaló (bridging) kezelés nem javasolt [151].

PCC: protrombin komplex koncentrátum, FFP: friss fagyasztott plazma, NOAC: új típusú direkt faktorgátló, VKA: K vitamin antagonist.

Az ábra eredeti szerzője: Kirchhof P. [44]

2. A PITVARFIBRILLÁCIÓ ELEKTROKARDIOGRÁFIÁS DIAGNOSZTIKÁJA

2.1. Pitvarfibrillációra utaló elektrokardiográfiás jelek

A klinikai gyakorlatban a pitvarfibrilláció diagnózisát az elektrokardiográfia erősíti meg. Az EKG regisztrátumot a szabályos P hullámok hiánya jellemzi. A kamrai frekvencia és regularitás alapvetően az atrioventrikuláris csomó ingerületvezetési képességétől függ. Amennyiben a pitvar-kamrai csomó ingerületvezetése ép, akkor általában gyors, irreguláris kamrai ritmus észlelhető (tahiaritmia), míg máskor kórosan lassú kamraműködés jelentkezik (bradiaritmia). Olykor fiziológiás (60-80/min), reguláris kamrai ritmus is megjelenhet (alloritmia) [81].

2.2. P hullám időtartam és P hullám diszperzió

Elektrofiziológiai vizsgálatok szerint visszatérő paroxizmális pitvarfibrillációban szenvedő betegekben, szinuszritmus esetén megnő a szinuszcsomóból eredő ingerület intra- és interatrialis vezetési ideje melynek következtében a felszíni EKG-n mért *P hullám időtartam* megnyúlik. Fentiekkel megegyező jelenségek észlelhetők a jelátlagolt elektrokardiogramon is [152,153,154,155]. A P hullám időtartamának fiziológiás 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. A manuális mérési módszer hátránya, hogy a különböző vizsgálók között a mérési eredmények vonatkozásában eltérések adódhatnak, melyet interobszerver variabilitásként definiálunk [156].

Az utóbbi időben olyan digitális 12-elvezetéses EKG görbék rögzítésére és tárolására alkalmas számítógépes rendszerek is megjelentek, melyek a P hullám időtartam és diszperzió félautomata, vagy teljesen automatizált elemzésére is alkalmasak. A P hullám időtartam tekintetében a számítógépes, félautomata-automata mérés alkalmazásakor az interobszerver variabilitás 15-ről 5%-ra csökkent, míg a P diszperzió vonatkozásában 20-ról 8%-ra történő mérséklődést igazoltak. Így jelenleg

a számítógépes értékelést pontosabb vizsgálati módszernek tartjuk, azonban annak széleskörű alkalmazhatóságát a magas beszerzési költsége világszerte limitálja [157, 158, 159, 160, 161].

Az utóbbi 2 évtized kutatási eredményeinek köszönhetően 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 fiziológiás tartományát 29 ± 9 msec-nak találták, 40 msec feletti értékénél a pitvari elektromos aktivitás heterogenitása és a pitvari aritmiák megjelenésének kockázata jelentősen fokozódik [162, 163].

A P diszperzió mérésének kiterjedt alkalmazását az a megfigyelés alapozta meg, hogy megnyúlásával fokozódik a paroxizmális pitvarfibrilláció kialakulásának kockázata. A P hullám diszperziót a pitvari aritmia hajlam jellemzésére számos kardiológiai és nem szívet érintő kórképben monitorozzák [157].

Hipertónia okozta kardiális célszervkárosodás esetén, aorta és mitrális valvulopátiában, koszorúér betegségben, hipertrófiás és dilatatív kardiomiopátiában a paroxizmális pitvarfibrilláció előrejelzését a P diszperzió ugyancsak jól szolgálja.

Szinuszritmus esetén a P hullám időtartam és diszperzió megnyúlása megelőzi a visszatérő pitvarfibrillációt [164, 165, 166, 167, 168, 169, 170].

A bal pitvari harántátmérő növekedése esetén a pitvarfibrilláció kialakulásának veszélye fokozott, s ilyenkor a P hullám intervallum és diszperzió a pitvari ritmuszavarok rizikójának becslésére alkalmazható [171].

Dogan és munkatársai igazolták, hogy perzisztens és permanens pitvarfibrilláció miatt kezelt, aktuálisan szinuszritmusban lévő pácienseik esetén a P hullám időtartam és diszperzió nagyobb mértékű megnyúlást mutatott, mint a paroxizmális ritmuszavarban szenvedőkben [172].

Mások kimutatták, hogy *szimpatikotónia*, illetve fizikai terhelés hatására a P diszperzió értéke növekszik [173, 174].

A koronária bypass műtétet követő paroxizmális pitvarfibrilláció megelőzésére a P hullám diszperzió megnyúlását ugyancsak alkalmasnak találták [175].

Heveny szívinfarktuson átesett, csökkent bal kamra funkciójú betegek elektrokardiogramjait is vizsgálták, amely során a P diszperzió alkalmas volt a

posztinfarktusos pitvarfibrilláció előrejelzésére [176, 177]. Akdemir és munkatársai akut szívinfarktus miatt reperfúziós kezelésben részesülő (koronária angioplasztika, vagy trombolízis) páciensek elektrokardiográfias regisztrátumait tanulmányozták. Vizsgálatukban azt igazolták, hogy a katéter intervenciós kezelésben részesülők P hullám paraméterei szignifikánsan rövidebbek voltak, mint a trombolízisben részesülők esetén [178].

Kongenitális szívhibákban (pitvari szeptumdefektus, Fallot tetralógia, Fontan műtét után) a paroxizmális pitvarfibrilláció esélye fokozott, továbbá a P hullám időtartama és diszperziója megnyúlik [179, 180, 181, 182].

A P hullám időtartamának és diszperziójának megnyúlása hipertireózisban is bekövetkezik, ezzel jelezve a pitvari aritmia kockázatának fokozódását [183, 184].

Soylu és munkatársai járulékos vezetőnyalábbal rendelkező visszatérő pitvarfibrillációban szenvedő betegek adatait dolgozták fel és a P diszperzió megnyúlását észlelték. A pitvari aritmia hajlam fokozódását részben a járulékos vezetőnyalábnak, részben a pitvari anizotrópiának tulajdonították [185].

Szinuszcsomó-betegségben a pitvarokban végbemenő szerkezeti és másodlagos elektromos remodelling miatt a P hullám intervalluma ugyancsak megnyúlik [186]. A visszatérő pitvarfibrillációs epizódok csökkentése érdekében ilyenkor a pitvari szeptum pacemaker stimulációja hatékony lehet, s ekkor a szinusz eredetű P hullámnál rövidebb P távolság mérhető [187].

Egyes tumoros betegségek kezelésére alkalmazott citosztatikus hatású gyógyszerekről is kiderült, hogy befolyásolják az elektrokardiogramot. A paclitaxel, mely a petefészek és tüdő daganatok terápiájában használatos, továbbá az 5-fluorouracil (emlő- és gasztrointesztinális malignomák kezelése) egyaránt megnyújtják a P hullám jelzett paramétereit [188, 189].

Kose és munkatársai 523 egészséges önkéntes EKG regisztrátumainak vizsgálata során azt a következtetést vonta le, hogy a P hullám időtartam és diszperzió a téli hónapokban hosszabb, mint nyáron [190].

Turhan és munkatársai felvetették az életkor és az EKG paraméterek összefüggését. Egy idősebb (>65 év) és egy fiatalabb (<45 év) betegcsoport adatait feldolgozva azt találták, hogy az idősebb páciensek esetén a P diszperzió szignifikánsan megnyúlt [166].

További vizsgálatok a koffein és az alkohol pitvari aritmia hajlamot fokozó hatását és a P diszperzió megnyúlását igazolták [191, 192].

A P hullám diszperzió nem kardiológiai betegségekben történő alkalmazásának lehetőségeit példázza, hogy számos reumatológiai-immunológiai kórkép (reumatoid arthritisz, Behcet-kór, szisztémás lupusz eritematózus, Bechterew-kór, progresszív szisztémás szklerózis) kezelése során a pitvari aritmia kockázatot e paraméterrel monitorozzák [193, 194, 195, 196, 197, 198, 199].

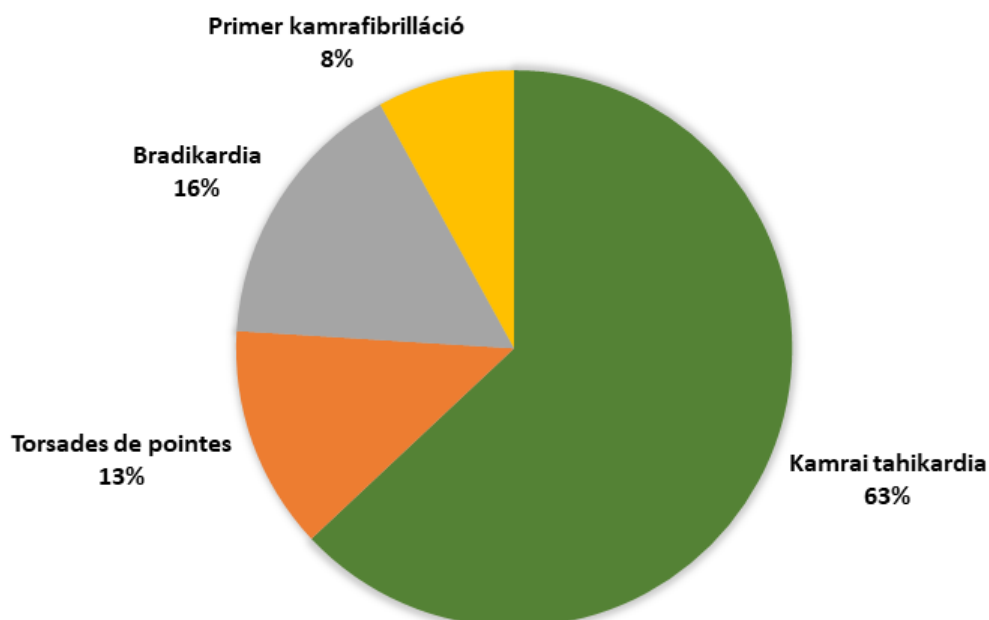
Munkacsoportunk 2002-ben elsők között mutatta be, hogy a végstádiumú vesebetegek hemodialízis kezelése során a pitvari aritmia hajlam fokozódását a P hullám időtartamának és diszperziójának megnyúlása jelzi. Megfigyelésünket később több munkacsoport is megerősítette [200, 201, 202, 203].

3. KAMRAI SZÍVRITMUSZAVAROK ÉS HIRTELEN SZÍVHALÁL

3.1. 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) [204,205]. Magyarországon a hirtelen szívhalál prevalenciája 1-2/1000 beteg, így hazánkban évente kb. 25000 esemény következik be [206]. A háttérben malignus kamrai ritmuszavarok, kamrai tahikardia és kamrafiibrilláció kóroki szerepe igazolható, melyeket aszisztole és/vagy pulzus nélküli elektromos aktivitás (PEA) követ **(8. ábra)**.

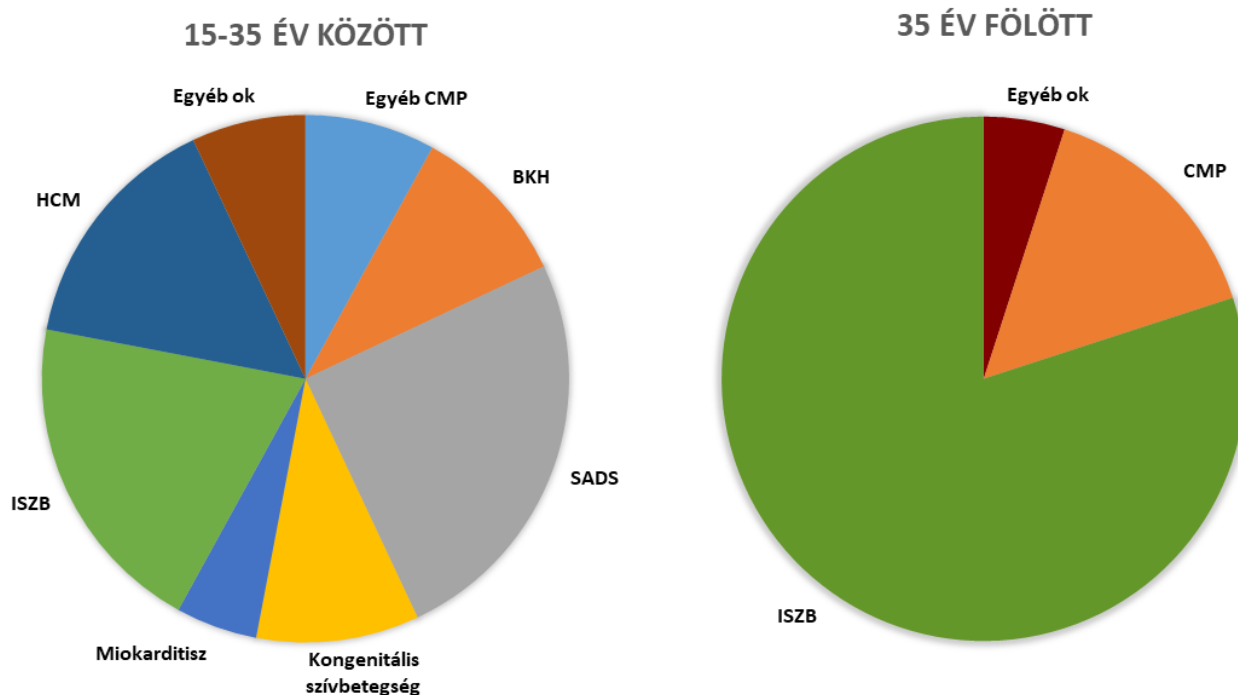
8. ábra. A hirtelen szívhalál háttérében álló kóroki tényezők gyakorisága egy korábbi, 157 esetet feldolgozó tanulmány eredményei alapján.



Az ábra eredeti szerzője: Bayes de Luna [207]

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 hátteréül szolgálnak **(9. ábra)**. A vesebetegség és a hirtelen szívhalál összefüggését jelzi, hogy hemodializált betegekben előfordulási gyakorisága 1,4 - 25 % közötti [15, 208, 209, 210, 211].

9. ábra. A hirtelen szívhalál okai eltérő korcsoportokban



BKH: bal kamra hipertrófia; CMP: kardiomiopátia; HCM: hipertrófiás kardiomiopátia; ISZB: iszkémiás szívbetegség, SADS: hirtelen aritmia halál szindróma

Az ábra eredeti szerzője: Margey R [212].

Számos vizsgálat igazolta, hogy a hirtelen szívhalál gyakorisága cirkadián ritmust követ [213]. A malignus kamrai ritmuszavarok leggyakrabban reggel 6 és déli 12 óra között jelentkeznek. E jelenség hátterében *a szimpatikus idegrendszeri tónus fokozódásának kóroki szerepét* feltételezik.

A ritmuszavarok incidenciája a hétvégi pihenést követő első munkanapon is gyakoribb, alátámasztva a fizikai aktivitás és a szimpatikus aktiváció etiológiai szerepét. A fizikai terhelés eltérő biológiai hatásait igazolja, hogy a könnyű rendszeres és kiegyensúlyozott testmozgással ellentétben, a hirtelen és jelentős aktivitás főleg férfiakban malignus kamrai ritmuszavarokat válthat ki. E jelenség hátterében a fokozott *fizikai megterhelés által kiváltott paraszimpatikus tónus növekedése és a kamrafibillációs küszöb* következményes csökkenése állhat.

Az aritmia események individuális megjelenését a környezeti tényezők, mint pl. a magas hőmérséklet és az erős napsugárzás is triggerelhetik [214, 215].

3.2. A hirtelen szívhalál elektrofiziológiai háttere

A hirtelen szívhalál esetek kb. 10-15%-ában a halál oka pontosan még patológiai vizsgálattal sem tisztázható. E halálesetek hátterében ún. ioncsatorna betegségek kóroki szerepe feltételezhető [41, 216, 217, 218, 219, 220].

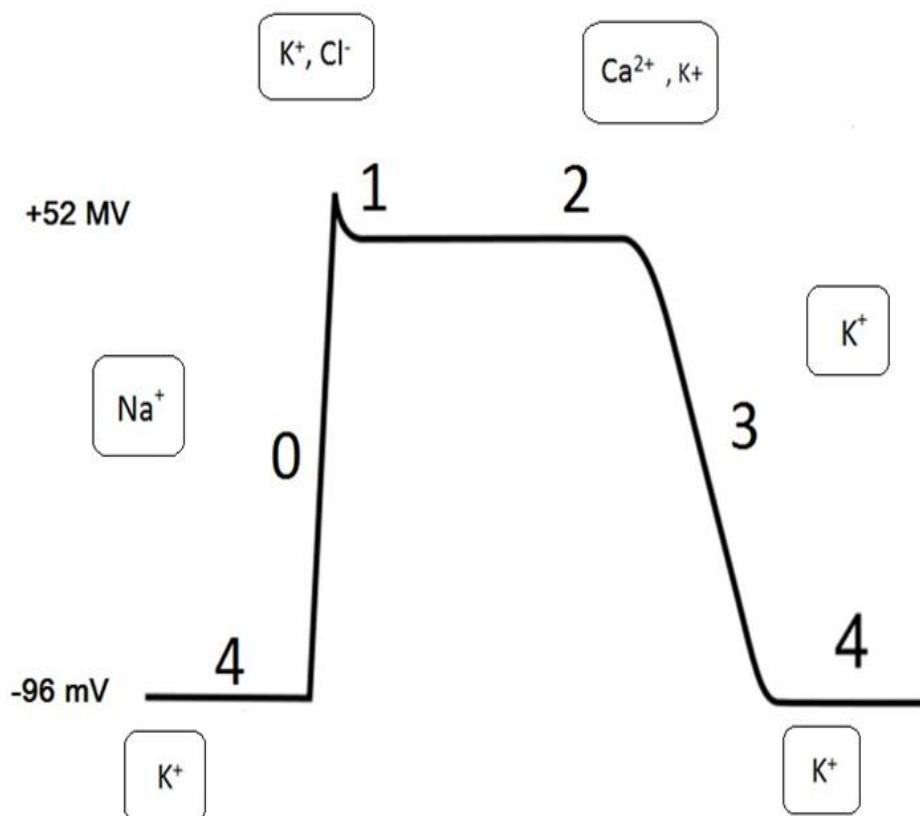
Az ioncsatorna diszfunkció aritmogenezisben betöltött szerepének megértéséhez a szívizomsejt elektromos működésének alapvető jellemvonásainak ismerete elengedhetetlen. A kamrai szívizomsejtek elektromos működését a sejtől mikroelektróda segítségével elvezethető ún. monofázisos akciós potenciál jellemzi. A görbe alakját, amplitudóját és időbeli hosszát különböző ioncsatornák aktivitása szabja meg. A kamrai szívizomsejtek elektrofiziológiai tulajdonsága az ioncsatorna funkció módosulása következtében megváltozhat, a monofázisos akciós potenciál alakja és időtartama a fiziológiástól eltérhet. A következményes regionális elektromos (repolarizációs) inhomogenitás egyes ritmuszavarok elektrofiziológiai szubsztrátumaként (pl. funkcionális reentry mechanizmus) szolgálhat. A kamrai repolarizáció inhomogénné válásának egyik alapvető elektrokardiográfiás jelzője a QT intervallum megnyúlása. A QT-megnyúlás egyik ismert oka lehet a sejtől kifelé irányuló, repolarizáló K⁺-áramok aktivitásbeli csökkenése, illetve a befelé irányuló,

depolarizáló Na^+ - vagy Ca^{2+} -áram fokozódó aktivitása is repolarizációt nyújtó, aritmogén hatással rendelkezik **(10. ábra)**.

A kamrai repolarizációs egyenetlenség kialakulására vonatkozóan más mechanizmusokat is feltérképeztek. Emberi szívizom preparátumok vizsgálata során felismerték, hogy a bal kamrában egy speciális sejttípus, az úgynevezett M sejt (mid-miokardiális) kb. 40 % arányban található. E sejtpopulációból a Purkinje sejtekhez hasonlóan hosszú repolarizációs idővel jellemezhető monofázisos akciós potenciál vezethető el. Klinikai szempontból kiemelt jelentőségű, hogy egyes repolarizációt növelő gyógyszerek (pl. III. antiaritmias osztályba tartozó amiodaron és sotalol) hatására e sejtek az endokardiális és az epikardiális sejteknél kifejezettebb mértékű akciós potenciál időtartam megnyúlással reagálnak. Ennek eredményeként *kamrai transzmurális repolarizációs inhomogenitás* kialakulásának veszélye jelenhet meg, mely egyes kamrai aritmiák elektrofiziológiai alapjául szolgálhat (pl. intramuralis reentry). Mindezek szerint a kamrai repolarizáció transzmurális egyenetlensége a szív kamráinak falát alkotó egyes sejtrétegek tömegétől és arányától is függhet [221, 222, 223, 224, 225].

A kamrai aritmiák kiváltásában egy másik mechanizmus, az ún. triggerelt aktivitás is szerepet játszhat. Olykor ugyanis a szívizomsejtek monofázisos akciós potenciáljának alakját korai- vagy késői utódepolarizációs hullámok deformálhatják, ezáltal újabb depolarizációs hullámfrontokat aktiválva. Korai utódepolarizáció leggyakrabban hipokalémia, iszkémiás szívizomkárosodás és egyes gyógyszerek proaritmias hatásának következtében alakul ki, továbbá az elektrofiziológia alapjául az L-típusú kalcium csatornák újra aktiválódásának szerepét igazolták. E mechanizmust indukálhatja a béta adrenerg aktiváció is, melynek során a nátrium-kalcium cseremechanizmus aktivációját és a szívizomsejt intracelluláris kalcium túlterhelését figyelték meg. A korai utódepolarizáció a polimorf kamrai tahikardiák egyik fontos képviselője, a „torsades de pointes” (pontfordulós tahikardia) indukciójában is részt vesz. A késői utódepolarizáció hátterében a kalcium intracelluláris koncentráció növekedése állhat, melyet leggyakrabban digitálisz intoxikáció és miokardiális iszkémia, illetve reperfüzió vált ki. A Purkinje sejtek és az M sejtek populációból kiinduló patológiás ingerületek leggyakrabban e mechanizmus révén jönnek létre [226, 227, 228, 229] **(2. kép)**.

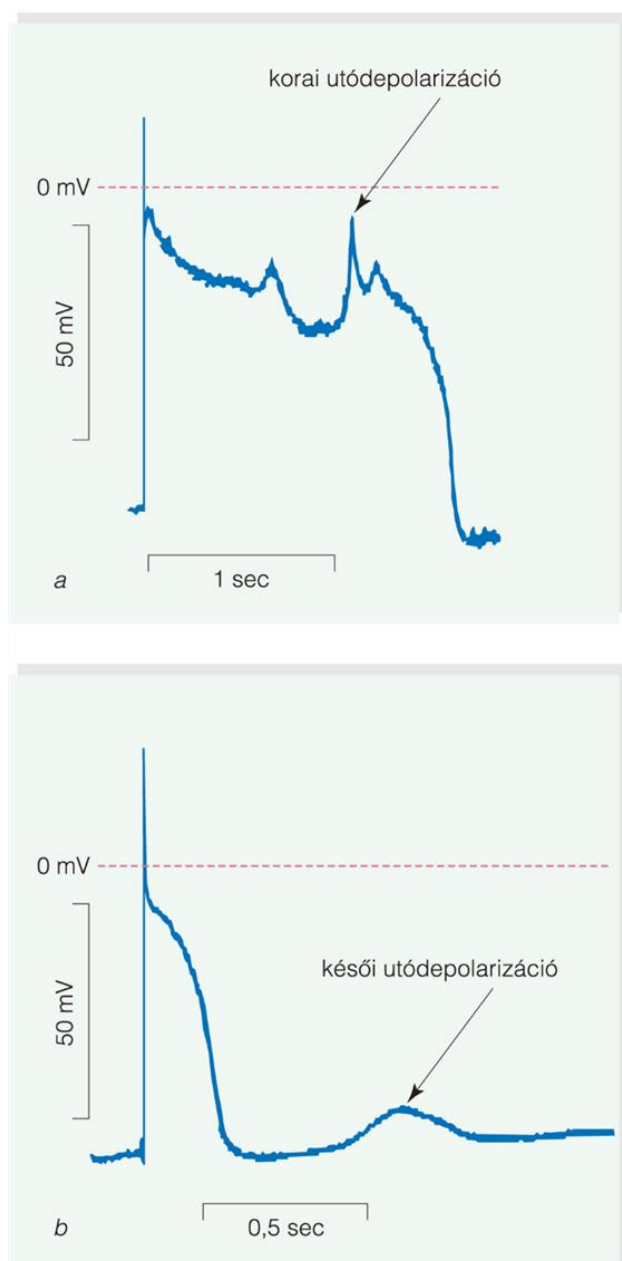
10. ábra A kamrai szívizomsejt monofázisos akciós potenciálját számos tényező alakítja.



A nátrium csatornák a gyors depolarizációért, míg a kálium és kalcium csatornák a repolarizáció egyes fázisainak kialakulásáért felelnek. Az aritmogenezisben szerepet játszó kóros tényezők hatására a sejt elektromos működése megváltozik, az akciós potenciál időtartama és alakja egyaránt megváltozik, mely repolarizációs és depolarizációs inhomogenitást eredményezhet. (0 fázis: gyors depolarizáció, 1. fázis gyors repolarizáció, 2. fázis: platófázis, 3. fázis: lassú depolarizáció, 4. fázis spontán diasztolés depolarizáció (pacemaker sejtekben))

Az ábra eredeti szerzője: Szabó Z.

2. kép. A triggerelt aktivitás alapjául szolgáló korai és késői utódepolarizáció.



A szívizomsejt akciós potenciálján a korai vagy késő fázisban egy járulékos hullám jelenik meg, mely triggereli az újabb depolarizációs hullámokat, ezzel a klinikai aritmia kialakulását okozza.

A kép eredeti szerzője: Varró A. [230]

3.3. QT intervallum és QT diszperzió

A kamrai aritmogenitás jellemzése szempontjából nagy jelentőséggel bíró EKG paraméter a QT intervallum, mely a kamrai miokardium repolarizációját jellemzi. A QT távolság hossza a különböző elektrokardiográfiai elvezetésekben eltérő lehet. A QT-

intervallum értéke diurnális, vagy tevékenységhez kötött (étkezést követően, illetve alvás során hosszabb, mint ébrenlétkor), továbbá évszakok szerinti változást (az őszi-téli hónapokban férfiakban hosszabb) és ütésről ütésre történő változást is mutat. Esetenként, akár 100 msec-t meghaladó variabilitása vegetatív idegrendszeri disztónia miatt következhet be. Pubertás után a QT intervallum értéke férfiakban rövidebb, mint nőkben. Ismert továbbá, hogy a QT időtartamát a menstruációs ciklus is befolyásolja. Mivel a repolarizációs fázis nőkben fiziológiásan is hosszabb, mint a férfiakban, a QT-szakaszt megnyújtó hatásokra kifejezettebben reagálnak, ezzel is magyarázható, hogy a pontfordulós („torsades de pointes”) kamrai tahikardiák túlnyomórészt nőkben alakulnak ki. Az életkor előrehaladtával a QT intervallum értéke megnyúlik [231, 232, 233, 234].

A QT intervallum 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 poszt-extrasisztolés pauzát követő ütés során mért érték félrevezető lehet, mivel a hosszú ciklushossz és a bradikardia miatt a QT-intervallum megnyúlik. 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 manuális módszer hátrányát a mérés során a vizsgálok közötti eltérés, az ún. interobszerver variabilitás adja. Ugyan az automatikus mérés ezt a hibalehetőséget kiküszöböli, azonban az ehhez szükséges technikai háttér sokszor nem áll rendelkezésre és költséges [235, 236, 237, 238, 239, 240].

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

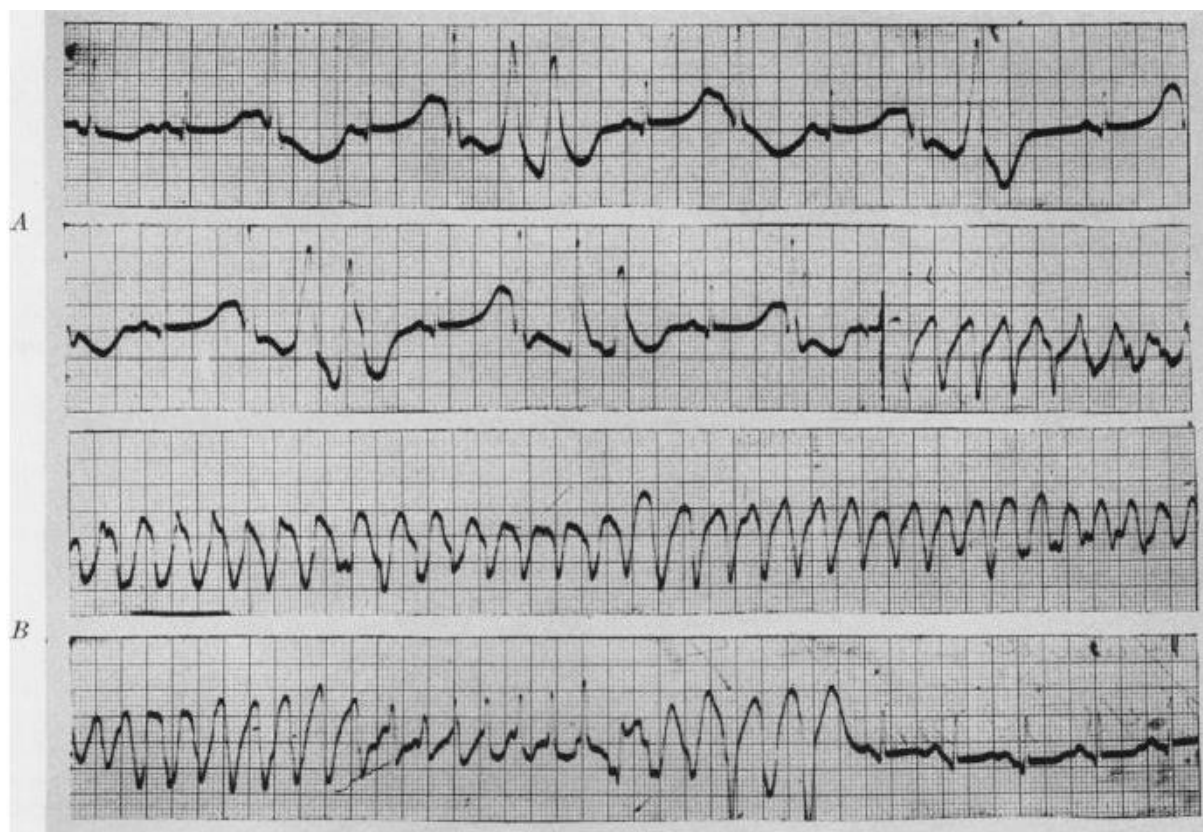
utódepolarizáció és triggerelt aktivitás talaján) és veseelégtelenségben is megnyúlik az értéke. A repolarizáció megnyúlását és inhomogenitását a klinikai gyakorlatban rendszeresen alkalmazott gyógyszerek is kiválthatják (**3. táblázat**).

A gyógyszeres kezelés mellékhatásaként megjelenő hirtelen aritmia események közül kiemelhető a kinidin által indukált „torsades de pointes” kamrai tahikardia jelensége (**3. kép**). Számos tanulmány a repolarizációra ható szerek kombinációban történő alkalmazásakor fellépő proaritmiás hatás additív, fokozott veszélyére mutatott rá [241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258].

3. táblázat. A QT intervallum megnyúlását okozó, a klinikai gyakorlatban gyakran alkalmazott gyógyszerek

Antiaritmiás szerek	Antimikrobás szerek	Antipszichotikumok	Antidepresszánsok
Amiodaron	Ciprofloxacin	Droperidol	Amitriptilin
Dofetilid	Clarithromycin	Haloperidol	Desipramin
Ibutilid	Erythromycin	Quetiapin	Doxepin
Kinidin	Itrakonazol	Thiaridazin	Fluoxetin
Prokainamid	Ketokonazol	Ziprasidon	Imipramin
Sotalol	Levofloxacin		Sertralin
	Moxifloxacin		Venlafaxin

3. kép. Kinidin indukált „torsades de pointes” kamrai tahikardia



A „torsades de pointes” kamrai tahikardia előtti szinusz ütésekben hosszú QT-intervallum, majd kapcsolt kamrai extraszisztolék láthatók.

A kép eredeti szerzője: Dupler DA [259].

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 esélyével, illetve összefügg az életveszélyes kamrai aritmiák, továbbá a hirtelen szívhalál megjelenésének kockázatával. A QT diszperzió erősebben jelzi a kamrai repolarizációs egyenetlenséget, mint a QT intervallum, ezért kamrai aritmiák kialakulásának veszélyét hatékonyabban jelzi. A QT diszperzió meghatározása segíthet az antiaritmiás gyógyszeres terápia irányításában, különösen a III. antiaritmiás osztályba sorolt amiodaron- és sotalol kezelés esetén.

A QT diszperzió értékének növekedése a katéter intervenciót követően ismételten megjelenő szívizom iszkémiára (azaz resztenózisra) is utalhat, valamint a

szívtranszplantációra váró páciensek prognózisának meghatározására is alkalmazható. A QT intervallum és diszperzió megnyúlását májcirrhosis szövődményként megjelenő ún. cirrhoticus kardiomiopátiában is megfigyelték, továbbá a QT diszperzió hirtelen szívhalálra vonatkozó prediktív értékét akut miokardiális infarktusbán, szívelégtelenségben, perifériás érbetegségben, nem inzulin dependens cukorbetegségben és alvási apnoe szindrómában is igazolták [258, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268].

3.4. 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 [269, 270].

A T csúcs-vég távolság meghatározásának klinikai hasznát számos tanulmány vizsgálta és igazolta. Többek között hosszú QT szindrómában, szívinfarktust követően, akut vazospasztikus anginában, alvási apnoe szindrómában, krónikus obstruktív tüdőbetegségben, hipotireózisban, hipertrófiás kardiomiopátiában, Down szindrómában, májcirrhózisban, jobb kamrai aritmogén diszpláziában, akut koronária szindrómában, Brugada szindrómában, pszoriázisban és iszkémiás stroke esetén írták le megnyúlását. Egy közelmúltban végzett tanulmányban a T csúcs-vég és az aritmogenitási index értékét alkalmasnak találták a hipertóniában szenvedő betegek diasztolés diszfunkciójával kapcsolt aritmia rizikó becslésére. Egy szívelégtelenségben szenvedő implantábilis kardioverter defibrillátorral is kezelt betegcsoportban a T csúcs-vég megnyúlása korrelált a hatásos intrakardiális sokk leadásának számával. Egy közelmúltban publikált metaanalízisben a T csúcs-vég 103 msec feletti értéke a kamrai aritmiák megjelenésének fokozott veszélyét hordozta. A T csúcs-vég és a QT intervallum hányadosaként definiált ún. aritmogenitási index (AIX) pedig a kamrai aritmogenitás és az aritmia vulnerabilitás jellemzésére ugyancsak alkalmas. Szerzett hosszú QT szindrómában az aritmogenitási index érzékenyebben jelzi a kamrai ritmuszavarokra, kiemelten a „torsades de pointes” kamrai tahikardiára való hajlam fokozódását, mint a QT intervallum és a QT diszperzió. Az aritmogenitási

index a hirtelen szívhalál mindennapi klinikai gyakorlatban és a sürgősségi diagnosztikában is könnyen meghatározható prediktora [271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287].

3.5. Hirtelen szívhalál és iszkémiás szívbetegség

A sürgősségi betegellátás mindennapi gyakorlatában a koszorúér-betegségben szenvedő betegek pontos állapotfelmérése és rizikó becslése kiemelkedően fontos feladat. A hirtelen szívhalál vonatkozásában az elmúlt évtizedek során számos laboratóriumi és képalkotó diagnosztikai paraméterről derült ki, hogy a malignus kamrai aritmia kockázat becslésére nem alkalmas. Ezzel szemben a bal kamra szisztolés funkcióját leíró echokardiográfiás paraméter, az ejekciós frakció tekintetében biztató eredmények születtek, mely alapján e paraméter a szívinfarktuszban és szívelégtelenségben szenvedő betegek hirtelen szívhalál előrejelzésének napjaink klinikai gyakorlatában jól alkalmazható indikátora. Az ejekciós frakció ismeretének hatékony prevenciók tevékenység érdekében felmerülő igénye a sürgősségi echokardiográfia széleskörű alkalmazásának indokoltságát alátámasztja. Az ejekciós frakció az implantábilis kardioverter defibrillátor (ICD) kezelés indikációjának meghatározása során is széles körben használt marker. A B típusú nátriuretikus peptid és az N-terminális pro B típusú nátriuretikus peptid meghatározása a malignus kamrai aritmiák és hirtelen szívhalál szempontjából fokozott kockázatú betegek felismerésében ugyancsak segítséget nyújthat [288, 289, 290, 291].

3.6. Kamrai aritmogenezis és diszlipidémia

A lipoproteineknek direkt és indirekt hatást fejtenek ki a kardiovaszkuláris rendszerre, azonban a kamrai repolarizációra gyakorolt direkt hatásuk pontosan nem tisztázott. A szívizomsejt elektromos működését jellemző, monofázisos akciós potenciál repolarizációjáért (QT intervallum) elsősorban a káliumcsatornák felelnek, főleg a késői egyenirányító HK2 és Iks. A HK2 a Shaker géncsalád tagja, mely egy gyorsan aktiválódó és lassan inaktiválódó feszültségfüggő káliumcsatornát kódol, míg az Iks szerkezetileg eltérő a HK2-től és egy lassan aktiválódó feszültségfüggő ionáramot képvisel. Korábbi tanulmányok adatai szerint az LDL számottevően

megváltoztatja a monociták fagocitózisát és az antitest dependens celluláris citotoxicitást. Az LDL hatására kialakuló Fc-receptor mediált monocita funkció változás következményeként a sejtmembrán működése módosulhat. Az LDL a sejtmembránban megnövelheti a koleszterin/foszfolipid arányt. A következményesen csökkenő membrán fluiditás a membránban helyet foglaló ioncsatornák laterális mobilitását beszűkítheti, melynek eredményeként a szívizom repolarizációja megváltozhat. Korábbi vizsgálatok keresték a hiperlipidémia és a szívizom iszkémia elektrokardiogram morfológiájára kifejtett hatását, de nem találtak meggyőző választ arra, hogy az egyes lipid paramétereknek van-e közvetlen hatása a kamrai aritmogenezisre olyan betegeknél, akiknél koszorúér betegség nem igazolható. Az emelkedett szérumszint koleszterinszint generalizált ateroszklerózishoz vezethet, amely növeli a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást. A Fredrichson IIb csoportba tartozó diszlipidémiás betegekben az emelkedett koleszterin és triglicerid szérumszint, valamint az úgynevezett small-dense LDL megjelenése igazolható, s mindezek az ateroszklerózis felgyorsulását eredményezik. E betegcsoportban a csökkent HDL-koleszterinszint is fontos vaszkuláris kockázati tényező. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy az LDL-koleszterin szérumszintje pozitív korrelációt mutat a sejtmembrán koleszterin/foszfolipid arányával és a következményesen csökkent membrán fluiditás a transzmembrán ioncsatornák működésének megváltozásán keresztül befolyásolhatja a kamrai repolarizációt [171, 292, 293, 294, 295, 296, 297].

Egy 2005-ben publikált állatkísérletes tanulmányban a szívizomsejtekben felszaporodó szabad zsírsavak szívre kifejtett hatását vizsgálták. Három hónapos utánkötés során a hiperlipidémiás transzgén egér populációban mindkét pitvar tágulatát és diasztolés bal kamrai funkciózavart, illetve a szívfrekvenciához korrigált QT intervallum megnyúlását észlelték. Az elektrokardiográfiai változás hátterében a szívizomsejt feszültségfüggő kálium csatornáinak megváltozott működését feltételezték [298].

A testsúly és az elhízás elektrokardiogramra gyakorolt hatását is vizsgálták. Egy obese gyermekek és serdülők adatait elemző tanulmányban bemutatták, hogy a testsúlycsökkentés mérsékli a QT intervallumot és a szívfrekvenciát. Kiemelhető, hogy egyidejűleg a szérumszint koleszterin, triglicerid és húgysavszintek is mérséklődtek [299].

Korábbi vizsgálataink azt igazolták, hogy a primer IIb típusú, diszlipidémiás, nem koszorúér-betegekben a kamrai repolarizáció inhomogenitását, s ezáltal a kamrai aritmia vulnerabilitást jellemző QT távolság és diszperzió értéke nagyobb, mint az egészséges kontrollcsoportban. Ezen elektrokardiográfiás markerek megnyúlását a triglicerid, a koleszterin, az LDL-koleszterin, és az apoB a testtömegtől független módon befolyásolta. E megfigyelések a lipidek és a testtömeg direkt sejtmembrán funkcióra és kamrai repolarizációra gyakorolt kedvezőtlen hatását bizonyították [300].

3.7. A hirtelen szívhalál genetikai háttere

A hirtelen szívhalál és a genetikai hajlam közötti összefüggést számos tanulmány igazolta. Jouven munkacsoportja a Paris vizsgálatban mutatta be, hogy a hirtelen szívhalál családi halmozódásának relatív rizikója 1,89-szeres, mely 9,44-szeresre növekszik abban az esetben, ha mindkét szülő érintett ($p = 0,01$). Ugyanezt az összefüggést igazolta a Friedlander és munkacsoportja által a Framingham tanulmányban végzett elemzés, ahol pozitív családi anamnézis esetén a hirtelen szívhalál veszélyének csaknem 50%-os növekedését találták [301, 302].

Egy 2001-ben publikált tanulmányban (Arrhythmia Genetics in the Netherlands) kamrai tahikardiás, szívinfarktus miatt hospitalizált betegek adatait iszkémiás szívbeteg, de ritmuszavarral nem rendelkező kontrollcsoport eredményeihez hasonlították. A 21q21 lókuszt tekintetében szignifikáns nukleotid polimorfizmusra hívták fel a figyelmet [303].

Egy másik vizsgálatban a 2q24.2 lókuszt tekintetében írtak le genetikai variabilitást, mely a hirtelen szívhalál vonatkozásában 1,92-szeres kockázatonövekedést mutatott. Bár e genetikai vizsgálatok eredményeit a mindennapi klinikai gyakorlatban még nem hasznosítják, azonban a ritmuszavarokra való öröklött hajlam szűrésére a jövőben már fiatal életkorban lehetőséget biztosíthatnak [304].

3.8. Kamrai aritmiák és hirtelen szívhalál sürgősségi kezelése és megelőzése

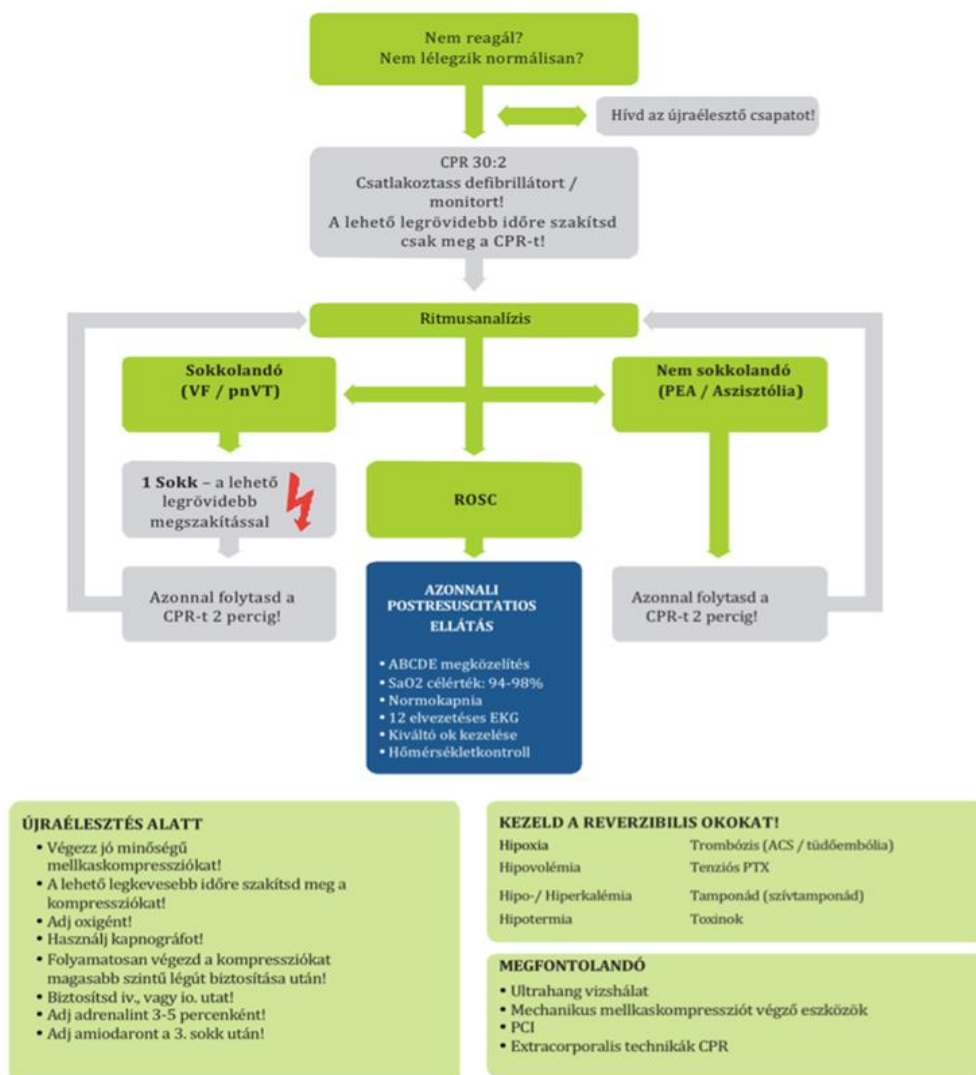
A hirtelen keringésösszeomlás hátterében leggyakrabban kamrai tahikardia és kamrafiibrilláció áll, azonban asisztolia és elektromechanikus disszociáció (pulseless

electrical activity – PEA) is kóroki faktorként szerepelhetnek. A kamrai tahiaritmiákkal kapcsolatos túlélés az aszisztoléhoz képest kedvezőbb [305].

2010-ben az International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) a keringésösszeomlás kezelésével kapcsolatos időtálló ajánlást adott ki. Az alap- és emeltszintű (Basic Life Support – BLS és Advanced Life Support – ALS) újraélesztéssel kapcsolatos megállapításaik közül kiemelendő, hogy a mihamarabb megkezdett, jó minőségű, szakszerűen kivitelezett mellkasi kompresszió végzésére és a korai defibrillátor kezelésre mindenképp törekedni kell. A gyors és adekvát elektromos kezelés kiterjesztése érdekében világszerte elterjedt, az ún. félautomata defibrillátorok használata [305]. Hazánkban jelenleg a Magyar Reszuscitációs Társaság 2015-ben publikált újraélesztési protokollja az irányadó [306] **(11. ábra)**.

A keringésmegingást, illetve hemodinamikai instabilitást okozó monomorf kamrai tahikardia sürgős elektromos kardioverziót indokol. Azon monomorf kamrai tahikardiás betegek esetén, akiknél szívinfarktus és szívelégtelenség tünetei nem észlelhetők, intarvénás prokainamid és flekainid adása mérlegelhető. Szívelégtelenséget okozó kamrai tahikardia esetén, illetve miokardiális iszkémia gyanújakor intravénás amiodaron alkalmazása javasolt. A lidokain gyenge hatékonysága miatt monomorf kamrai tahikardia megszüntetése érdekében nem az elsőként választandó gyógyszer. A sürgősségi diagnosztika fontos alapszabálya, hogy a kezelni kívánt ritmuszavar diagnosztikája lehetőleg 12 elvezetéses elektrokardiogram elemzése alapján történjen [307].

11. ábra. Az emeltszintű újraélesztési (ALS) protokoll folyamatábrája



ALS folyamatábra

Az emeltszintű újraélesztési protokoll antiaritmiás gyógyszeres kezelésként az adrenalin és amiodaron alkalmazását javasolja.

Az ábra eredeti szerzője: Nagy F. [306]

A kamrai ritmuszavarok definitív kezelése mellett e területen is meg kell jelennie a preventív szemléletnek, mely az aritmogenezisben szerepet játszó háttérbetegségek és kórállapotok hatékony terápiáját jelenti. A sürgősségi ellátás során alkalmazott antiaritmiás kezelés a tüneteket, vagy a hirtelen keringésösszeomlást okozó ritmuszavar azonnali kezelésén túl a proaritmiás hatású gyógyszerek elhagyását és kerülését is érinti.

A Vaughan Williams IA osztályba tartozó nátriumcsatorna-blokkolók (pl. kinidin) a késői egyenirányító kálium áram gyors komponensét is gátolják, így megnyújtják a QT intervallumot. Alkalmazásuk „torsadogén” mellékhatásának veszélye olyannyira számottevő, hogy egy közelmúltban publikált vizsgálat szerint világszerte évente 3,2 millió gyógyszer indukált kamrai tahikardia esettel számolhatunk. Emiatt e szerek kongenitális hosszú QT szindrómában és bármely repolarizáció megnyúlásával járó állapotban történő alkalmazása kontraindikált. Érdekes, hogy az IB osztályba tartozó mexiletin és flekainid, fenti csoporthatások mellett járulékos gátló hatást fejtenek ki a nátrium áram csúcs és késői fázisára, s így a már részletezett QT megnyúlást, mintegy kijavítva csökkenthetik a LQTS3 típusában szenvedő betegek aritmia kockázatát. A CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) eredményei a szívinfarktus utáni IC nátriumcsatorna-blokkolóval (enkainid és flekainid) kezelt betegek fokozott mortalitására hívta fel a figyelmet [308, 309, 310].

A bétareceptor-blokkolók antiaritmiás hatása a béta adrenoreceptor blokádnak következtében megjelenő szinuszfrekvencia csökkenésén és a ryanodin receptor csatorna kalcium felszabadító hatásának blokkolásán alapul. E gyógyszercsoport képviselői hatékonyak a kamrai extraütések elnyomásában, és mind szívelégtelenségben szenvedőkben, mind megtartott kamrafunkciójú betegeknél csökkentik a hirtelen szívhalál kockázatát.

A közelmúltban publikált 34661 ST elevációs és nem ST elevációs infarktusból szenvedő bétareceptor-blokkolóval kezelt beteg adatait feldolgozó tanulmányban a 70 év feletti életkor, a 110/perc feletti nyugalmi szívfrekvencia és a 120 Hgmm alatti szisztolés vérnyomás növelte a kontrollcsoportéhoz viszonyított mortalitási végpontot [311].

Jelen adatainkat összegezve megállapítható, hogy a bétareceptor-blokkolók a malignus kamrai ritmuszavarok és hirtelen szívhalál megelőzésének és kezelésének kiemelt szerepei.

Az amiodaron a Vaughan Williams III. antiaritmiás csoportba tartozó repolarizációt nyújtó, összetett hatású gyógyszer: a depolarizáló nátrium áram és a repolarizációért felelős kálium csatornák blokkolása eredményeként a kamrai aritmiák hátterét képező kóros automatizációt és reentry mechanizmust befolyásolja. Bár az SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) vizsgálatban a 35% alatti bal

kamrai ejekciós frakciójú szívelégtelenségben szenvedő betegek amiodaron kezelése a placebo csoporthoz hasonlítva nem járt túlélési előnnyel, a jelenlegi evidenciák alapján az amiodaron terápia szívelégtelenségben a mortalitás fokozódásának veszélye nélkül alkalmazható [289,312]. Egy 8522 beteg adatait elemző metaanalízis tanulsága szerint szívinfarktus után, csökkent szisztolés kamrafunkciójú betegekben amiodaron terápia hatására az összhalálozás csaknem 1,5%-os abszolút rizikócsökkenése volt megfigyelhető. Az amiodaron tartós adagolása mellett azonban komplex gyógyszerköcsönhatások és a pajzsmirigyfunkciót, bőrt, tüdőt és májat érintő mellékhatások veszélyével számolhatunk, mely az esetek kb. 10%-ban a gyógyszer alkalmazásának megszakítását indokolja. Mindezek alapján az amiodaron hosszú távú alkalmazása kizárólag megfelelő kontroll és körültekintő, szoros követés mellett lehetséges [313].

A sotalol racem formája a késői egyenirányító káliumáram gyors komponensének gátlása és bétablokkoló tulajdonságainak köszönhetően a kamrai aritmiák kezelésének hatékony lehetőségét nyújtja. Koszorúér-betegségben, függetlenül a kamra funkciójától biztonsággal alkalmazható [314, 315]. Egy 146 beteg adatait elemző tanulmányban a tartós kamrai aritmiák visszatérésének gyakoriságát a gyógyszer hatékonyan csökkentette, azonban a túlélést érdemben nem befolyásolta [316]. Egy szívinfarktuson átesett, szívelégtelenségben szenvedő 3121 tagú betegcsoport adatait feldolgozó tanulmány eredménye szerint a késői egyenirányító kálium csatornát blokkoló d-sotalol, kamrai proaritmiás hatása révén a kontrollcsoporthoz képest növelte a mortalitást, így a vizsgálat megszakítására kényszerültek. Jelenleg posztinfarktusos szívelégtelenségben szenvedő betegek esetén a gyógyszer alkalmazása csak ICD implantációt követően javasolható [317].

A sürgősségi antiaritmiás kezelés során arra is gondolni kell, hogy a kamrai szívritmuszavar hátterében, számos esetben elektrolitzavar áll. Az aritmia alapjául szolgáló elektrofiziológiai mechanizmust indukáló, vagy fenntartó ion-egyensúlyzavar korrekciója ezért a kezelés fontos része. A káliumpótlás kedvezően befolyásolhatja az aritmia szubsztrátumát, a magnézium pedig különösen a „torsades de pointes” kamrai tahikardia kezelésében hatékony. Egy 38689 tagú, szívinfarktus miatt kezelt betegcsoport adatait vizsgáló további tanulmányban a kamrafibilláció kockázatát 3,5 és 4,5 mmol/L közötti szérum káliumérték esetén találták a legalacsonyabbnak [205, 318].

4. VESEBETEGSÉG ÉS ARITMOGENEZIS

4.1. Veseelégtelenség és kardiovaszkuláris rizikó összefüggései

A krónikus vesebetegség miatt gondozott páciensek kb. 1%-a végstádiumú veseelégtelenségben szenved (glomeruláris filtrációs ráta – GFR <15 ml/perc/1,73 m²), mely világszerte 2,5 millió vesebeteg extrakorporális terápiáját jelenti.

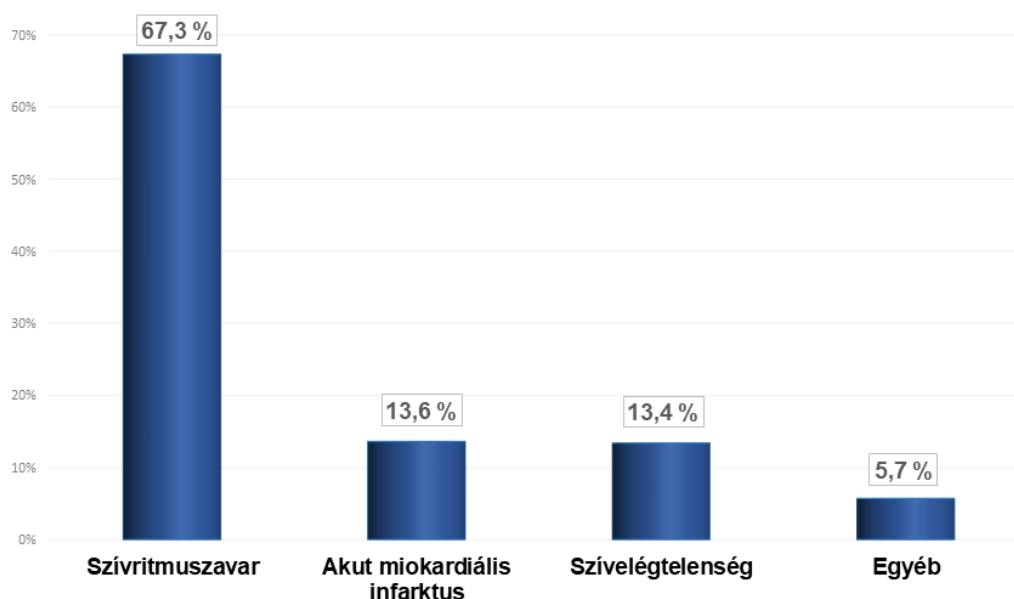
A végstádiumú vesebetegségben szenvedők korai halálzásában a különböző kardiovaszkuláris társbetegségek (pl.: koronária-betegség, aritmiák, szívelégtelenség, agyi ér infarktuszok stb.) fontos kóroki tényezők [319].

Az enyhén csökkent vesefunkciójú (2. stádiumú veseelégtelenség, GFR: 60-89 ml/perc/1,73 m²) betegekhez képest a közepes súlyos (3b stádiumú veseelégtelenség, GFR: 30-44 ml/perc/1,73 m²) vesebetegekben 2-szeres, míg a súlyos veseelégtelenségben szenvedőkben (4. stádiumú veseelégtelenség, GFR: 15-29 ml/perc/1,73 m²) 3-szoros a kardiovaszkuláris szövődmények előfordulási gyakorisága [320].

A hemodializáltak összhalálzásának 42,5 %-a szív- érrendszeri kórokkal áll összefüggésben.

A vesebetegekben a pitvari- és kamrai aritmiák megjelenésének veszélye egyaránt fokozódik, végstádiumú veseelégtelenségben szenvedőkben a szív eredetű halálzás kb. 67,3 % **(12. ábra)**. A hemodialízis programban résztvevő páciensek kb. 52 %-ában életet veszélyeztető kamrai szívritmuszavarok lépnek fel [321, 322, 323, 324].

12. ábra. Kardiális halálozás okai végstádiumú vesebetegekben



Az ábra eredeti szerzője: Szeto CC [321].

4.2. 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.

Krónikus 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.

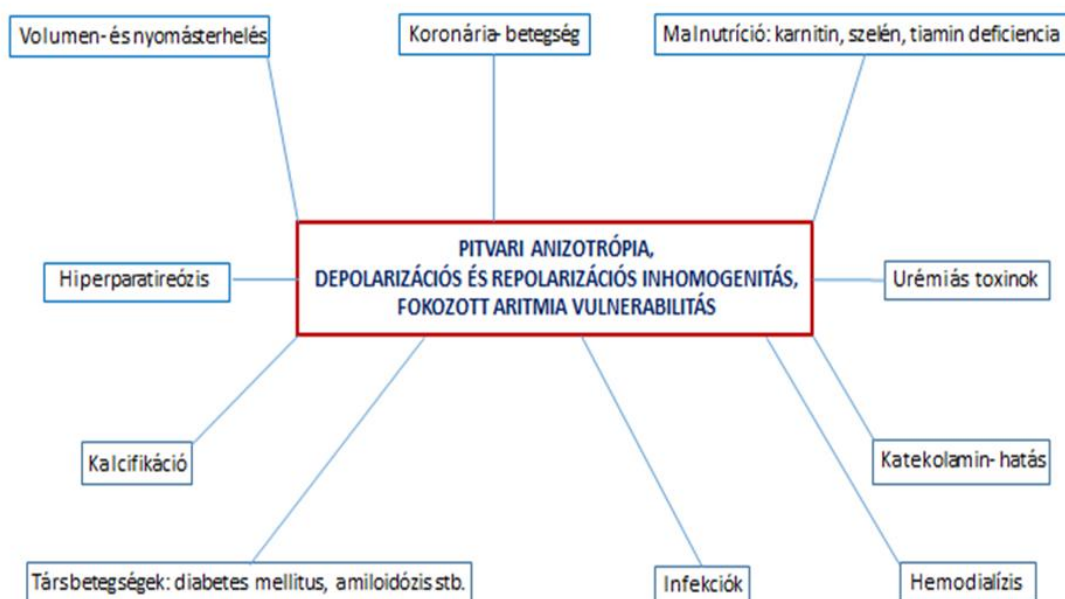
Patogenetikai faktorként azonosítható továbbá a *vegetatív idegrendszer funkciózavara* (szimpatikus túlsúly), a *szövetek katekolaminok iránti hiperszenzitivitása*, a baroreceptor aktivitás módosulása, az intersticiális kollagén

felszaporodása, valamint a gyakoribb előfordulást mutató iszkémiás szívbetegség (ISZB) 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 [325] **(13. ábra)**.

13. ábra. A pitvarfibrilláció kiváltásában szerepet játszó tényezők vesebetegekben



Az ábra szerzője: Szabó Z.

A vesebetegség szövődményeként gyakran megjelenő vérszegénység, a malnutrició, a szekunder hiperparatireózis, az amiloidózis kóroki szerepe sem

elhanyagolható. Az aritmogenezis hátterében endothel diszfunkció, fokozott oxidatív stressz, illetve perzisztáló gyulladáshoz vezető aktivitás is feltételezhető [326,327].

Mindezen tényezők hatására a pitvari szívizomsejtek elektromos működése módosulhat, *depolarizációs és repolarizációs inhomogenitás* jöhet létre, mely a pitvari aritmiák elektrofiziológiai hátteréül szolgálhat [328].

Korábbi vizsgálatok azt bizonyították, hogy a hemodialízis a pitvari elektromos működést önmagában, egyéb kóros tényező nélkül is befolyásolhatja, s így pitvarremegést indukálhat. Ez a megállapítás - a kezelés során megfigyelhető - gyors ionkorrekcióval, a metabolikus acidózis hirtelen megszűnésével, illetve a falfeszülés rapid csökkenésével magyarázható. Azt is kimutatták, hogy - a pitvari aritmiák tekintetében - a vesepótló kezelés kezdete, és az utána következő pár óra a kritikus időszak [200, 329, 330, 331].

Vesebetegekben a pitvarfibrillációhoz köthető mortalitásért elsősorban a tromboembóliás szövődmények felelősek, azonban a kedvezőtlen hemodinamikai következmények szerepe sem elhanyagolható [332, 333].

4.3. Vesebetegség és hirtelen szívhalál

Korábbi vizsgálatok adataiból ismert, hogy a hemodialízis kezelésben részesülő vesebetegekben az összhalálozás 22-26%-ában hirtelen keringésösszeomlás, hirtelen szívhalál azonosítható [334, 335, 336]. Abortált szívhalál esetén a túlélési mutatók kedvezőtlenek, a 6 hónapos túlélés e betegcsoportban 3-11 % körüli [337, 338, 339, 340]. Az abortált szívhalál utáni kimenetelt a vesefunkciót jellemző glomeruláris filtrációs ráta (GFR) 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 [341].

A GFR értékkel jellemzett vesefunkció és a hirtelen szívhalál összefüggését a MADIT II (Second Multicenter Automated Defibrillator Implantation) és COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure) vizsgálatokban is igazolták [342, 343].

Egy másik kohorsz vizsgálat során vese- és koszorúér betegségben szenvedő páciensekben a vesefunkció és a hirtelen szívhalál között inverz lineáris összefüggést mutattak ki [344].

Egy 19440 beteg adatait feldolgozó vizsgálat eredményei szerint a GFR a hirtelen szívhalál független prediktora (igazolódott a hirtelen szívhalál rizikójának 1,11 szerez növekedése minden 10 ml/perc GFR csökkenés esetén) [345]. E kedvezőtlen adatok hátterében, a vesebetegségben gyakori iszkémiás kardiomiopátia, szívelégtelenség, és strukturális szívbetegségek, elsősorban a bal kamra hipertrófia állhatnak [346, 347, 348].

Parekh és munkatársai vizsgálatukban az echokardiográfia során kiszámított bal kamrai tömegindex és hirtelen szívhalál szoros összefüggésére hívták fel a figyelmet [335].

A kedvezőtlen mortalitási mutatókhoz olyan járulékos patofiziológiai tényezők is hozzájárulhatnak, mint a hemodializált betegek intermittáló hiperkalémiája, illetve a volumenstátusz nagymérvű ingadozásai [349, 350, 351].

A malignus kamrai aritmiák hirtelen megjelenését a vesebetegekben gyakran kialakuló obstruktív alvási apnoéval és a következményes éjszakai hipoxémiával is összefüggésben hozzák [267, 352, 353].

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. A szívelégtelenség mortalitásra gyakorolt kedvezőtlen hatását jól mutatta az a tanulmány, melyben a hemodialízis programban résztvevő betegek körében észlelt 62 hónapos átlagos túlélés a szívelégtelenség egyidejű fennállásával 36 hónapra csökkent. Krónikus vesebetegeknél – az átlagpopulációhoz hasonlóan – leggyakrabban az előrehaladott életkor, a női nem, a cukorbetegség, az ateroszklerózis, valamint az iszkémiás és strukturális szívbetegségek vezetnek szívelégtelenséghez. A renoparenchymás hipertónia kóroki jelentőségét igazolja, hogy vesepótló kezelésben részesülő betegekben csaknem 90 % gyakoriságú. A nefronok hiperfiltrációja és a következményes adaptív mechanizmusok, valamint a hipervolémia által kiváltott hipertenzió célszervkárosító hatásai közül kiemelt fontosságú a bal kamra

hipertrófia megjelenése, amely kontraktilitási (szisztolés) és telődési (diasztolés) kamrafunkció zavarhoz vezethet [354, 355, 356].

A szívelégtelenségben szenvedők 30-50%-ánál ún. izolált diasztolés szívelégtelenség jelentkezik (HFpEF), ilyenkor megtartott szisztolés bal kamra funkció észlelhető. Az esetek egy részében ún. tünetmentes diasztolés diszfunkció igazolható. Utóbbi csupán a kamrai szívizomzat diasztole során megjelenő kóros mechanikai működését jelenti és diagnosztikájában, illetve korai felismerésében a szívultrahang vizsgálatnak jelentős szerepe van. A diasztolés diszfunkció mind szimptómás, mind tünetmentes esetben a kardiovaszkuláris mortalitás független rizikófaktora. Diasztolés funkciózavar esetén a megváltozott bal kamrai nyomás-volumen kapcsolat miatt relatíve kis volumenterhelés is jelentős végdiasztolés és pulmonális nyomásemelkedéssel, akár manifeszt szívelégtelenség tüneteinek kifejlődésével is járhat. A szimptómás diasztolés szívelégtelenség kialakulásában a volumenregulációnak kiemelkedően fontos szerepe van. A bal kamrai diasztolés funkciózavar klinikai jelentőségét növeli, hogy a pitvari és kamrai ritmuszavarok kialakulásának fontos kóroki tényezője, amelynek hátterében a fokozott volumenterhelésnek, a miokardiális falfeszülésnek és a szívizomzat következményesen növekvő sérülékenységének (vulnerabilitásának) tulajdonítanak szerepet [357, 358, 359, 360].

4.4. Hemodialízis és hemodiafiltráció

A végstádiumú vesebetegek nefrológiai ellátásának javítása érdekében egy, a korábbtól különböző vesepótló kezelési eljárást, az ún. hemodiafiltrációt vezették be. A hemodiafiltrációban részesülők mortalitási rátája 35 %-kal kisebb, mint a hagyományos hemodialízis programban résztvevő betegeké [361, 362, 363, 364, 365, 366, 367].

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 [368, 369, 370, 371].

Hemodiafiltráció során nagy ultrafiltrációs koefficienssel jellemezhető, ún. high-flux filtereket használnak, ezért nagy mennyiségű ultrafiltrátum képződik. Emiatt a

dialízis készülék által előállított, ún. ultratiszta dializátum szubsztitúciója szükséges. A klinikai gyakorlatban az ún. poszt-dilúciós módszert alkalmazzák, melynek során a szubsztitúciós oldatot a filter után juttatják vissza a vénás rendszerbe. Egy átlagosan 4 órás kezelés során kb. 18-24 liter dializáló oldat pótlása válik szükségessé [372].

A hemodiafiltráció biztonságosságát és hatékonyságát számos tanulmány igazolta. 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 [341, 373].

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.

A hagyományos hemodialízisben részesülő 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 [374, 375].

A high-flux membránok fokozzák a biokompatibilitást, így az anémia gyakoriságának visszaszorulásához a gyulladással kapcsolatos aktivitás mérséklése is hozzájárulhat. Ezt igazolja, hogy az akut fázis fehérjék és gyulladással kapcsolatos mediátorok (C-reaktív protein, interleukin-1, interleukin-6, reuma faktor) koncentrációja a konvektív kezelés során, és azt követően sem emelkedik. Kiemelendő, hogy hemodiafiltráció alkalmával csökken az oxidatív stressz és javul a lipid profil [327, 376, 377, 378, 379, 380]. A β_2 -mikroglobulin koncentrációjának hatékonyabb csökkentése az amiloidózis és az ezzel kapcsolatos szövödmények incidenciáját kb. 50 %-kal mérsékli [381].

A hagyományos hemodialízis mellett ritkán perifériás urémiás neuropátia is kialakulhat, ezzel szemben a konvektív kezelés során a neurológiai tünetek enyhüléséről számoltak be [382]. Mindezen kedvező hatások és kedvező mortalitási mutatók figyelembe vételével jelenleg a hemodiafiltrációt tartják a leghatékonyabb és legmodernebb vesepótló kezelési eljárásnak [365].

5. AZ AUTONÓM IDEGRENSZERI DISZFUNKCIÓ ÉS ARITMOGENEZIS KAPCSOLATA, FARMAKOLÓGIAI ÉS FARMAKOTERÁPIÁS VONATKOZÁSAI

5.1. A szív vegetatív beidegzése és annak aritmogenezisben betöltött szerepe

A szív önálló ingerképző-, és ingerületvezető rendszerrel rendelkezik, vegetatív beidegzése kifejezetten gazdag. A pitvarokhoz mind szimpatikus-, mind paraszimpatikus rostok futnak, míg a kamrákat döntően szimpatikus rostok innerválják. A szimpatikus idegrendszer rostjai a hipotalamusz hátsó és laterális magjaiból erednek és a paraspinális ganglionokba érkeznek, majd a torakális (Th) gerincvelői szegmentumokból kiindulva a plexus cardiacushoz futnak. Az idegsejtek axonjai a ganglion stellatumban átkapcsolódnak és a nagyartériák és a koronáriák mentén haladva elérik a szívizmot. Szimpatikus idegrendszeri aktivitás során noradrenalin szabadul fel az idegvégződésekből, mely a szívizomsejtek döntően β_1 -receptorain hatva megemeli az intracelluláris Ca^{2+} -koncentrációt, s így a szívizomsejtek kontraktilitása fokozódik (pozitív inotróp hatás), emelkedik a szívfrekvencia (pozitív kronotróp hatás), nő az ingerületvezetési sebesség (pozitív dromotróp hatás), fokozódik a kamrai munkaizomzat ingerlékenysége (batmotrópia), és gyorsul az izomrelaxáció is (luzitrop hatás). A paraszimpatikus rostok a nyúltagyi magvakból (nucleus ambiguus, tractus solitarius, dorsalis motoneuronok) erednek, majd a nervus vagusban haladnak. A paraszimpatikus neuronok a jobb pulmonalis véna és a bal pitvar határán, a vena cava inferior jobb pitvarba történő beszájadásánál, valamint a vena cava superior szomszédságában érik el az epikardiális zsírpárnát. Innen a rostok a szinusz-csomóba, és az atrioventrikuláris csomóba tartanak. Míg a jobb oldali nervus vagus inkább a szinuszcsomót, addig a bal oldali bolygóideg inkább a pitvar-kamrai csomót idegzi be. A kolinerg rostokból felszabaduló acetilkolin a szívizom muszkarin (M_2) receptorain fejt ki hatását. Vagus izgalom hatására a sejtekből K^+ áramlik ki, ami a sejtmembrán hiperpolarizációját eredményezi. Fiziológias körülmények között folyamatosan vagus tónus érvényesül, ami kissé lassítja a nyugalmi, szinuszcsomó eredetű fiziológias ingerképzést. Így magyarázható, hogy paraszimpatolitikus hatásra (pl. az atropin adását követően) a szívfrekvencia megemelkedik. A fentiek mellett a miokardiumban és az epikardiumban ún. mechano-, illetve kemoszenzitív receptorok is jelen vannak, amelyek afferens impulzusokat közvetítenek a központi idegrendszerbe.

Korábbi tanulmányok eredményei alapján a vegetatív idegrendszer a pitvari aritmiák (pl. pitvarfibrilláció) kiváltásában és fenntartásában is fontos szerepet játszik. Megfigyelték, hogy fiatal páciensek paroxizmális lone pitvarfibrillációjában fokozott vagus tónus érvényesül. Ezzel szemben, strukturális szívbetegség fennállása esetén inkább a szimpatikus idegrendszeri aktiváció dominál. Posztoperatív betegekben — Holter elektrokardiográfiával nyert szívfrekvencia variabilitási adatok elemzése alapján — kimutatták, hogy a szimpatikus idegrendszeri aktiváció, illetve a paraszimpatikus tónus csökkenése a műtét utáni időszakban jelentkező paroxizmális pitvarfibrilláció és pitvari flutter kialakulásában egyaránt szerepet játszik [383, 384, 385, 386].

5.2.A gamma-aminovajsav (GABA) központi idegrendszer működésében betöltött szerepe

A GABA a központi idegrendszer egyik legfontosabb gátló neurotranszmittere, mind a központi idegrendszerben (KIR), mind a gerincvelőben megtalálható aminosav. A központi idegrendszerben elsősorban lokális, rövid lefutású interneuronokban van jelen, a gerincvelőben a preszinaptikus gátló folyamatokban vesz részt. A GABA a glutamátból a glutamát-dekarboxiláz enzim hatására szintetizálódik. A szinaptikus vezikulákból döntően kalciumfüggő exocitózissal szabadul fel. Hatásának felfüggesztéséért a szinapsziszból történő diffúzió, valamint a reuptake folyamatok egyaránt felelőssé tehetőek. Lebontásáért a GABA-transzamináz enzim felelős. Háromféle GABA-receptor ismert: a GABA_A és a GABA_C receptorok több alegységből felépülő, ún. ionotróp receptorok, míg a GABA_B receptor 7 transzmembrán fehérjéből felépülő, G-protein függő metabotróp receptor. A GABA_A receptor tulajdonképpen egy Cl⁻-csatorna, mely a GABA, mint agonista bekötődése után aktiválódik, majd a Cl⁻-ionok koncentráció-grádiensüknek megfelelően beáramlanak a sejtekbe, így hiperpolarizációt eredményezve. A GABA_A receptor pentamer szerkezetű (5 alegységből áll), és több allosztérikus kötőhellyel is rendelkezik, melyeknek köszönhetően nemcsak a GABA molekulák megkötésére, hanem pl. a barbiturátok, a benzodiazepinek (BDZ-k) és a neuroszteroidok befogadására is alkalmas [387]. Az alegységeknek több típusuk van (pl. α , β , γ), mely nagy strukturális változatosságot eredményez. Nem minden kombináció stabil és egyesek, mint például a központi idegrendszeri ((α 1)₂, (β 2)₂, γ 2) sokkal gyakoribbak. Az agy különböző területein más és más szerkezetű GABA_A receptorok expresszálódhatnak. A natív GABA_A receptorok

alegység-összetétele csak részben ismert. Ez a változatosság molekuláris alapot szolgáltat a különböző vegyületek eltérő hatásspektrumához [388].

Egy lehetséges GABA_A receptor modell szerint a GABA kötőhelye a β -alegységen helyezkedik el. Ugyanitt található az antagonist bicuculline (a GABA kötődését gátló vegyület) kötőhelye is. Az α -alegységen az etanol, a barbiturátok, az anesztetikumok és a pikrotoxin (a Cl⁻-csatorna gátlószere) kötőhelyei is megtalálhatók.

A benzodiazepinek kötőhelyei a γ -alegységen (ω -receptor) vannak jelen. A benzodiazepinek önmagukban - még viszonylag nagy koncentrációban - sem képesek a GABA_A receptorokat aktiválni. Modulációs hatásuk abban nyilvánul meg, hogy fokozzák a Cl⁻-csatorna nyitásának frekvenciáját, azaz a csatorna gyakrabban fog kinyitni. Léteznek BDZ receptor inverz agonista anyagok (pl. flumazenil), amelyek csökkentik a Cl⁻-beáramlást, így negatív modulátorként szorongást és görcskészség növekedést okozhatnak. A barbiturátok nagyobb koncentrációban, önmagukban is képesek aktiválni a GABA_A receptorokat, ugyanakkor a csatorna nyitvatartási idejét növelik [389, 390].

A GABA_A receptor szerepet játszhat számos más gyógyszer vagy kábítószer központi idegrendszeri hatásának kifejlődésében (pl. általános anesztetikumok, propofol, etomidat stb.). A GABA-erg neuronoknak az érzékelésben, a szenzomotoros válasz kiváltásában, a memória és a tudatállapot fenntartásában is jelentős szerepük van. Segítik az álomba merülést, javítják az alvás minőségét, izomrelaxáns és szedatív hatásúak. Csökkentik a szorongást és a hangulatingadozást, valamint fájdalomcsillapító tulajdonsággal is rendelkeznek. A fentiek mellett a GABA-erg rendszer direkt és indirekt módon (a nucleus ambiguuson és a nervus vaguson keresztül) a kardiovaszkuláris rendszer működését is befolyásolja. Kontrollálja a vaszkuláris tónust, ezáltal a vérnyomást és a szívfrekvenciát is szabályozza [391, 392].

5.3. A benzodiazepinek (BDZ) farmakológiája, hatásmechanizmusa

A BDZ-k a GABA_A receptoron (γ -alegység, ω -receptor) keresztül fejtik ki hatásukat, fokozzák a Cl⁻-csatorna nyitvatartási frekvenciáját, ezáltal hiperpolarizációt okozva, ami gátolja az idegsejteket ingerületbe hozó transzmitterek hatását. A flumazenil a BDZ receptorhoz való kötődését kompetitív módon gátolja. A BDZ-származékok lipoldékony szerek, orális adagolás esetén gyakorlatilag teljesen

felszívódnak. A beadástól a maximális plazmakoncentráció eléréséig eltelt idő kb. 30 perc és 4 óra között van, többségük plazmafehérjékhez jelentősen kötődik. Minél lipofilebb egy BDZ-származék, annál gyorsabban bejut az agyszövetbe. E gyógyszercsoport egyik legfontosabb képviselője a diazepam, erősen lipidoldékony, így hatásai, mellékhatásai is gyorsan kifejlődnek. Kevésbé lipofil vegyület a lorazepam, így ennek hatása lassabban jelentkezik, azonban tartósan fennáll. A benzodiazepinek metabolizmusában oxidációs és konjugációs folyamatok vesznek részt. Oxidáció során aktív metabolitok jönnek létre (pl. diazepam). Konjugáció alkalmával egyes származékaik glükuronsavhoz kapcsolódnak (pl. lorazepam). Az oxidációs folyamatot az életkor és a májfunkció jelentősen befolyásolják. Idősebb korban az elimináció, a vesén át történő ürülés jelentősen csökkenhet, mely a dózis csökkentését szükségessé teheti.

A benzodiazepinek családjába tartozó vegyületek valamennyien hatékony *szorongáscsökkentők*, kis dózisban főleg e tulajdonságuk érvényesül. A leggyakrabban rendelt anxiolitikum az *alprazolam*. Az anxiolitikus hatás erőssége alapján a benzodiazepineket két csoportra oszthatjuk. „Kis potenciálúak” a régebbi, klasszikus szerek, amelyek hatékony dózisa 10 mg felett van (pl. diazepam, medazepam). Ezek a paroxizmális szorongásos állapotokban nem hatásosak. A „nagy potenciálú” szerek 10 mg-os dózis alatt is hatékonyak (pl. alprazolam, lorazepam, clonazepam) és a pánikrohamok kezelésére is alkalmasak. Megjegyzendő, hogy a benzodiazepinek anxiolitikus hatásával szemben még tartós kezelés során sem fejlődik ki tolerancia.

A benzodiazepinek *sedato-hipnotikus* hatással is rendelkeznek, megváltoztatják a fiziológiás alvás struktúráját. Csökkentik az elalváshoz szükséges időt, növelik az alvás időtartamát. Azok az altatók (pl. flunitrazepam), amelyek plazmakoncentrációja lassabban csökken, a reggeli ébredés után gyakran okoznak álmoosságot, figyelemzavart, koordinációs zavarokat.

A benzodiazepineknek *anterográd amnéziát* okozó hatásuk is van. Jellemző, hogy a betegek nem emlékeznek az elalvás előtti vagy az ébredés utáni eseményekre.

E vegyületeket hatékony *görcsgátlás*, sőt centrális *izomrelaxáns hatás* is jellemzi.

Mellékhatások tekintetében kiemelendő, hogy bágyadtságot, memória-, és *figyelemzavart, tanulási képesség csökkenést* válthatnak ki. Ritkán - paradox jelenséggént - *fokozott aktivitás, nyugtalanság* léphet fel.

Nem elhanyagolható a benzodiazepinek kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett hatása sem, ugyanis nagyobb dózisban alkalmazva *vérnyomáscsökkenést, következményes tahikardiát, légzésdepressziót* okozhatnak [393, 394].

5.4. A benzodiazepin megvonás okozta tünetegyüttes

A benzodiazepinek hosszú távon, napi rendszerességgel történő szedése hozzászokást, testi (szomatikus) és lelki (pszichés) függőséget okozhat. A benzodiazepin dependencia megjelenésének veszélye a napi dózissal és a kezelés idejével pozitív korrelációt mutat, s különösen gyakori alkohol- és drogfüggőség esetén.

A benzodiazepinek a GABA_A receptor γ -alegységéhez kapcsolódva növelik a Cl⁻-csatorna nyitási frekvenciáját, ezáltal fokozzák az idegsejtekben a hiperpolarizációt, gátolva azok aktivitását. A fenti mechanizmusnak köszönhetően, tartós BDZ adagolás esetén, a központi idegrendszer egyes területein (pl. substantia nigra) a felszíni GABA_A receptorok sűrűsége csökken (ún. down reguláció). Egyes központi idegrendszeri lokalizációkban a receptorok konformáció-változását, metabolizmusának módosulását, valamint a receptor gének expressziójának csökkenését is megfigyelték. Továbbá a GABA és a BDZ kötőhelyek közötti kapcsolat megszűnése, a csökkenő GABA szintézis szintén szerepet játszhatnak a hosszantartó BDZ adagolás során kialakuló neuro-adaptáció kialakulásában. A glutamát, mint fontos excitátoros neurotranszmitter kompenzatórikus termelődése fokozódik, mely hirtelen BDZ megvonás esetén felerősödve a központi idegrendszer érzékenységének növekedését eredményezi [395, 396].

Tartós, nagy dózisú BDZ kezelés dependenciát eredményezhet és e szerek hirtelen megvonásakor ún. *elvonási szindróma* alakulhat ki. Elsősorban *tremor, verejtékezés, feszültség* klinikai tünetegyüttese bontakozik ki. A *nem pihentető alvás* felületessé válik, *izomgörcs, izomrángás*, sőt ritkán *epilepsziás roham* is előfordulhat. *Palpitációérzés*, légszomjjal járó *rohamszerű rosszullétek* figyelhetők meg, olykor a BDZ-k utáni vágy elviselhetetlen, melyben a beteg fizikailag és lelkileg is kimerülhet. A

BDZ elvonás akut időszaka (kb. 10-14 nap) után következő néhány hónapot a félelem, depresszió, izgatottság, pánikrohamok, figyelemzavar, szexuális diszfunkció együttese jellemzi, illetve kognitív diszfunkció és feledékenység is megjelenhet. A hosszan tartó pszichológiai-érzelmi instabilitás okán a betegek többsége nem tolerálja az elvonásból fakadó tüneteket, ezért a BDZ származékokat ismét elkezdi szedni [397, 398, 399].

5.5. 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 óráig is eltarthat [400, 401, 402, 403, 404].

A pheochromocytoma, mint jól ismert endokrin kórkép, szintén okozhat rohamokban jelentkező, ún. szekunder hipertenziót, azonban a háttérben általában mellékvesevelőből származó, 10 %-ban malignus daganat áll. A 24 órás, gyűjtött vizeletből katekolamin bomlástermékek (metanefrin, normetanefrin, szerotonin, 5-hidroxi-indolecetsav) mutathatók ki, valamint az egyes rohamok alatt a szérumban magasabb katekolamin-szint detektálható.

Kiemelendő, hogy a pseudopheochromocytoma háttérben *nem katekolamint 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. Számos klinikai állapot vezethet pseudopheochromocytomához [403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411] **(4. táblázat)**.

4. táblázat. Pseudopheochromocytomához vezető kórokok

Endokrin	hipertireózis, karcinoid, hipoglikémia, inzulinoma, adrenális medulláris hiperplázia, reninoma
Farmakológiai	triciklikus antidepresszánsok, monoamino-oxidáz gátlók, kokain, alkoholfogyasztás
Kardiovaszkuláris	iszkémiás szívbetegség, aritmiák, renovaszkuláris betegségek
Neurológiai	migrén, stroke, epilepszia, meningeoma
Egyéb	preeklampszia vagy eklampszia, alvási apnoé szindróma, anxiétás, pánik-szindróma

6. 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 diszciplína határterületi kérdései felé irányuljon, továbbá, hogy a még nyitott kérdések megválaszolása és a diagnosztika, terápia és prevenció hatékonyságának javítása érdekében kutatói munkát végezzek.

7. 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.

7.1.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.

7.2. 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 észlelhető-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) szérum koncentrációjának változása tekintetében a különböző vesepótló kezelések alkalmával?

7.3. Echokardiográfias markerek elemzése hemodialízis és hemodiafiltráció során

- a) A vizsgált páciensek funkcionális és strukturális kardiális státuszának echokardiográfias 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) pulzatis 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 vesepótló kezelés során.
- c) Van-e összefüggés a szívultrahang során mért paraméterek és az elektrokardiográfia során nyert kamrai repolarizációs markerek között?
- d) Az echokardiográfiás változók, illetve az NO és az ADMA vonatkozásában észlelhető-e összefüggés?

7.4. Az anxiolitikum-megvonás kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett hatásának vizsgálata egy eset tanulmányainak 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.*

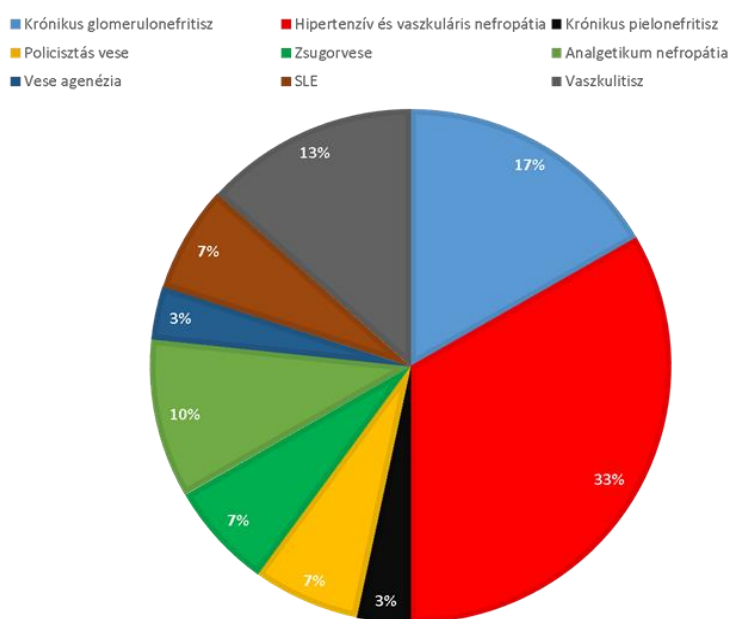
8. KLINIKAI VIZSGÁLATAINK RÉSZLETES BEMUTATÁSA

8.1. P HULLÁM IDŐTARTAM ÉS P DISZPERZIÓ VIZSGÁLATA HEMODIALÍZIS ÉS HEMODIAFILTRÁCIÓ SORÁN [414]

8.1.1. 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 (**14. ábra**).

14. ábra. A vizsgálatba beválasztott betegek krónikus veseelégtelenségének okai



Hipertenzív-, és vaszkuláris nefropátia (n = 10), krónikus glomerulonefritisz (n = 5), vaszkulitisz (n = 4), analgetikum nefropátia (n = 3), policisztás vesebetegség (n = 2), zsugorvese (n = 2), SLE (szisztémás lupusz eritematózus, n = 2), krónikus pielonefritisz (n = 1), vese agenézia (n = 1)

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 ingerképzettségét 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 (**5. táblázat**). 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.

5. táblázat. A vizsgálatban résztvevő vesebetegek klinikai adatai

Klinikai paraméter	Érték
Átlagos életkor (év)	60,57 ± 13,62
A vesepótló kezelés ideje (hónap)	93,13 ± 70,09
Nem (ffi/nő)	18/12
Hipertónia	27/30 (90 %)
Iszkémiás szívbetegek	3/30 (10 %)
Miokardiális infarktus	3/30 (10 %)
Hiperlipidémia	5/30 (16,7 %)

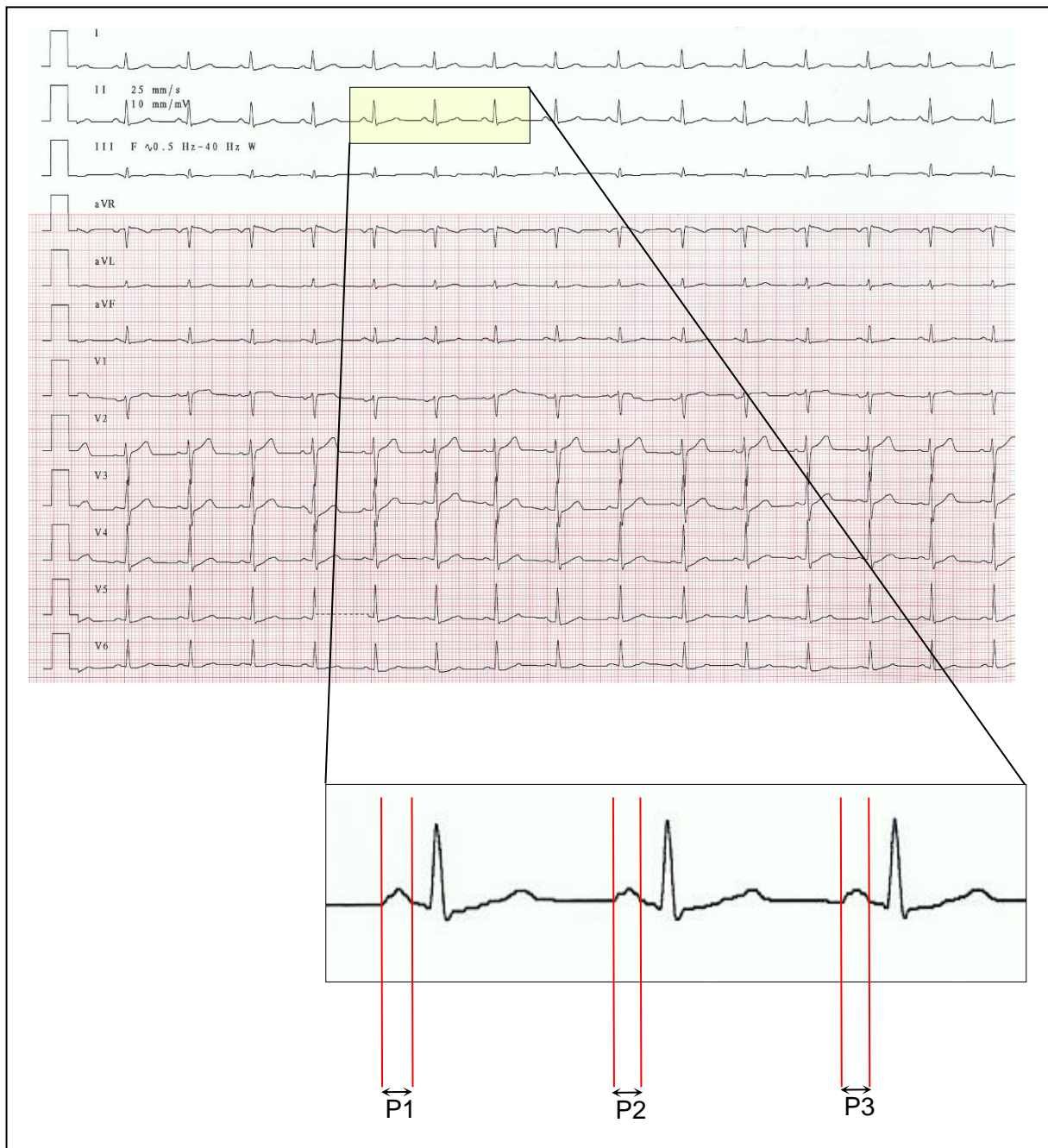
8.1.2. Hemodialízis és hemodiafiltráció kivitelezése

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 terápiáján (angiotenzin konvertáló enzim gátló, angiotenzin receptor blokkoló, bétareceptor- blokkoló, kalcium- antagonist, 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 ($p < 0,05$).

8.1.3. 12-elvezetéses elektrokardiográfia és vesepótló kezelés

Vizsgálataink során összesen 5 alkalommal készítettünk 12 elvezetéses elektrokardiogramot: a vesepótló kezelés kezdetekor, a 15. és a 30. percben, a 240. percben és a kezelés befejezését követően 2 órával. A 12 elvezetéses 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 (**4. kép**).

4. kép. A P intervallum meghatározásának módszere



Minden egyes elvezetésben három egymást követő P-hullámot vizsgáltunk, 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 alapfrekvenciához korrigált P-intervallum (P_{maxc}) méréséhez a Bazett-formulát használtuk ($P_{maxc} = P / \sqrt{RR}$ (msec)), a

korrigált P-diszperziót (Pdc) pedig ugyancsak a Bazett-formula segítségével számoltuk ki ($Pdc = Pd / \sqrt{RR}$ (msec)).

8.1.4. Vesebetegeink Holter-elektrokardiográfiás 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 interdialitikus 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.

8.1.5. 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-, ösz-kalcium-, ionizált kalcium-, foszfát-, és magnézium-szinteket.

8.1.6. Echokardiográfiás vizsgálatok vesebetegekben

A vesepótló kezelések előtt és után, minden esetben 2 alkalommal (M-mód, 2 D) transztorakális echokardiográfiát végeztünk.

A Doppler vizsgálatok alkalmával pulzatis és folyamatos hullámú technikát használtunk (Philips ATL HDI 5000 képalkotó 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 átmérő³]-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.

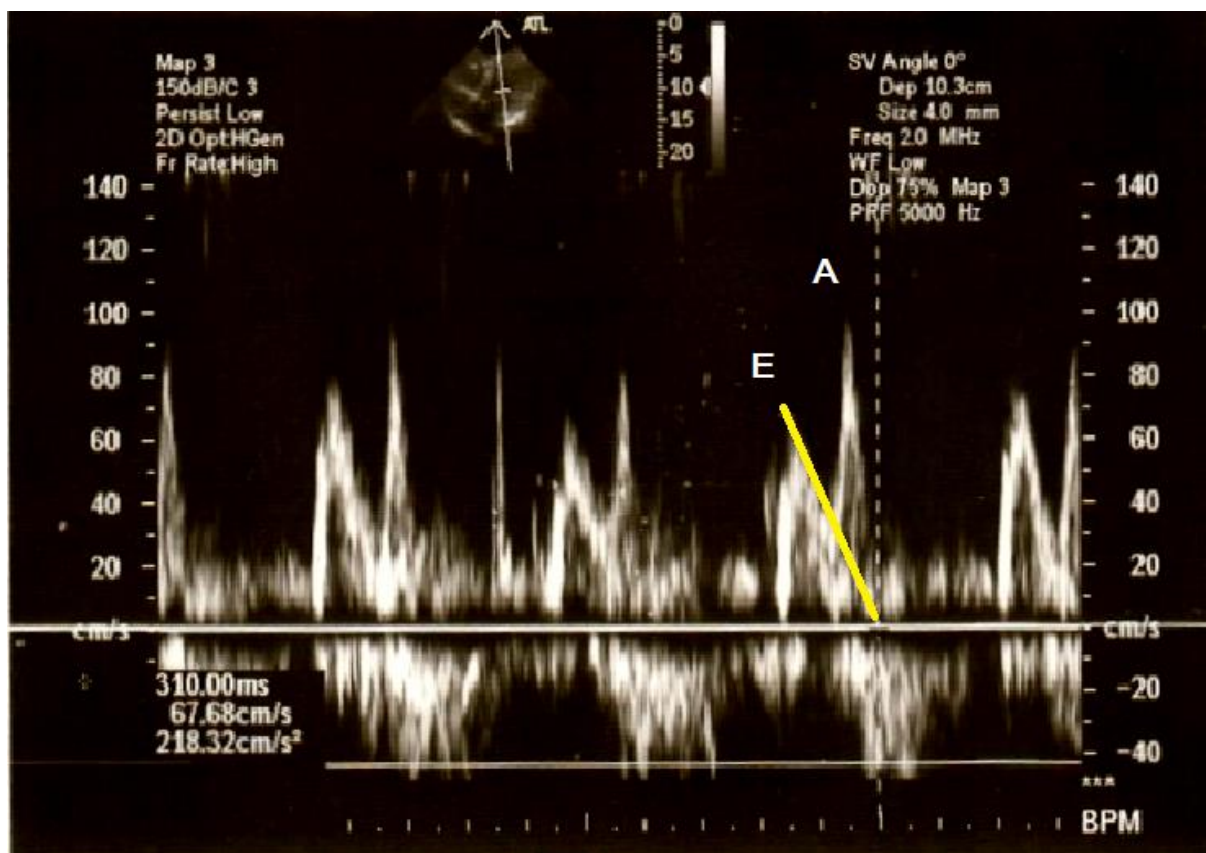
A bal kamra diasztolés funkciójának vizsgálata során pulzatis hullámú Doppler technika segítségével jellemeztük a koradiasztolés mitrális csúcssebességet (E), illetve megmértük a pitvari kontrakció során, késődiasztolében észlelt áramlási sebesség maximális értékét is (A). Az E-hullám decelerációs lejtőjének 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 **(5. kép)**.

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 **(6. táblázat)**.

A vena cava inferior harántátmérőjét két alkalommal, a kezelések kezdetekor és azt követően a subcostalis metszetből határoztuk meg [415, 416].

5. kép. Echokardiográfiás vizsgálataink során a diasztolés bal kamrai funkció mérése



Pulztilis hullámú Doppler módszerrel a kora-diasztolés mitrális véráramlási sebesség maximumát (E), a késő-diasztolés áramlási sebesség csúcsértékét (A), továbbá a decelerációs időt (az E hullám decelerációs lejtője sárgával jelölve) is megadtuk.

A kép szerzője: Szabó Z.

6. táblázat. A diasztolés bal kamra funkció súlyosságának echokardiográfiás meghatározása és az egyes csoportokba sorolt betegek száma

Diasztolés funkciózavar	E/A	E/Ea	DT (msec)	Esetszám
Enyhe	$E/A < 0,8$	$E/Ea < 8$	$DT > 200$	n=7
Közepes	$0,8 < E/A < 1,5$	$8 < E/Ea < 13$	$DT 160-200$	n=15
Súlyos	$E/A > 1,5$	$E/Ea > 13$	$DT < 160$	n=8

E: koradiasztolés mitrális áramlási csúcssebesség, A: késődiasztolés mitrális áramlási csúcssebesség, DT: decelerációs idő, Ea: mitrális anulus elmozdulási sebessége

8.1.7. 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.

8.1.8. 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 (**7. táblázat**).

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 ($p = 0,3$).

7. táblázat. A kezelések elején és végén mért ionkoncentrációk, s a kiindulási értékhez viszonyított változások

	HD		HDF	
	A kezelés előtt	A kezelés végén	A kezelés előtt	A kezelés végén
[Na ⁺] (mmol/l)	143,7 ± 3,2	142,86 ± 3,3	143,1 ± 4,3	142 ± 3,2
[K ⁺] (mmol/l)	5,29 ± 0,6	3,8 ± 0,28*	5,04 ± 0,7	3,75 ± 0,3*
[Mg ⁺⁺] (mmol/l)	1 ± 1,13	0,85 ± 0,06*	1 ± 0,13	0,87 ± 0,06*
[Ca ⁺⁺] (mmol/l)	1,18 ± 0,12	1,31 ± 0,06*	1,16 ± 0,11	1,31 ± 0,07*
[totál Ca] (mmol/l)	2,15 ± 0,2	2,39 ± 0,13*	2,13 ± 0,18	2,34 ± 0,11*
[PO ₄ ²⁻] (mmol/l)	1,61 ± 0,56	0,73 ± 0,23*	1,56 ± 0,33	0,72 ± 0,18*

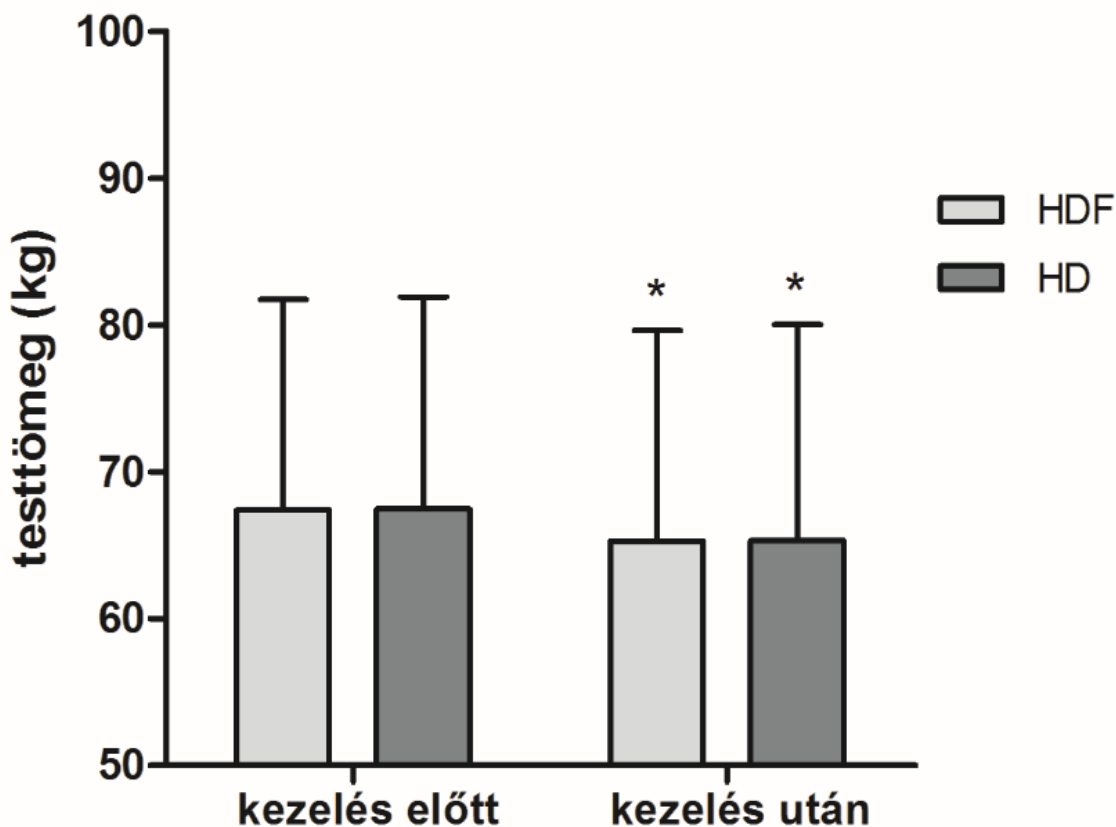
A kálium, magnézium és foszfát szérum koncentrációja szignifikánsan csökkent, míg a kalcium növekedést mutatott mindkét vesepótló kezelési modalitás alkalmazásával (iCa⁺⁺: ionizált kalcium, tCa: össz-kalcium, HD: hemodialízis, HDF: hemodiafiltráció (* p < 0,05))

8.1.9. A testtömeg és a volumenstátusz változása HD és HDF során

A testsúly és a testtömegindex (angolul: Body Mass Index - BMI) mindkét vesepótló modalitás során szignifikáns mértékben csökkent (átlagos BMI csökkenés HD: 24,39 ± 4,19 kg/m² vs. 23,59 ± 4,2 kg/m², p < 0,05; átlagos BMI csökkenés HDF: 24,37 ± 4,12 kg/m² vs. 23,6 ± 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 veseptlő kezelési típus esetén szignifikáns mértékben nem különbözött (15. ábra).

15. ábra. A testtömeg változása hemodialízis és hemodiafiltráció során



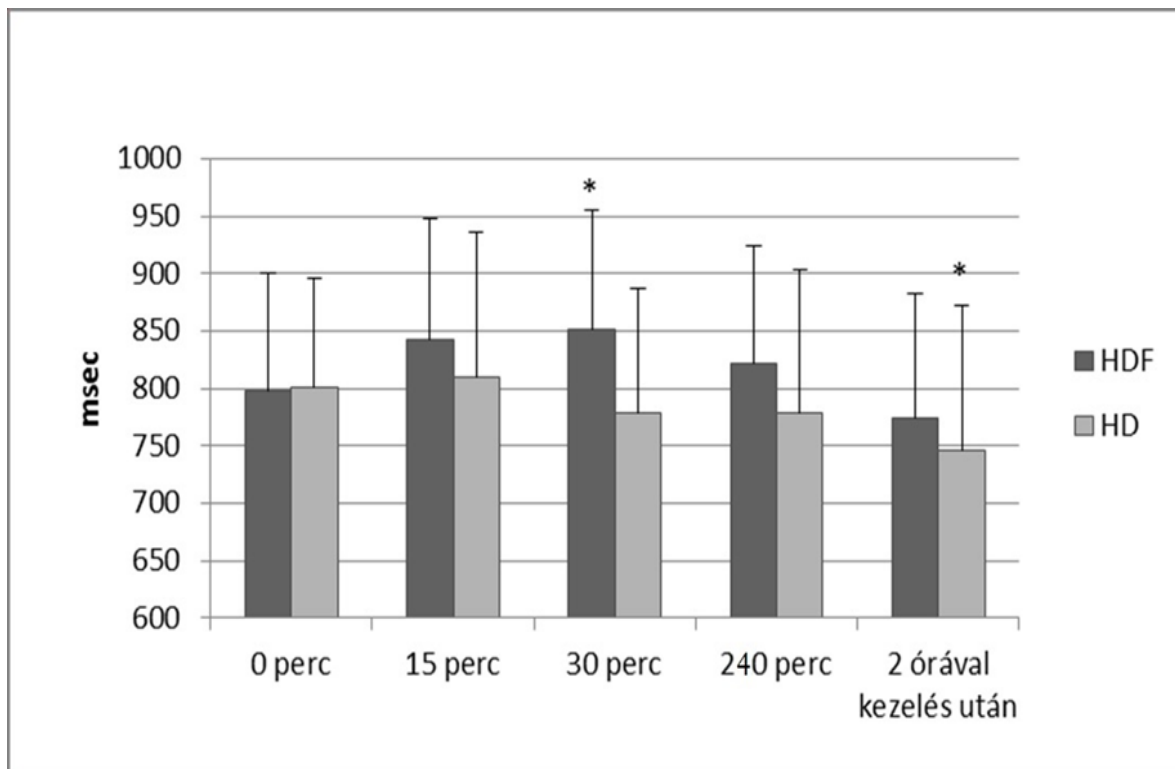
Mindkét veseptlő kezelési típus esetén szignifikáns mértékű volumencsökkenés következett be, azonban a két modalitás között e tekintetben szignifikáns különbség nem volt kimutatható. (* $p < 0,05$) (HD: hemodialízis, HDF: hemodiafiltráció)

8.1.10. A szívfrekvencia és a vérnyomás változása a veseptlő kezelése 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 kezelése 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, $p < 0,05$) (**16. ábra**).

16. ábra. A szívfrekvenciát jellemző RR-ciklushossz változása hemodialízis és hemodiafiltráció során



A szívfrekvenciát jellemző RR-ciklushossz a két vesepótló kezelési módszer vonatkozásában eltérően alakult (* $p < 0,05$) (HD: hemodialízis, HDF: hemodiafiltráció)

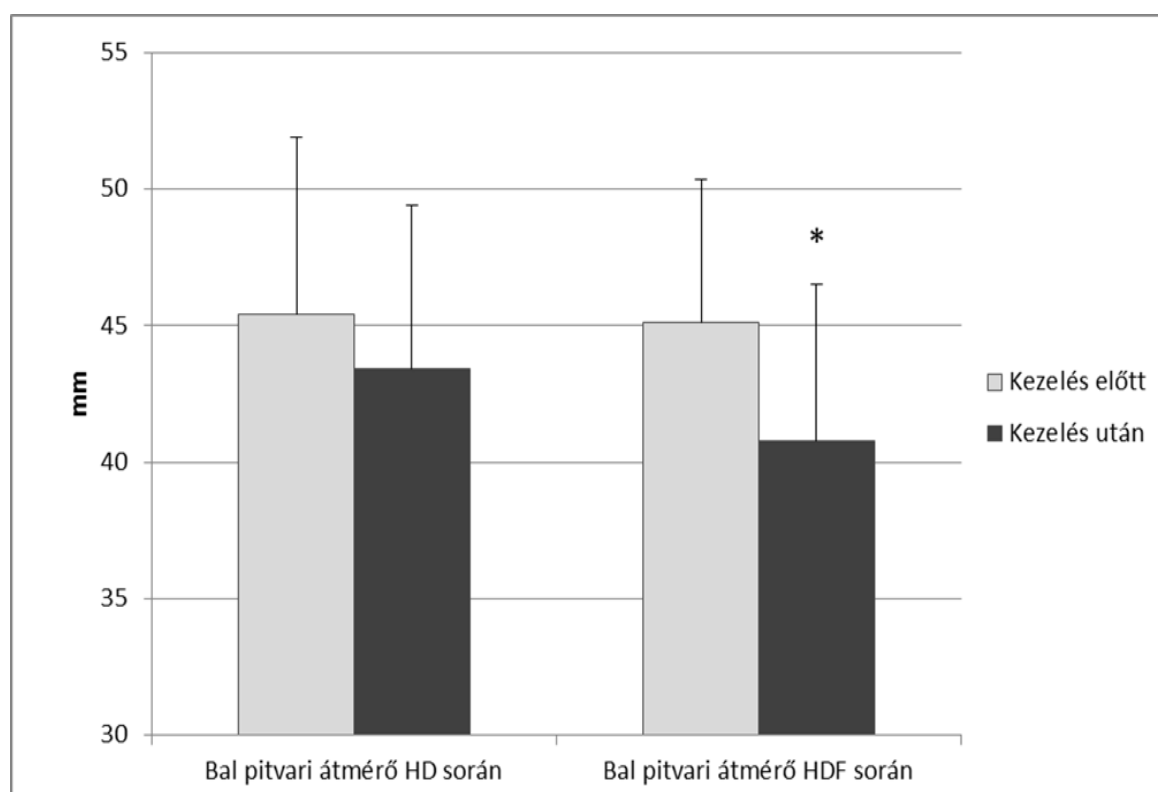
A vérnyomás tekintetében megállapítható, hogy kezdést követően mindkét kezelési típus esetén gyors tenziócsökkenés jelentkezett, mely már a 15. percben szignifikáns mértékű volt ($p < 0,001$). Ezt követően a szisztolés vérnyomás egyik esetben sem változott jelentősen, azonban a diasztolés értékek a kezeléseik végeztével kismértékű emelkedést mutattak. A konvektív terápia alkalmazásával 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.

8.1.11. 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 ($p = 0,11$) (17. ábra, 8. táblázat).

17. ábra. A bal pitvari harántátmérő változása hemodialízis és hemodiafiltráció során



Hemodiafiltráció során a bal pitvari harántátmérő szignifikáns mértékű csökkenése következett be. (* $p < 0,05$) (HD: hemodialízis, HDF: hemodiafiltráció)

8. táblázat. A szívultrahang vizsgálatok során nyert paraméterek alakulása a különböző vesepótló kezelések alkalmával

	HD		HDF	
	A kezelés előtt	A kezelés után	A kezelés előtt	A kezelés után
E (cm/s)	103,4 ± 26,5	77,9 ± 22,6*	106 ± 26,5	72 ± 22*
A (cm/s)	92,2 ± 29,7	90,2 ± 26,2	95 ± 31	91,6 ± 22,8
Ea (cm/s)	8,6 ± 2,15	8,5 ± 1,95	12,4 ± 13,2	9,1 ± 2,25
E/A	1,37 ± 1,27	0,97 ± 0,63	1,2 ± 0,46	0,83 ± 0,34*
E/Ea	12,6 ± 3,55	9,88 ± 4,6*	11,65 ± 4,5	8,43 ± 4,46*
LAD (mm)	45,4 ± 6,5	43,4 ± 6	45,1 ± 5,25	40,8 ± 5,8*
EF (%)	56,6 ± 9,2	56 ± 7,7	56,5 ± 8,7	54,6 ± 6,8
LVMI (g/m²)	203 ± 68,6	185 ± 63,7	180 ± 62,2	177,4 ± 64,7
LVESD (mm)	32,1 ± 7,2	31,6 ± 7,3	30,7 ± 5,55	30,6 ± 5,4
LVEDD (mm)	48,9 ± 7,8	47,5 ± 7,8	46,7 ± 6,6	45,8 ± 6,9
VCI (mm)	18,7 ± 2,8	16,2 ± 2,6*	19,7 ± 3	15,1 ± 2,8*

A bal pitvari harántátmérő mellett az E/A hányados szignifikáns csökkenése csupán hemodiafiltráció során volt megfigyelhető (*p <0,05).

(HD: hemodialízis, HDF: hemodiafiltráció, E: koradiasztolés mitrális áramlási csúcssebesség, A: késődiasztolés mitrális áramlási csúcssebesség, Ea: a mitrális anulus elmozdulási sebessége, LAD: bal pitvari átmérő, EF: ejekciós frakció, LVMI: bal kamrai tömegindex, LVESD: a bal kamra szisztolés átmérője, LVEDD: a bal kamra diasztolés átmérője, VCI: vena cava inferior)

A kezelés előtti és utáni bal kamrai ejekciós frakció és bal kamrai tömegindex szignifikáns mértékben nem módosult (EF HD: 56,57 ± 9,2 % vs. 56 ± 7,7 %; EF HDF:

56,47 ± 8,7 % vs. 54,57 ± 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.

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

Hemodiafiltráció során, már a kezelés kezdetén, a *Pmax* és a *Pmaxc* értéke a konvencionális hemodialízis esetén észlelnél szignifikánsan magasabb volt (*Pmax*: 102 msec vs. 88,66 msec, $p = 0,0036$; *Pmaxc*: 114,83 msec vs. 99,4 msec, $p = 0,0036$). Mindazonáltal a kezdeti értékek mindegyike a fiziológiás tartományon belül volt. A vizsgált pitvari elektrokardiográfiás markerek (*Pmax*, *Pd*, *Pmaxc* és *Pdc*) a kiindulási értékhez képest már a hemodialízis 30. percében szignifikáns mértékben megnövekedtek ($p < 0,05$). Szignifikáns mértékű változást hemodiafiltráció alkalmával nem tapasztaltunk.

A *Pmax* átlagértéke a hemodialízis kezdetekor 88,6 msec volt, ami a 30. percre 102 msec-ra nőtt ($p < 0,05$), 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.

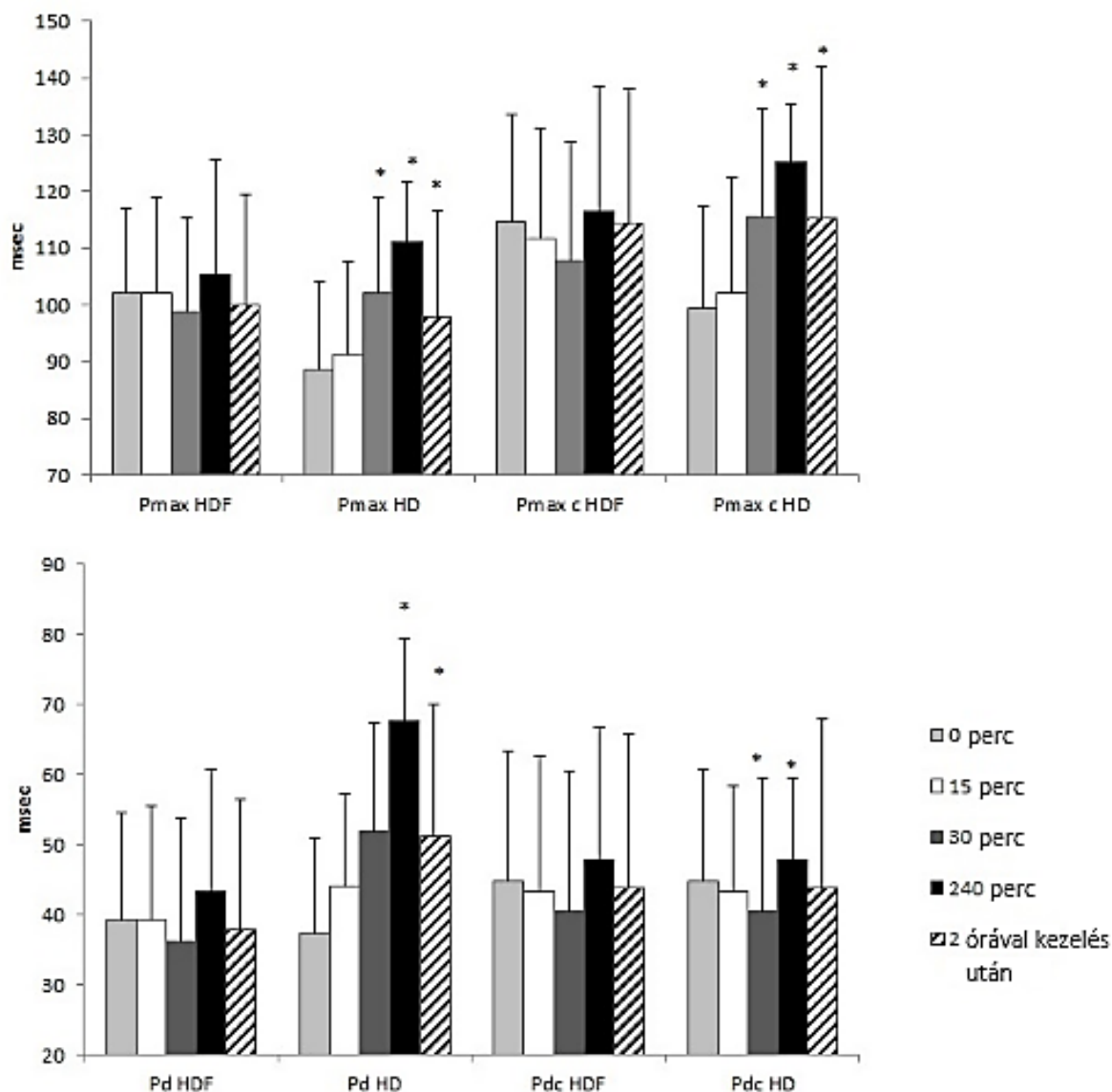
A *Pd* értékét a hemodialízis kezdetekor 37,3 msec-nak regisztráltuk, mely már a kezelés első fél órájában 52 msec-ra növekedett ($p < 0,05$).

A *Pmaxc* 99,4 msec kiindulási értékről 115,5 msec-ra emelkedett ($p < 0,05$) és a hemodialízis befejezését követő 2 órával is megnövekedett (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 (18. a. és b. ábrák).

18. a. és b. ábrák. HD és HDF során mért pitvari elektrokardiográfiás markerek



Hemodialízis során szignifikáns mértékű megnyúlást észleltünk minden pitvari elektrokardiográfiás paraméter tekintetében, azonban a konvektív terápia alkalmazásával szignifikáns változás nem jelentkezett. (* $p < 0,05$)

HD: hemodialízis, HDF: hemodiafiltráció

8.1.13. 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 (9. táblázat).

9. táblázat. A Spearman korrelációs analízis során nyert korrelációs együtthatók (r értékek).

HDF	<i>Pmax</i>	<i>Pmaxc</i>	<i>Pd</i>	<i>Pdc</i>
$\Delta[\text{Na}^+]$	0,231	0,144	0,478*	0,478*
HD	<i>Pmax</i>	<i>Pmaxc</i>	<i>Pd</i>	<i>Pdc</i>
$\Delta[\text{Ca}^{++}]$	0,159	0,157	0,377*	0,377*

Hemodiafiltráció során a szérum nátrium koncentrációjának változása ($\Delta[\text{Na}^+]$) a *Pd*, és a *Pdc* értékekkel mutatott szignifikáns pozitív összefüggést. Hemodialízis során a szérum ionizált kalcium változása volt szignifikáns pozitív kapcsolatban a *Pd* és a *Pdc* értékekkel (*Pmax*: leghosszabb P-intervallum, *Pmaxc*: a szívfrekvenciához korrigált leghosszabb P-intervallum, *Pd*: P-hullám diszperzió, *Pdc*: a szívfrekvenciához korrigált P-hullám diszperzió, HD: hemodialízis, HDF: hemodiafiltráció (* $p < 0,05$))

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 *Pmax*, *Pd* és *Pdc*, illetve a kezelés eleji bikarbonát értékek között szignifikáns negatív összefüggést találtunk (**10. táblázat**).

A fentiekén kívül további szignifikáns korrelációt az ionok és a pitvari elektrokardiográfias markerek között nem észleltünk.

10. táblázat. Pearson korrelációs teszt során nyert koeficiensek (r értékek).

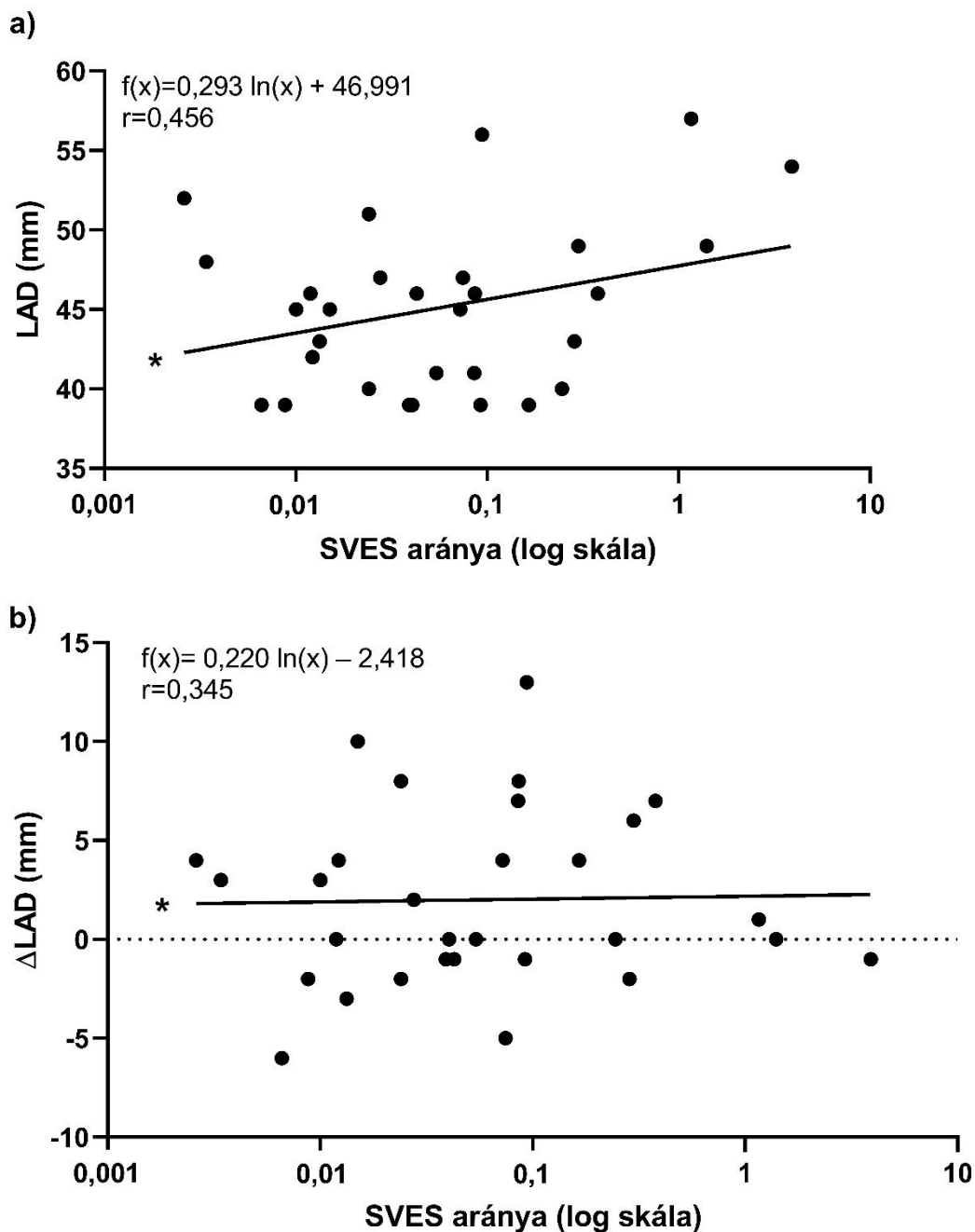
	HD			HDF		
	<i>Pmax</i>	<i>Pd</i>	<i>Pdc</i>	<i>Pmax</i>	<i>Pd</i>	<i>Pdc</i>
HCO₃⁻	-0,3955*	-0,5376**	-0,4669**	-0,1303	-0,1926	-0,1288

A hemodialízis elején mért szérumbikarbonát (HCO₃⁻) koncentráció a vizsgált P-hullám paraméterekkel szignifikáns negatív korrelációt mutatott. Hemodiafiltráció alkalmával hasonló szignifikáns mértékű összefüggést nem találtunk (*Pmax*: a leghosszabb P-intervallum, *Pd*: P-diszperzió, *Pdc*: a szívfrekvenciához korrigált P-hullám diszperzió, HD: hemodialízis, HDF: hemodiafiltráció (**p* <0,05, ***p* <0,01))

8.1.14. 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) **(19 a. és b. ábrák).**

19. a. és b. ábrák. A bal pitvari átmérő és a szupraventrikuláris extraszisztolék közötti összefüggések



A szupraventrikuláris extraszisztolék és a kezelések előtt mért bal pitvari harántátmérő (a), a bal pitvari átmérő csökkenése, s a pitvari extraszisztolék gyakorisága (b) között csupán hemodiafiltráció során volt szignifikáns összefüggés (* $p < 0,05$) (LAD: bal pitvari harántátmérő, SVES: szupraventrikuláris extraszisztolék)

8.1.15. 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).

9. A QT INTERVALLUM, QT DISZPERZIÓ, ILLETVE A T CSÚCS-VÉG (T_{pe}) TÁVOLSÁG ÉS ARITMOGENITÁSI INDEX (T_{pe}/QT) VIZSGÁLATA HEMODIALÍZIS ÉS HEMODIAFILTRÁCIÓ SORÁN [417, 418]

9.1. 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.

9.2. 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 **(6. kép)**. 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.

6. kép. A QT távolságok elektrokardiográfiás meghatározása



Minden elvezetésben három QT szakaszt körzővel mértünk meg, majd az így kapott értékeket átlagoltuk. Az így nyert QT távolságok közül a statisztikai számítások során a 12 elvezetés leghosszabb értékét, mint QT intervallumot (QTmax) használtuk. A leghosszabb és legrövidebb QT intervallum különbsége határozta meg a QT diszperzió értékét (QTd).

A kamrafrekvenciához korigált QT intervallum (QTmaxc) méréséhez a Bazett-formulát alkalmaztuk ($QT_{maxc} = QT / \sqrt{RR}$ (msec)), s a korigált QT diszperziót (QTdc) is a Bazett-formula segítségével számoltuk ki ($QT_{dc} = QTd / \sqrt{RR}$ (msec)).

9.3. 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.

9.4. Kiegészítő laborvizsgálatok

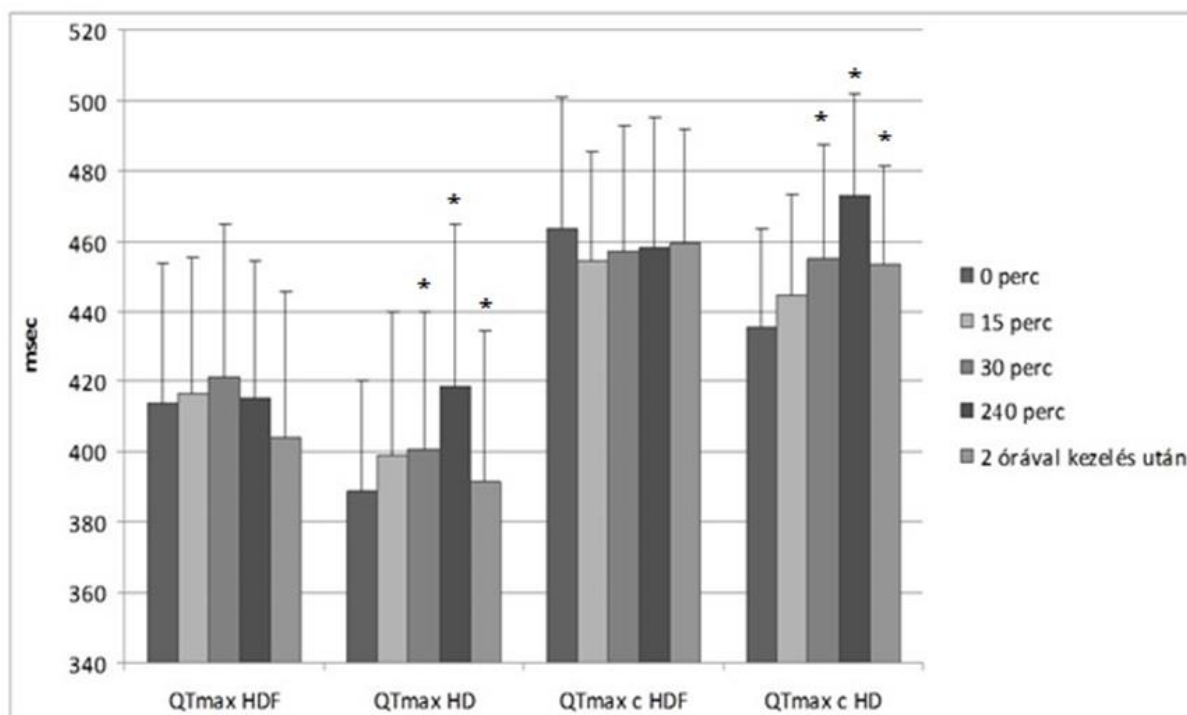
A szervpótló terápia megkezdése előtt és a befejezést követően két órával a szérum nitogén-monoxid (NO) koncentrációját a módosított Navarro-Gonzalez módszerrel, míg az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) szérumszintjét ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) teszt során határoztuk meg.

9.5. A QT intervallum és QT diszperzió változása az eltérő vese-pótló 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 csúcserékét ($418,67 \pm 46,07$ 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±28,42 msec-os kiindulási értékről 454,93±32,76 msec-ra növekedett ($p<0,006$), majd a 240. percig folyamatosan nyúlt (472,87±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±28,00 msec, $p=0,0002$) (**20. ábra**).

20. ábra. A QT intervallum változása HD és HDF során

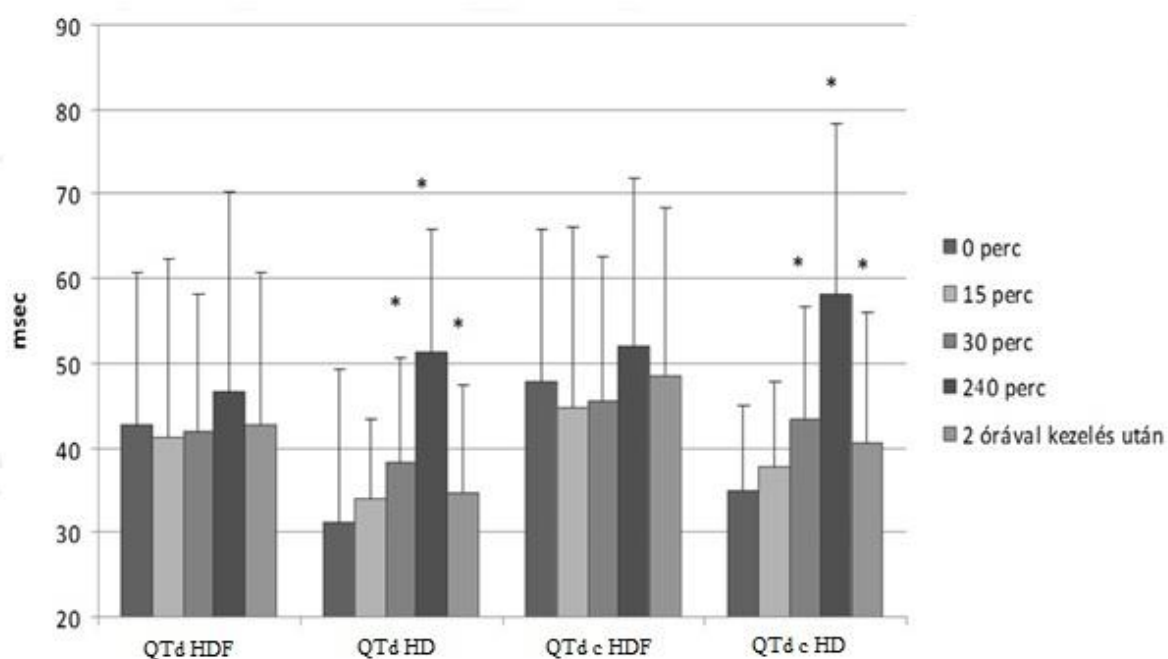


Hemodiafiltráció (HDF) során a QT intervallum (QTmax) és a szívfrekvenciához korigált QT intervallum (QTmaxc) szignifikáns mértékben nem változott, azonban hemodialízis (HD) alkalmával a kezelés 30. percétől mindkét elektrokardiográfiai marker szignifikáns megnyúlást mutatott (* $p < 0,05$).

A konvencionális hemodialízis első fél órája során a szívfrekvenciához korigált QT diszperzió (QTdc) 34,96±10,95 msec-ról 43,46±13,28 msec-ra megnyúlt ($p=0,036$). Ezt követően a 240. percben elérte csúcserőértékét (58,27±15,54 msec, $p<0,0001$), és a kezelés befejezését követően két órával még mindig 40,56±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 következtettünk, hogy az

eltérő vesepótló modalitások során megfigyelhető elektrofiziológiai mechanizmusok nagy valószínűséggel függetlenek az elsősorban hormonális eltérésekből adódó nemek közötti különbségektől (21. ábra) (11. táblázat).

21. ábra. A QT diszperzió változása hemodialízis és hemodiafiltráció során



A QT diszperzió (QTd) és a szívfrekvenciához korigált QT diszperzió (QTdc) a hemodialízis 30. percétől szignifikáns mértékben megnyúlt. Hasonló mértékű változást hemodiafiltráció során nem észleltünk (* $p < 0,05$).

11. táblázat. A hemodiafiltráció esetén mért QTmax c és QTd c értékek tekintetében szignifikáns változást nem észleltünk

	QTmax c		QTd c	
	HD	HDF	HD	HDF
0 perc	435,4±28,43	463,6±37,62	34,97±10,96	47,97±20,21
15 perc	444,73±28,44	454,6±30,64	37,87±10,04	44,9±21,26
30 perc	454,93±32,77*	457,07±35,89	43,47±13,28*	45,63±17
240 perc	472,86±29,17*	458,43±36,39	58,27±15,54*	51,97±27,35
2 órával kezelés után	453,27±28*	459,33±32,41	40,57±15,59*	48,63±19,93

HD: hemodialízis, HDF: hemodiafiltráció, *p< 0,05

9.6. 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 ($r=0,46$, $p<0,05$) (**12. táblázat**).

12. táblázat. A korrelációs vizsgálatok során nyert korrelációs koefficiensek (r értékek).

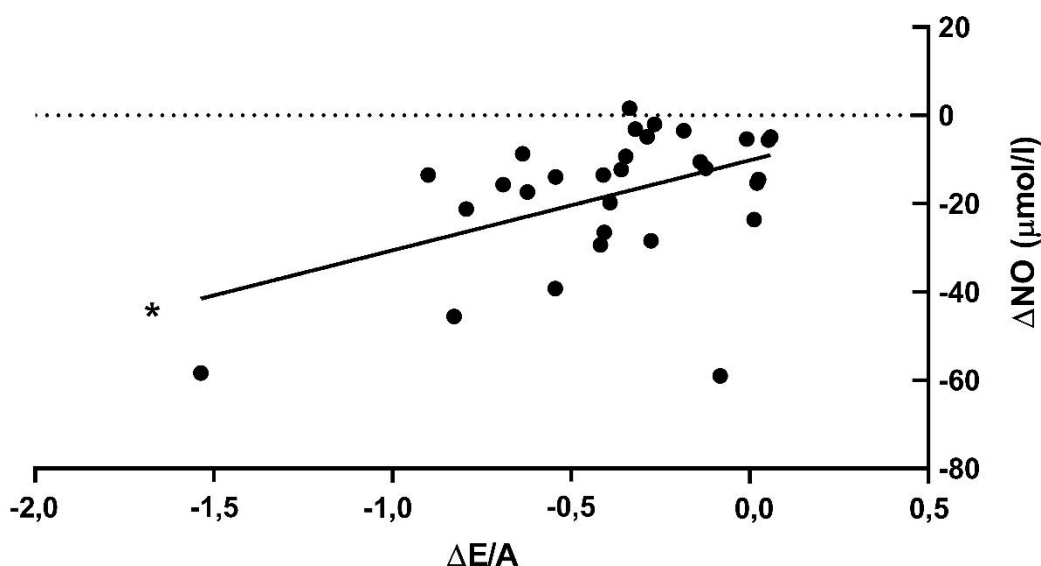
HDF	QTmax	QTmaxc	QTd	QTdc
Na ⁺	0,13928	0,1497	-0,14895	-0,21304
K ⁺	0,21096	0,28614	-0,11274	-0,11117
Mg ²⁺	0,07835	0,02973	0,10157	0,1498
tCa	-0,27192	-0,54647*	-0,03585	-0,04488
iCa²⁺	-0,30389	-0,50775*	-0,09232	-0,09422
PO ₄ ²⁻	0,11576	0,21603	0,08655	0,12102
HD	QTmax	QTmaxc	QTd	QTdc
Na⁺	0,36653	0,46199*	0,13464	0,0578
K ⁺	0,12411	0,07758	-0,01079	-0,16192
Mg ²⁺	0,04189	-0,04976	0,23717	0,09602
tCa	-0,17572	-0,0128	0,11822	0,11421
iCa ²⁺	0,03974	0,1641	-0,05534	-0,02377
PO ₄ ²⁻	0,27964	0,11821	0,31424	0,12578

Hemodiafiltráció során a kalcium és a korrigált QT intervallum, míg hemodialízis alkalmával a nátrium és a korrigált QT intervallum között találtunk szignifikáns korrelációt (*p<0,05). QTmax: QT intervallum, QTmaxc: korrigált QT intervallum, QTd: QT diszperzió, QTdc: korrigált QT diszperzió, tCa: össz-kalcium, iCa²⁺: ionizált kalcium

A szérumban glükóz koncentrációja a kezelések végére mindkét terápiás modalitás esetén megemelkedett (HD: 5,69±1,16 mmol/L vs. 6,81±1,53 mmol/L (p<0,05), HDF: 5,25±0,72 mmol/L, vs. 7,07±1,58 mmol/L, (p<0,05), és értékét a kezeléseket követő második órában is magasnak találtuk. Az NO és az ADMA szérumban koncentrációja mindkét esetben a kezelések befejezését követően 2 órával csökkent (HD: NO 30,3±0,76 µmol/L vs. 12,23±5,7 µmol/L, p<0,05, HDF: NO 29,4±18,25 µmol/L vs. 11,55±5,54 µmol/L, p<0,05, HD: ADMA 0,69±0,2 µmol/L vs. 0,55±0,16 µmol/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 (**22. ábra**). Az ADMA és az echokardiográfias paraméterek tekintetében szignifikáns összefüggést nem regisztráltunk.

22. ábra. Az echokardiográfia során nyert E/A érték és a nitrogén monoxid (NO) korrelációja hemodiafiltráció során



Hemodiafiltráció során az NO változása és a korai és késői diasztolés sebesség hányadosának (E/A) változása között szignifikáns pozitív korrelációt találtunk (* $p < 0,05$)

9.7. Kamrai aritmiákra vonatkozó Holter EKG eredményeink

Bár kamrai tahikardia és kamrafiibrilláció 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: $r=-0,36$, $p=0,046$) **(13. táblázat)**.

13. táblázat. Az ejekciós frakció és a kamrai extraszisztolék összefüggése

	HD	HDF
r érték	-0,36	-0,55
p érték	0,046	0,0015

A bal kamrai szisztolés funkciót reprezentáló ejekciós frakció a vesepótló modalitástól függetlenül szignifikáns negatív korrelációban állt a kamrai extraszisztolék számával. HD: hemodialízis, HDF: hemodiafiltráció

9.8. 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 ($p<0,05$) **(14. táblázat)**.

14. táblázat. A bal kamrai tömegindex és a repolarizációs markerek összefüggését reprezentáló korrelációs együtthatók (r értékek).

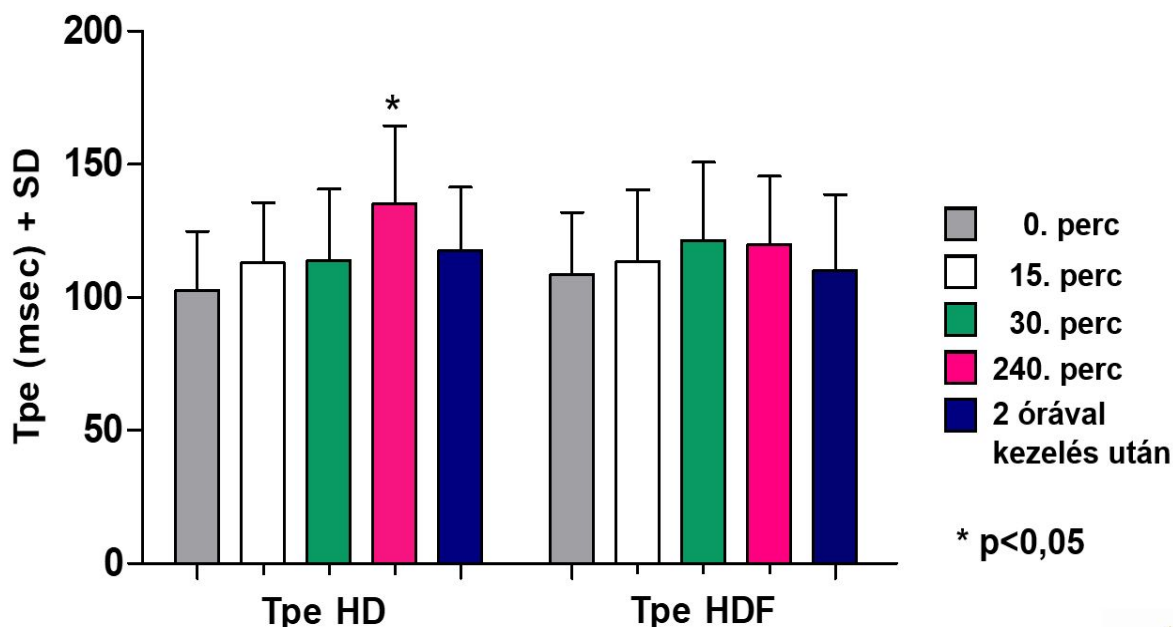
QTmax	r érték HDF	r érték HD
0 perc	*0,48933	*0,61147
15 perc	*0,45200	*0,50164
30 perc	*0,45073	0,35027
240 perc	*0,42758	*0,49368
HD után 2 óra	*0,37065	*0,55224
QTmax c		
0 perc	*0,52783	*0,53015
15 perc	0,31079	0,40198
30 perc	*0,45692	*0,43128
240 perc	*0,46994	*0,38955
HD után 2 óra	0,30301	*0,39777
QTd		
240 perc	*0,45874	*0,40144

(*p<0,05) QTmax: QT intervallum, QTmaxc: korrigált QT intervallum, QTd: QT diszperzió

9.9.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 (**23. ábra**). 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 (**24. ábra**).

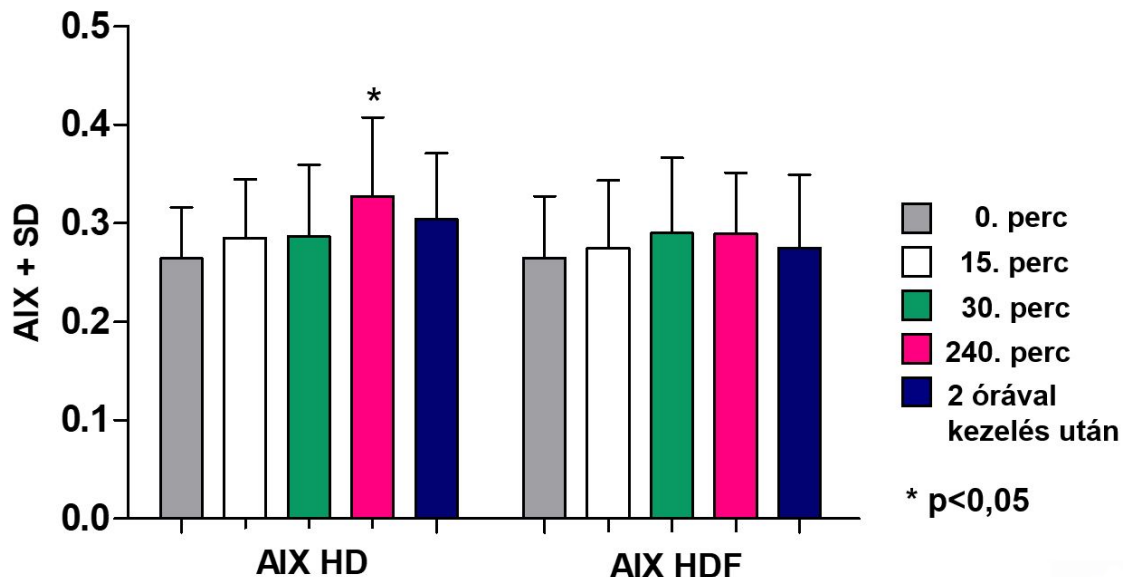
23. ábra. A T csúcs-vég távolság (Tpe) változása hemodialízis és hemodiafiltráció során



A Tpe vonatkozásában a hemodialízis 240. percében a kiindulási értékhez képest szignifikáns mértékű megnyúlást észleltünk. Hasonló szignifikáns mértékű változást hemodiafiltráció alkalmával nem észleltünk.

HD: hemodialízis, HDF: hemodiafiltráció, Tpe: T csúcs-vég távolság

24. ábra. Az aritmogenitási index (AIX) értéke hemodialízis és hemodiafiltráció során



Az aritmogenitási index a hemodialízis 240. percében a kiindulási értékhez viszonyítva szignifikánsan megnőtt. Hemodiafiltráció során szignifikáns változást nem észleltünk.

HD: hemodialízis, HDF: hemodiafiltráció, AIX: aritmogenitási index

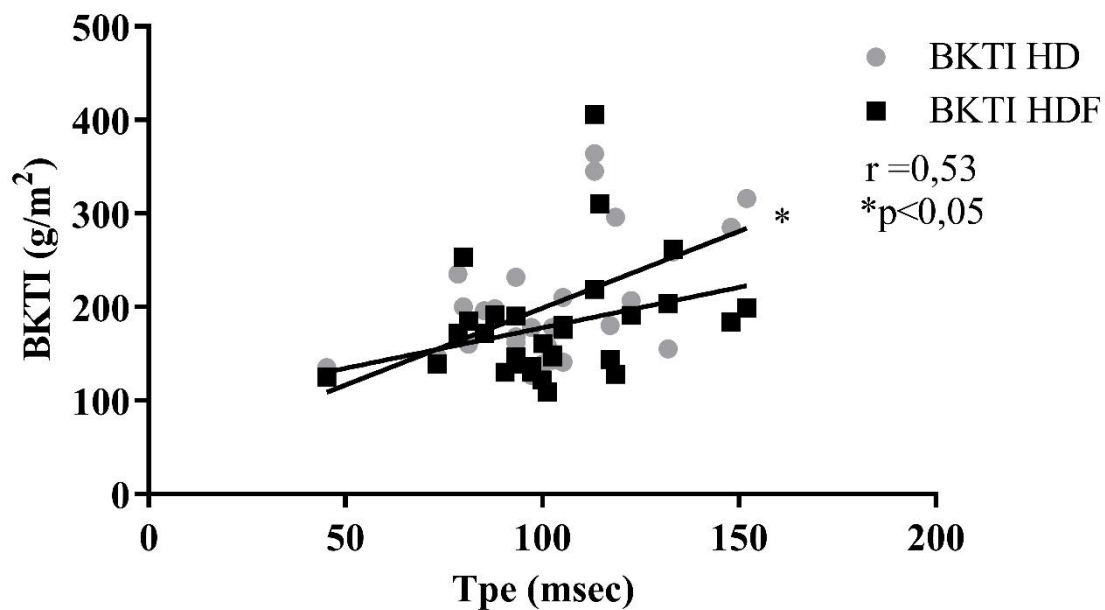
9.10. A T csúcs-vég távolság és az aritmogenitási index korrelációja egyes klinikai paraméterekkel

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 ($r=0,13$, $p=0,479$) (25. ábra).

A kamraközi sővény ($r=0,48$, $p=0,002$) 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: $r= -0,49$, $p=0,006$) (26. és 27. ábrák).

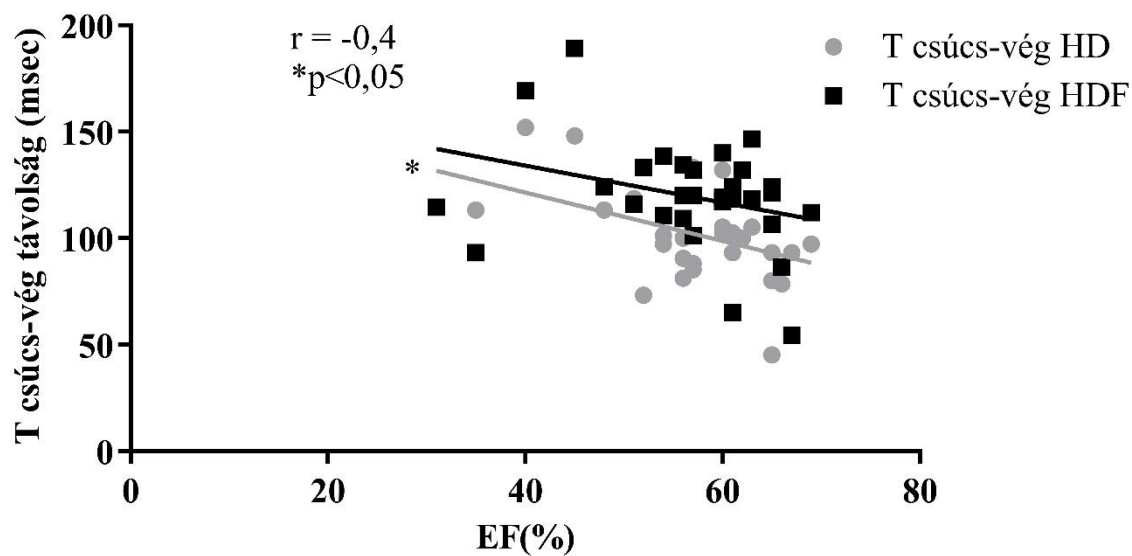
25. ábra. A bal kamrai tömegindex és a T csúcs-vég távolság összefüggése



A bal kamrai tömegindex és a T csúcs-vég távolság hemodiafiltráció során szignifikáns pozitív korrelációt mutatott.

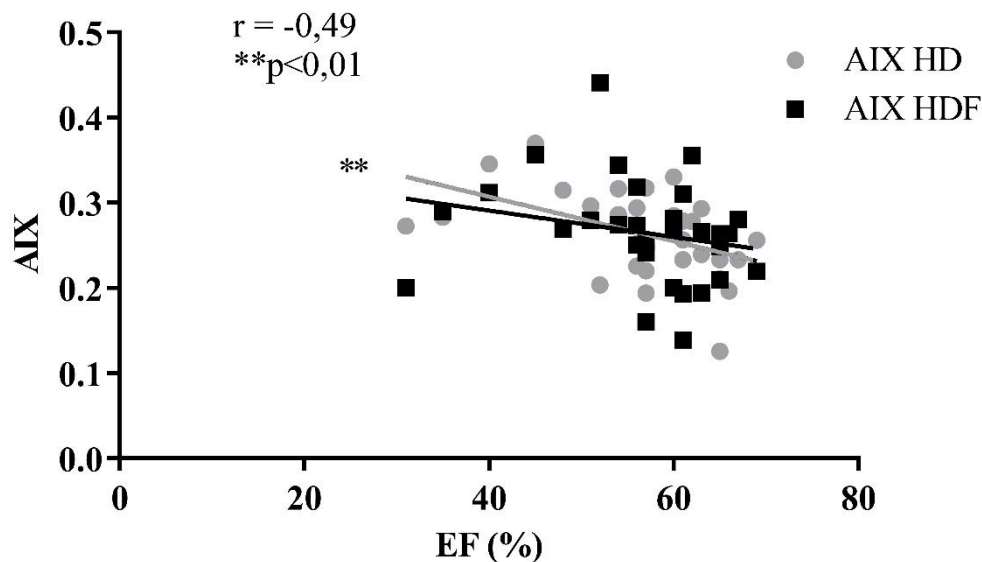
BKTI: bal kamrai tömegindex, HD: hemodialízis, HDF: hemodiafiltráció

26. ábra. A bal kamrai ejekciós frakció és a T csúcs-vég távolság összefüggése



A bal kamrai ejekciós frakció és a T csúcs-vég távolság hemodialízis során szignifikáns negatív korrelációban állt. EF: bal kamrai ejekciós frakció, HD: hemodialízis, HDF: hemodiafiltráció

27. ábra. A bal kamrai ejekciós frakció és az aritmogenitási index összefüggése



A bal kamrai ejekciós frakció és az aritmogenitási index hemodialízis alkalmával szignifikáns negatív korrelációt mutatott.

AIX: aritmogenitási index, EF: bal kamrai ejekciós frakció, HD: hemodialízis, HDF: hemodiafiltráció

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 szérumszén-dioxid 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 $r=-0,36$, $p=0,046$).

10.AZ ANXIOLÍTIKUM ELVONÁS KLINIKAI KÖVETKEZMÉNYEI – PSEUDOPHEOCHROMOCYTOMA [419]

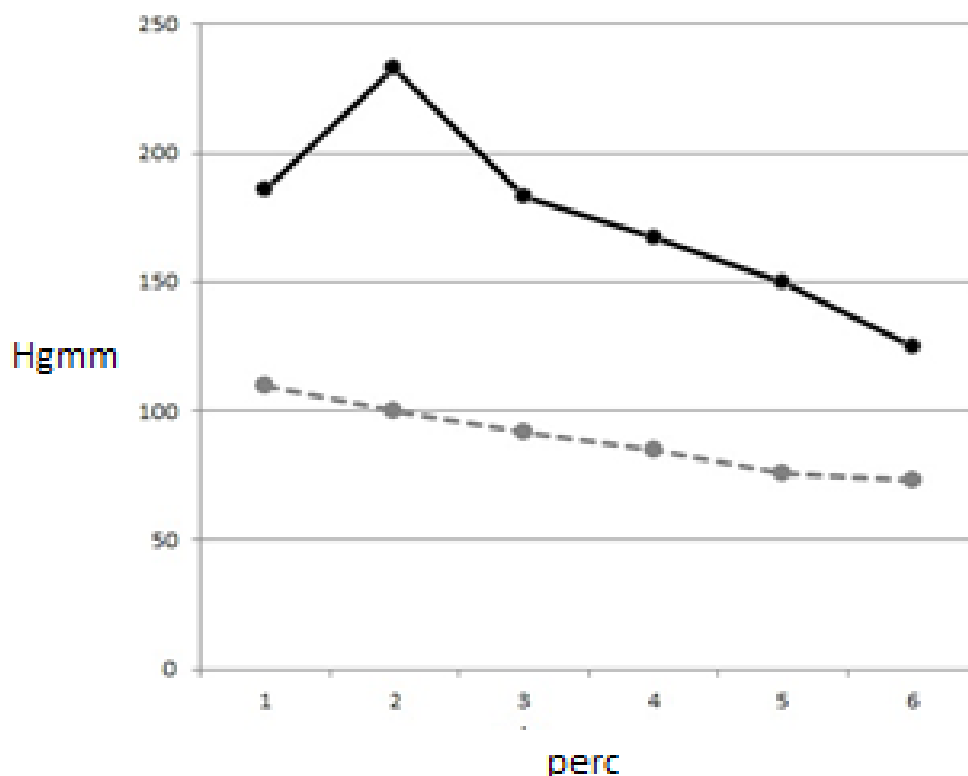
10.1. Esetismertetés

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), gastrooesophagealis 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 tachikardiával járó rosszulletek, 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 hátterében intrakraniális tumort, cerebrovaszkuláris iszkémiát/vérzést, epilepsziát nem igazoltak. 2004-ben számos diagnosztikai teszt elvégzését és negativitását követően pánik-szindrómát vélelmeztek, s emiatt anxiolítikus 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 rosszulletek okának pontos tisztázása érdekében a páciens 2014-ben Klinikánk Ritka Betegségek Tanszékén jelentkezett. Várakozás közben 230/100 Hgmm-es vérnyomással (**28. ábra**), 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.

28. ábra. Betegünk egy rohama alatt észlelt vérnyomásváltozások az idő függvényében

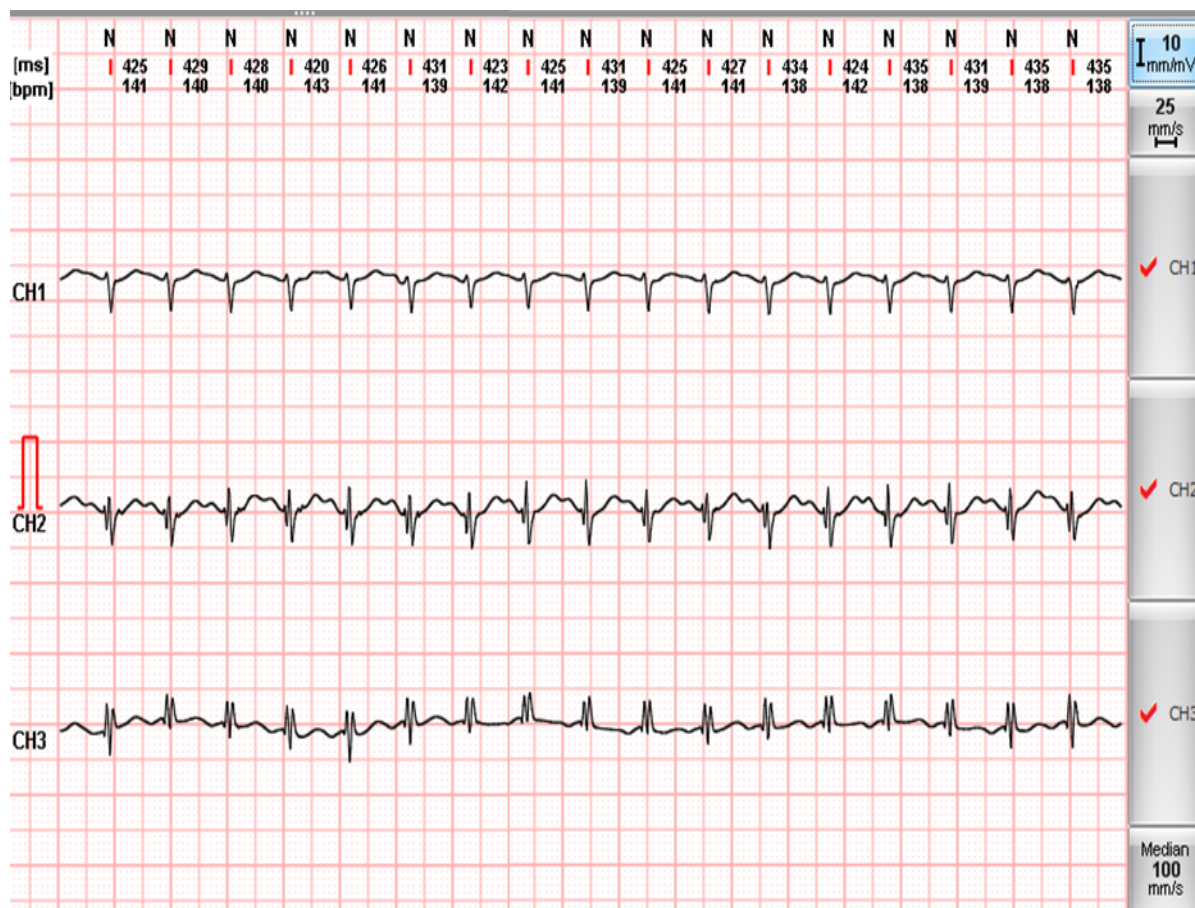


Folyamatos vonal: szisztolés vérnyomás, szaggatott vonal: diasztolés vérnyomás

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- (doxazosine 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 (7. kép).

7. kép. Holter EKG segítségével, egy roham alkalmával rögzített szinusz tachycardiás epizód



A fenti tünetegyüttes okának tisztázása érdekében számos vizsgálatot végeztünk. A vesék Doppler ultrahang vizsgálata során renovaszkuláris eredet nem igazoltunk. Mindkét veseartériában fiziológias 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. A laboratóriumi paramétereket a **15. táblázat** tartalmazza. 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).

15. táblázat. A beteg laboratóriumi adatai

Laboratóriumi paraméterek	Eredmény	Normál tartomány	
Na ⁺	144	133-146	mmol/l
K ⁺	4,2	3,5-5,3	mmol/l
Cl ⁻	107	99-111	mmol/l
Ca (totál)	2,33	2,1-2,6	mmol/l
Urea	4,2	3,6-7,2	mmol/l
Kreatinin	66	44-97	μmol/l
eGFR	89	> 90	ml/min/1,73
Glükóz	6	3,6-6,0	mmol/l
HgbA1C	7,8	4,2-6,1	%
Albumin	42	35-52	g/l
Totál protein	63	60-80	g/l
GOT	26	< 40	U/l
GPT	38	< 40	U/l
LDH	194	135-220	U/l
AP	74	40-115	U/l
Amiláz	23	< 100	U/l
Lipáz	17	< 70	U/l
CRP	1,9	< 4,6	mg/l

Fvs	8,66	4,8-10,8	Giga/l
Vvt	3,97	4,2-5,4	Tera/l
Hemoglobin	123	115-150	g/l
Hematokrit	0,35	0,35-0,47	
Thrombocyta	277	150-400	Giga/l
MCV	88,9	80-99	fl
MCH	31	27-31	pg

GFR: glomeruláris filtrációs ráta, HgbA1c: hemoglobin A1c, GOT: glutamát oxálecetsav transzamináz, GPT: glutamát piroszőlősav transzamináz, LDH: laktát-dehidrogenáz, AP: alkalikus-foszfataz, CRP: C-reaktív protein, Fvs: fehérvérsejt, Vvt: vörösvértest, MCV: angolul - mean corpuscular volume, a vvt-k átlagos térfogata, MCH: angolul - mean corpuscular hemoglobin, egy vörösvértest átlagos hemoglobin tartalma

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. **(16. táblázat).**

16. táblázat. A beteg hormon szintjei

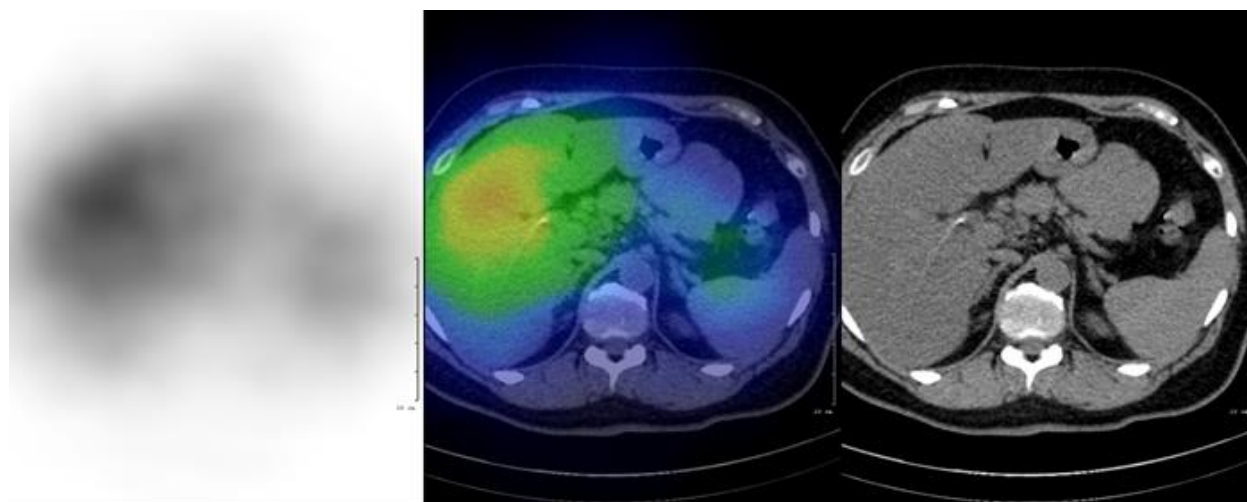
Hormonok	Eredmények	Referencia tartomány	
Plazma minta			
Thyreoidea stimuláló hormon	2,3	0,3-4,2	mU/l
ACTH (8 h)	< 19	< 75	ng/l
Kortizol	245,8	138-690	nmol/l
Plazma renin	nem volt mérhető	0,5-1,9 x óra	ug/l
Plazma aldoszteron	54,1	28-291	pmol/l
Kromogranin A (PPI mellett)	875,4	20-100	µg/l
Kromogranin A (PPI nélkül)	48,3	20-100	µg/l
Plazma minta egy roham alatt			
Adrenalin	0,32	< 0,41	nmol/l
Noradrenalin	3,37	0,37-2,6	nmol/L
Dopamin	2,73	< 0,88	nmol/L
24 órás gyűjtött vizelet minta			
Adrenalin	16	3-109	nmol/nap
Noradrenalin	187	89-473	nmol/nap
Dopamin	2171	424-1612	nmol/nap
Homovanillinsav	31	9,1-33,8	µmol/nap
Vanilil mandulasav	31	< 34	µmol/nap

5-HIAA	23	3,7-42,9	μmol/nap
Metanefrin	356	375-1506	nmol/nap
Normetanefrin	1340	573-1932	nmol/nap
3-metoxoi-tiramin	702	< 900	nmol/nap

ACTH: adrenokortikotróp hormon, PPI: protonpumpa gátló, 5-HIAA: 5-hidroxi indolecetsav

Végül a pheochromocytoma lehetőségét ¹³¹I-MIBG scan alapján sikerült teljes mértékben kizárni **(8. kép)**.

8. kép. ¹³¹I-MIBG hasi SPECT/CT vizsgálat.



Hasi SPECT/CT vizsgálat (MEDISO AnyScan SC system) az injekció beadása után 72 órával (paraméterek: 1 perc/kép, 64 kép, matrix méret 64 × 64. 16-szeletes CT, 120 mAs és 120 kV). Az adrenalis régiókban kóros aktivitás nem ábrázolódott. MIBG: meta-iodo-benzil-guanidin

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 tireoidektómia 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. A beteg távozását követően mért vérnyomás-, és pulzusértékeket a **17. táblázat** tartalmazza.

17. táblázat. A beteg vérnyomásának és a szívfrekvenciájának alakulása hazabocsátása után

	Maximum	Minimum	Átlag
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	145	133	140
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	85	79	82
Szívfrekvencia (ütés/perc)	93	65	74

10.2. A pseudopheochromocytoma és a neurogén kolecisztoxinin 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

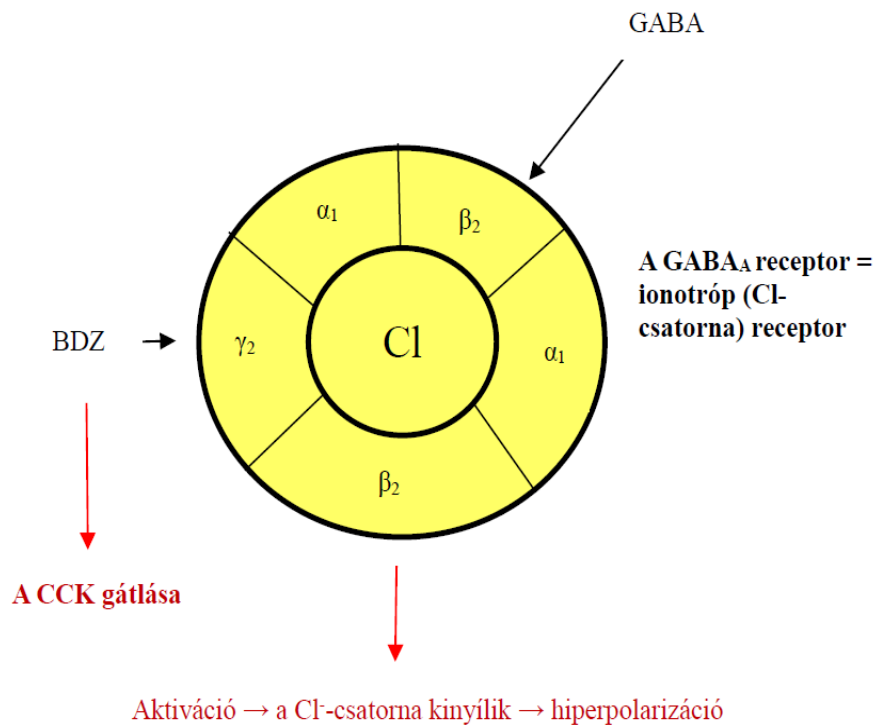
néhány betegnél felfedezhetők szorongásos tünetek, azonban ez elsősorban a rohamoktól való félelemből ered [421]. Megtévesztő lehet, hogy egy közönséges pánikroham alatt is észlelhető tenzióemelkedés, azonban az jóval enyhébb, mint pseudopheochromocytoma esetén [422].

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 kolecisztoxinin* (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 (**29. ábra**), és ezáltal fokozódik a vaszkuláris tónus, mely paroxizmális vérnyomás-emelkedést és tahikardiát okozhat [423, 424].

Mindezek alapján elmondható, hogy az anxiolitikum hirtelen elhagyása számos kórfolyamat együttes megjelenése révén vezethet e súlyos klinikai kórkép megjelenéséhez. A vezető tünetek hátterében (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.

29. ábra. A kolecisztokinin szerepe a pánik genezisében



A CCK receptor aktiváció szerepet játszik a pánik és a félelem kialakulásában. A BDZ terápia felfüggesztése a CCK-receptorok gátlásának felszabadulását eredményezi, ezáltal fokozódik a vaszkuláris tónus, mely paroxizmális vérnyomás-emelkedést, tachikardiát eredményezhet.

BDZ: benzodiazepin, CCK: kolecisztokinin, GABA: gamma-amino vajsav

12. MEGBESZÉLÉS

12.1. Szívritmuszavarok pathomechanizmusa és prevenciója

A szívizom szöveti szerkezetének és elektrofiziológiai tulajdonságainak változékonysága részt vesz a regionális depolarizációs és/vagy repolarizációs inhomogenitás kialakulásában. Az ingerületvezetési anizotrópia következtében speciális aritmia mechanizmusok jelenhetnek meg, melyek a pitvari és a kamrai szívritmuszavarok kiváltásában egyaránt részt vesznek. Mindezek mellett a vegetatív idegrendszeri egyensúlyzavar miatt fellépő hirtelen szívfrekvencia változás a pitvari és kamrai aritmiák, továbbá a triggereként számontartott extraszisztolék kiváltásában játszik fontos szerepet [43, 152, 209, 221, 222, 223, 224, 225, 249, 425].

A szöveti struktúra megváltozásának és az ingerületvezetési anizotrópia megjelenésének háttérében számos olyan társ- vagy alapbetegséget azonosítottak, melyek mind a pitvari, mind a kamrai aritmia hajlam fokozódásában szerepet játszanak. A koszorúér-betegség, a hipertenzív szívbetegség, a cukorbetegség, az obezitás, a lipid anyagcsere zavarai, s nem utolsósorban a vesebetegség az aritmogenezis kiemelt rizikótényezői. A kardiovaszkuláris betegségek megelőzésére és progressziójának csökkentésére irányuló törekvések ezért a szívritmuszavarok prevencióját, illetve az általuk okozott szervkárosodások mérséklését is szolgálják. A megelőző tevékenység fontos eleme az életmóddal, táplálkozással összefüggő kardiovaszkuláris rizikófaktorok időben történő felismerése és kezelése. E megállapítást igazolja egy korábbi vizsgálatunk, melyben az elhízás és a 2-es típusú cukorbetegség, mint fontos aritmogén kóroki tényezők háttérében álló táplálkozással összefüggő mechanizmusokat elemeztük. A görögszéna - a melanin koncentráció hormon hatásának csökkentése révén ható ételmiszer - adagolását követően az inzulin érzékenység fokozódott, mely mind a metabolikus státusz javulásához, mind a társuló kórállapotok megjelenésének mérsékelt kockázatához vezetett. Egy további állatkísérletes vizsgálatunk a meggy kivonat kardiovaszkuláris remodelling progressziójára és a szöveti gyulladáshoz kapcsolódó aktivitás mérséklésére gyakorolt kedvező hatását mutatta be [15, 83, 426, 427, 428, 429].

Egy közelmúltban publikált vizsgálatunkban pedig a triptofán katabolizmusában szerepet játszó citoszolban található enzimről, az indolamin-2,3-dioxigenázról (IDO-1) megállapítottuk, hogy ateroszklerózisban, diszlipidémiában, obezitásban enzimatisz

aktivitása fokozott, s gátlása nem csak a kardiovaszkuláris, ezáltal az aritmia rizikó csökkenését, hanem citosztatikus szerek redox regulátorokkal történő együtt adása (interferon-gamma, anti-IL-6) a tumorelles kezelés hatékonyságát is fokozhatja [430,431].

Egy másik munkánkban arra is rámutattunk, hogy a tumorok genezisének génszintű ismerete, az egyes kulcsfontosságú mutációk kóreltani szerepének tisztázása nem csupán az alapbetegség kezelését, hanem a daganatok prevencióját és a malignus betegségekhez társuló kardiovaszkuláris rizikó csökkentését egyaránt szolgálhatják [431].

A tanulmányaink fókuszában álló vesebeteggekben a pitvari és kamrai aritmia mechanizmusokat kiváltó strukturális és elektromos miokardiális remodelling megjelenésének veszélye fokozott. Munkacsoportunk korábban elsők között írta le, hogy ebben a kedvezőtlen folyamatban számos aritmogén faktor mellett maga a veseptló kezelés is fontos szerepet játszhat, s ezt a megfigyelést később más kutatók eredményei is igazolták [200, 201, 202, 248, 250].

Kiderült az is, hogy a végstádiumú vesebetegségben szenvedők halálozása nagyban függ az adott veseptló terápiától, ugyanis a konvektív kezelés elvén alapuló hemodiafiltráció - a hemodialízishez képest – a kardiovaszkuláris mortalitást akár 35 %-kal mérsékelheti [361, 373].

A konvektív terápia a kis- és középnagy molekulásúlyú toxinokat hatékonyabban eltávolítja, illetve e kezelési forma során high-flux membránokat és optimalizált konvektív volument alkalmaznak, melyek együttesen járulnak hozzá a kedvező tendenciához. A konvektív kezelés alkalmával az akut fázis proteinek szérumszintje nem növekszik, sőt - a β_2 -mikroglobulin effektív eltávolítása okán - az amiloidózis gyakorisága is kb. felére mérsékelhető [376]. A kardiovaszkuláris rizikó csökkenéshez a hemodiafiltráció által nyújtott mérsékelt aktivitású oxidatív stressz, a csökkenő eritropoetint igény, a ritkábban megjelenő vérszegénység, valamint a kedvezőbb lipid profil egyaránt hozzájárulnak. Mindezen megfigyelések alapján bizonyosságot nyert, hogy a konvektív terápia lassítja és mérsékli a kardiális célszervkárosodást, így az aritmiák megjelenésével kapcsolatos halálozási mutatók is javíthatók [374, 377].

12.2. 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 különbözőségekkkel 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 genézisében 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 szérumszint koncentráció változások növelhetik az adott vesepótló 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 szérumszint 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 elektrokardiográfias jelenségek elsősorban a folyadékterek előnyösebb eloszlásából és a következményesen kedvezőbb intrakardiális nyomásviszonyok megjelenésével magyarázhatók [161, 414].

Eredményeinket a konvektív terápia által biztosított hatásosabb méregtelenítés és az aritmogenitás, kardiovaszkuláris rizikó vonatkozásában már bizonyított előnyök is magyarázzák [364, 432, 433, 434, 435].

A hemodiafiltráció aritmogenitásra kifejtett kedvező hatását nem csak felnőttekben, hanem gyermekekben is vizsgálták. Sawires és munkatársai 33 vesebetegségben szenvedő, vesepótló 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 [436].

12.3. Kamrai repolarizációs elektrokardiográfias 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 [250, 437, 438, 439, 440].

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 elektrokardiográfias markerekre gyakorolt hatását. Vizsgálataink során hemodiafiltráció alkalmával nem észleltünk olyan szignifikáns mértékű elektrokardiográfias 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 szívrizmuszavarok 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 [441].

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 [442].

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 kóros szerepére irányítja a figyelmet. A kamrai szívizomzat malignus kamrai aritmiák kialakulásában és az újraélesztés kimenetelében betöltött fontos szerepét egy későbbi klinikai vizsgálatunkban is igazoltuk [211].

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 [15, 443, 444, 445].

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 vulnabilitást mutatja [416, 417, 446].

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 [418, 446].

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 szérum kalcium koncentrációval bíró betegekben, ismételten ráirányítva a figyelmet az elektrolitzavarok aritmogenezisben kifejtett fontos szerepére [447].

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 [448].

12.4. 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 jelentkező 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 [416].

12.5. 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 β receptor-blokkoló terápia a tünetek mérséklődését és a rohamok gyakoriságának mérséklődését eredményezheti [405, 449, 450].

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-pszichiátriai terápiás lehetőségek elsősorban a tüneteket és az autonóm diszfunkciót befolyásolják, ugyanakkor az alapul szolgáló mechanizmust nem tudják meggyógyítani [405, 411, 422, 451, 452, 453].

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 alapbetegségről szóló pánikbetegség okán jelentek meg, továbbá a rosszuléteket nem lelki ok váltotta ki. A másodlagos szervi betegségekre 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 elsőként 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 bétareceptor-blokkolók) az időben elrendelt, individuális pszichológiai és pszicho-farmakológiai kezelés elkerülhetetlen [419].

13. 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 aritmogénitási 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 szérumszintje 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 tachikardia (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.

14. AZ ELEKTROKARDIOGRÁFIÁS MARKEREK SÜRGŐSSÉGI VIZSGÁLATÁVAL ÉS A KLINIKAI ALKALMAZHATÓSÁGGAL KAPCSOLATOS ÖSSZEGZŐ GONDOLATOK

A szívritmuszavarok kezelése a mindennapi klinikai gyakorlatban a sürgősségi betegellátó rendszer számára igen nagy kihívást jelent. A súlyos állapotú betegek urgens ellátása komplex szemléletet, a gyógyszeres és eszközös terápiás lehetőségek elmélyült, alapos ismeretét igényli. Az aritmiák sürgősségi kezelése nem csupán a kardiovaszkuláris rendszert érintő szövődmények miatt jelent fokozott kihívást. E páciensek ugyanis gyakran súlyos, előrehaladott, több szervet is érintő idült betegségben szenvednek, melyek közül a disszertációban is szereplő krónikus vesebetegség, a diszlipidémiák és a társuló vegetatív idegrendszeri diszfunkció, mint igazolt aritmogén faktorok kiemelt jelentőséggel bírnak. Ilyen komorbid tényezők együttes fennállásakor nem elegendő a kardiális probléma „izolált” megoldása, hanem a társzakták bevonásával, kiterjesztett szemléletű, komplex, a megelőzés érdekeit is kiszolgáló terápiás döntéseket kell hozni.

A szívritmuszavarokra való hajlam kimutatása és az aritmiák prevenciójára irányuló erőfeszítések a sürgősségi ellátást és hospitalizációt indokló esetek gyakoriságának csökkenését eredményezhetik, sőt a betegek életminőségének javítását, az aritmiákkal kapcsolatos szövődmények és a társbetegségek súlyosbodásának megelőzését egyaránt szolgálhatják.

A disszertációban bemutatott pitvari és kamrai aritmiák kockázatát becsülő elektrokardiográfiás paraméterek mindennapi klinikai gyakorlatban történő vizsgálata a fokozott szívritmuszavar kockázatú betegek időben történő felismerését, a preventív kezelési stratégia mihamarabbi kialakítását, a szív elektromos és strukturális átalakulásának és a társult szervi betegségek progressziójának lassítását elősegíthetik. Alkalmazhatóságukat a gyors és reprodukálható elektrokardiográfiás mérések könnyű kivitelezhetősége szavatolja.

Saját eredményeink és a témával foglalkozó nemzetközi kutatócsoportok megfigyelései megerősítik abbéli hitünket, hogy a kérdéses elektrokardiográfiás paraméterek magas információtartalmuk és széles körű elérhetőségük alapján a jövőbeli sürgősségi diagnosztikai és kivizsgálási protokollokban a korábbinál is hangsúlyosabb szerepet kaphatnak.

15. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Megkülönböztetett köszönetemet fejezem ki Dr. Szilvássy Zoltán Professor 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 Professor 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 Professor 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 Professor 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 Professor 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. Czipra 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 e disszertáció nem készülhetett volna el.

16. SAJÁT 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 vasovagalis syncope 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 szívizominfarctusban 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.

17. 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 folyóiratcikket és a nem ismert lektorátságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikket 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 tudánymetriai 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

18. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Rostás L. Pitvarfibrilláció. Hippocrates. 1999; 1(4), 220-226.
- [2] Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Wittteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013 Sep; 34: 2746–2751. doi: 10.1093/eurheartj/eh280. Epub 2013 Jul 30. PubMed PMID: 23900699.
- [3] Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014 Jun 16;6:213-20. doi: 10.2147/CLEP.S47385. eCollection 2014. Review. PubMed PMID: 24966695.
- [4] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):983-8. PubMed PMID: 1866765
- [5] Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, Ouditayo AA. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016 Jan; 532: h7013. doi: 10.1136/bmj.h7013. PubMed PMID: 26786546.
- [6] Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Jun;13(6):321-32. doi: 10.1038/nrcardio.2016.45. Epub 2016 Apr 7. Review. PubMed PMID: 27053455.
- [7] Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013 Oct 15;112(8):1142-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.063. Epub 2013 Jul 4. PubMed PMID: 23831166.

- [8] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014 Feb 25;129(8):837-47. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119. Epub 2013 Dec 17. PubMed PMID: 24345399.
- [9] Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/ Paisley study. *Am J Med.* 2002 Oct 1;113(5):359-64. PubMed PMID: 12401529.
- [10] Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, Poçi D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term casecontrol study. *Eur Heart J.* 2013 Apr;34(14):1061-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehs469. Epub 2013 Jan 14. PubMed PMID: 23321349.
- [11] Henriksson KM, Farahmand B, Åsberg S, Edvardsson N, Terént A. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke.* 2012 Jun;7(4):276-81. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00706.x. Epub 2011 Dec 8. PubMed PMID: 22151650.
- [12] Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, Horn M, Weimar C, Köhrmann M, Wachter R, Rosin L, Kirchhof P. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke.* 2013 Dec;44(12):3357-64. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001884. Epub 2013 Oct 15. PubMed PMID: 24130137.
- [13] Kirchhof P, Schmalowsky J, Pittrow D, Rosin L, Kirch W, Wegscheider K, Meinertz T; ATRIUM Study Group. Management of patients with atrial fibrillation by primary care physicians in Germany: 1-year results of the ATRIUM registry. *Clin Cardiol.* 2014 May;37(5):277-84. doi: 10.1002/clc.22272. Epub 2014 Mar 20.

- [14] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14(10):1385-413. Epub 2012/08/28. PubMed PMID: 22923145.
- [15] 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 Nov 4;2018:3407306. doi: 10.1155/2018/3407306. eCollection 2018. Review. PubMed PMID: 30525052.
- [16] Anné W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P, Ector H, Heidbüchel H. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2005 Sep 1;67(4):655-66. PubMed PMID: 15913581.
- [17] Chimenti C, Russo MA, Carpi A, Frustaci A. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother*. 2010 Mar;64(3):177-83. doi: 10.1016/j.biopha.2009.09.017. Epub 2009 Nov 18. Review. PubMed PMID: 20006465.
- [18] Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS, Masroor S. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm*. 2009 Apr;6(4):454-60. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.01.010. Epub 2009 Jan 16. PubMed PMID: 19324302.
- [19] Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997 Aug 19;96(4):1180-4. PubMed PMID: 9286947.
- [20] Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, Amour J, Leprince P, Dutour A, Clément K, Hatem SN. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipofibrokinases. *Eur Heart J*. 2015 Apr 1;36(13):795-805a. doi: 10.1093/eurheartj/eh099. Epub 2013 Mar 22. PubMed PMID: 23525094.

- [21] Röcken C, Peters B, Juenemann G, Saeger W, Klein HU, Huth C, Roessner A, Goette A. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 2002 Oct 15;106(16):2091-7. PubMed PMID: 12379579.
- [22] Szabó Z, Sebestyén V, Ujvárosy D, Ötvös T, Végh L, Lőrincz I. A pitvarfibrilláció sürgősségi diagnosztikája és kezelése az újabb adatok tükrében. *Magyar Mentésügy*. 2017;31(1), 24-33.
- [23] Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadottir A, Gretarsdottir S, Holm H, Sigurdsson A, Jonasdottir A, Baker A, Thorleifsson G, Kristjansson K, Palsson A, Blondal T, Sulem P, Backman VM, Hardarson GA, Palsdottir E, Helgason A, Sigurjonsdottir R, Sverrisson JT, Kostulas K, Ng MC, Baum L, So WY, Wong KS, Chan JC, Furie KL, Greenberg SM, Sale M, Kelly P, MacRae CA, Smith EE, Rosand J, Hillert J, Ma RC, Ellinor PT, Thorgeirsson G, Gulcher JR, Kong A, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature*. 2007 Jul 19;448(7151):353-7. Epub 2007 Jul 1. PubMed PMID: 17603472.
- [24] Lubitz SA, Lunetta KL, Lin H, Arking DE, Trompet S, Li G, Krijthe BP, Chasman DI, Barnard J, Kleber ME, Dörr M, Ozaki K, Smith AV, Müller-Nurasyid M, Walter S, Agarwal SK, Bis JC, Brody JA, Chen LY, Everett BM, Ford I, Franco OH, Harris TB, Hofman A, Kääh S, Mahida S, Kathiresan S, Kubo M, Launer LJ, MacFarlane PW, Magnani JW, McKnight B, McManus DD, Peters A, Psaty BM, Rose LM, Rotter JI, Silbernagel G, Smith JD, Sotoodehnia N, Stott DJ, Taylor KD, Tomaschitz A, Tsunoda T, Uitterlinden AG, Van Wagoner DR, Völker U, Völzke H, Murabito JM, Sinner MF, Gudnason V, Felix SB, März W, Chung M, Albert CM, Stricker BH, Tanaka T, Heckbert SR, Jukema JW, Alonso A, Benjamin EJ, Ellinor PT.: Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Apr 1;63(12):1200-1210. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.015. Epub 2014 Jan 30. PubMed PMID: 24486271.

- [25] Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J.* 1959 Jul;58(1):59-70. PubMed PMID: 13661062.
- [26] Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S, Daly M, Amraoui S, Zellerhoff S, Picat MQ, Quotb A, Jesel L, Lim H, Ploux S, Bordachar P, Attuel G, Meillet V, Ritter P, Derval N, Sacher F, Bernus O, Cochet H, Jais P, Dubois R. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation.* 2014 Aug 12;130(7):530-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005421. Epub 2014 Jul 15. PubMed PMID: 25028391.
- [27] Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation.* 2002 Jun 11;105(23):2753-9. PubMed PMID: 12057990.
- [28] Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res.* 1977 Jul;41(1):9-18. PubMed PMID: 862147.
- [29] Schilling RJ, Kadish AH, Peters NS, Goldberger J, Davies DW. Endocardial mapping of atrial fibrillation in the human right atrium using a non-contact catheter. *Eur Heart J.* 2000 Apr;21(7):550-64. PubMed PMID: 10775010.
- [30] Jeong EM, Liu M, Sturdy M, Gao G, Varghese ST, Sovari AA, Dudley SC Jr. Metabolic stress, reactive oxygen species, and arrhythmia. *J Mol Cell Cardiol.* 2012 Feb;52(2):454-63. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.09.018. Epub 2011 Sep 25. Review. PubMed PMID: 21978629
- [31] Schotten U, Ausma J, Stellbrink C, Sabatschus I, Vogel M, Frechen D, Schoendube F, Hanrath P, Allesie MA. Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2001 Feb 6;103(5):691-8. PubMed PMID: 11156881.

- [32] Pandozi C, Bianconi L, Villani M, Gentilucci G, Castro A, Altamura G, Jesi AP, Lamberti F, Ammirati F, Santini M. Electrophysiological characteristics of the human atria after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Circulation*. 1998 Dec 22-29;98(25):2860-5. PubMed PMID: 9860788.
- [33] Rodriguez LM, Timmermans C, Wellens HJ. Are electrophysiological changes induced by longer lasting atrial fibrillation reversible?: observations using the atrial defibrillator. *Circulation*. 1999 Jul 13;100(2):113-6. PubMed PMID: 10402438.
- [34] Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J*. 2006 Jan;27(2):136-49. Epub 2005 Nov 8. PubMed PMID: 16278230.
- [35] Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Apr;12(4):230-43. doi: 10.1038/nrcardio.2015.2. Epub 2015 Jan 27. Review. PubMed PMID: 25622848.
- [36] Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of Inflammation in Atrial Fibrillation Pathophysiology and Management. *Circ J*. *Circ J*. 2015;79(3):495-502. doi: 10.1253/circj CJ-15-0138. Epub 2015 Feb 16. Review. PubMed PMID: 25746525.
- [37] Capucci A, Santarelli A, Boriani G, Magnani B. Atrial premature beats coupling interval determines lone paroxysmal atrial fibrillation onset. *Int. J. Card*. 1992 Jul;36(1):87-93. PubMed PMID: 1385338.
- [38] Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, Nielsen OW, Sajadieh A. Excessive atrial ectopy and short atrial runs increase the risk of stroke beyond incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 21;66(3):232-241. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.018. PubMed PMID: 26184616.
- [39] Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. *Circulation*. *Circulation*. 1995 Oct 1;92(7):1954-68. PubMed PMID: 7671380.

- [40] 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.* 2009 Feb;30(2):134-9. doi: 10.1097/MNM.0b013e328319bfcc. PubMed PMID: 19194211.
- [41] 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.* 2002 Dec 4;130(2-3):156-9. PubMed PMID: 12477637.
- [42] Merkely B, Székely É, Vecsey T. Pitvarfibrillatio nonfarmakológias kezelése. *Card. Hung.* 1997;(Suppl. 1.) 37–42.
- [43] Lőrincz I, Szabó Z, Simkó J, Szánthó E, Barta K, Füzi M, Szigeti G. A pitvarfibrilláció és a vegetatív idegrendszer. *Orv. Hetil.* 2008;149(43), 2019-2028.
- [44] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J.* 2016 Oct 7;37(38):2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. Epub 2016 Aug 27. No abstract available. PubMed PMID: 27567408.
- [45] Kim MH, Conlon B, Ebinger M, Bruckman D, Kronick S, Lowell M, Morady F, Armstrong WF, Eagle KA. Clinical outcomes and costs associated with a first episode of uncomplicated atrial fibrillation presenting to the emergency room. *Am J Cardiol* 2001 Jul 1;88(1):A7, 74-6. PubMed PMID: 11423064.
- [46] Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(23):2920-5. Epub 2003 May 27. PubMed PMID: 12771006.

- [47] Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009 Jul;11(7):676-83. doi: 10.1093/eurjhf/hfp085. PubMed PMID: 19553398.
- [48] Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH, Leong DP, Brooks AG, Young GD, Kistler PM, Kalman JM, Worthley MI, Sanders P. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Feb 26;61(8):852-60. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.046. Epub 2013 Jan 16. PubMed PMID: 23333141.
- [49] Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J* 2013 May;34(20):1475-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehf024. Epub 2013 Feb 5. Review. PubMed PMID: 23386711.
- [50] Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn MI, Jacobson AK, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest.* 1998 Nov;114(5 Suppl):579S-589S. Review. No abstract available. PubMed PMID: 9822064.
- [51] Lengyel M. A stroke prevenciója pitvarfibrillációban. *Lege Artis Med.* 1998;8, 660.
- [52] Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A: Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke.* 2005 Jun;36(6):1115-9. Epub 2005 May 5. PubMed PMID: 15879330.
- [53] Adderley NJ, Nirantharakumar K, Marshall T.: Risk of stroke and transient ischaemic attack in patients with a diagnosis of resolved atrial fibrillation: retrospective cohort studies. *BMJ.* 2018 May 9;361:k1717. doi: 10.1136/bmj.k1717. PubMed PMID: 29743285.
- [54] Taggar JS, Marín F, Lip GY. Mortality in patients with atrial fibrillation: improving or not? *Europace.* 2008 Apr;10(4):389-90. doi: 10.1093/europace/eun054. Epub 2008 Mar 8. PubMed PMID: 18326851.

- [55] Walkey AJ, Benjamin EJ, Lubitz SA. New-onset atrial fibrillation during hospitalization. *J Am Coll Cardiol* 2014 Dec 9;64(22):2432-3. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.034. Epub 2014 Dec 1. PubMed PMID: 25465427.
- [56] Mittal S, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Scheiner MA, Lerman BB. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 2000 Mar 21;101(11):1282-7. PubMed PMID: 10725288.
- [57] Carpenter A, Sargent S. DC cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter in the emergency department: improving specialist protocols for the generalist. *BMJ Open Qual.* 2018 Dec 1;7(4):e000260. doi: 10.1136/bmjopen-2017-000260. eCollection 2018. PubMed PMID: 30588517.
- [58] Morgan-Jones D1, Hodgetts TJ. A unified emergency care system for the early management of emergencies in medicine. *J R Army Med Corps.* 1999 Jun;145(2):61-8. PubMed PMID: 10420340.
- [59] Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, Böcker D, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet.* 2002 Oct 26;360(9342):1275-9. PubMed PMID: 12414201.
- [60] Kirchhof P, Mönnig G, Wasmer K, Heinecke A, Breithardt G, Eckardt L, Böcker D. A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). *Eur Heart J.* 2005 Jul;26(13):1292-7. Epub 2005 Feb 25. PubMed PMID: 15734772.
- [61] Gulizia MM, Cemin R, Colivicchi F, De Luca L, Di Lenarda A, Boriani G, Di Pasquale G, Nardi F, Scherillo M, Lucci D, Fabbri G, Maggioni AP; BLITZ-AF Investigators. Management of atrial fibrillation in the emergency room and in the cardiology ward: the BLITZ AF study. *Europace.* 2019 Feb 1;21(2):230-238. doi: 10.1093/europace/euy166. PubMed PMID: 30060174.

- [62] 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.* 1999;140(43), 2393-2397.
- [63] Donal E, Lip GY, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M, Lederlin M, Mondillo S, Edvardsen T, Sitges M, Grapsa J, Garbi M, Senior R, Gimelli A, Potpara TS, Van Gelder IC, Gorenek B, Mabo P, Lancellotti P, Kuck KH, Popescu BA, Hindricks G, Habib G, Cardim NM, Cosyns B, Delgado V, Haugaa KH, Muraru D, Nieman K, Boriani G, Cohen A. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016 Apr;17(4):355-83. doi: 10.1093/ehjci/jev354. Epub 2016 Feb 9. PubMed PMID: 26864186.
- [64] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the american society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015 Mar;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014. PubMed PMID: 25712077.
- [65] Szántó E, Szabó Z, Varga J, Paragh G, Oláh A. Nagy érzékenységű troponintesztek értékelése: akut vagy krónikus szívizom-károsodás?. *Orv. Hetil.* 2011;152(38), 1528-1534.
- [66] Filion KB, Agarwal SK, Ballantyne CM, Eberg M, Hoogeveen RC, Huxley RR, Loehr LR, Nambi V, Soliman EZ, Alonso A. High-sensitivity cardiac troponin T and the risk of incident atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J.* 2015 Jan;169(1):31-8.e3. doi: 10.1016/j.ahj.2014.10.005. Epub 2014 Oct 22. PubMed PMID: 25497245.
- [67] Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, Tracy RP, Van Wagener DR, Psaty BM, Lauer MS, Chung MK.

- Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003 Dec 16;108(24):3006-10. Epub 2003 Nov 17. PubMed PMID: 14623805.
- [68] Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, Christenson RH, DeFilippi C, Gottdiener JS, Kronmal RA. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2009 Nov 3;120(18):1768-74. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.873265. Epub 2009 Oct 19. PubMed PMID: 19841297.
- [69] Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, Silverman DI, Manning WJ. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med* 1997 Apr 15;126(8):615-20. PubMed PMID: 9103128.
- [70] January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019 Jan 21. pii: S0735-1097(19)30209-8. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011. PubMed PMID: 30703431.
- [71] Reisinger J, Gatterer E, Lang W, Vanicek T, Eisserer G, Bachleitner T, Niemeth C, Aicher F, Grander W, Heinze G, Kühn P, Siostrzonek P. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur Heart J*. 2004 Aug;25(15):1318-24. PubMed PMID: 15288159.
- [72] Savelieva I, Graydon R, Camm AJ. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation with vernakalant: evidence in support of the ESC Guidelines. *Europace*. 2014 Feb;16(2):162-73. doi: 10.1093/europace/eut274. Epub 2013 Oct 9. PubMed PMID: 24108230.

- [73] Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, Marchi P, Calzolari M, Solano A, Baroffio R, Gaggioli G. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med*. 2004 Dec 2;351(23):2384-91. PubMed PMID: 15575054.
- [74] Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2002 Dec 5;347(23):1825-33. PubMed PMID: 12466506
- [75] Sandfte E, Flensted-Jensen E, Olesen KH eds. Vaughan Williams EM. "Classification of anti-arrhythmic drugs." In: Symposium on Cardiac Arrhythmias; Sweden, AB ASTRA, Södertälje, 1970; 449-472.
- [76] Wegener FT, Ehrlich JR, Hohnloser SH. Dronedarone: an emerging agent with rhythm- and rate-controlling effects. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006 Sep;17 Suppl 2:S17-20. PubMed PMID: 16939434.
- [77] Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, McDonagh TA, Underwood SR, Markides V, Wong T. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013 May 7;61(18):1894-903. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.069. Epub 2013 Mar 7. PubMed PMID: 23500267.
- [78] Khan MN, Jaïs P, Cummings J, Di Biase L, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello Russo A, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haïssaguerre M, Natale A; PABA-CHF Investigators. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2008 Oct 23;359(17):1778-85. doi: 10.1056/NEJMoa0708234. PubMed PMID: 18946063.

- [79] Gupta S, Figueredo VM. Tachycardia mediated cardiomyopathy: pathophysiology, mechanisms, clinical features and management. *Int J Cardiol.* 2014 Mar 1;172(1):40-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.180. Epub 2014 Jan 8. PubMed PMID: 24447747.
- [80] el-Said ES, Roelandt JR, Fioretti PM, McNeill AJ, Forster T, Boersma H, Linker DT. Abnormal left ventricular early diastolic filling during dobutamine stress Doppler echocardiography is a sensitive indicator of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Dec;24(7):1618-24. PubMed PMID: 7963106.
- [81] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Vardas P, Al-Attar N, Alfieri O, Angelini A, Blomstrom-Lundqvist C, Colonna P, De Sutter J, Ernst S, Goette A, Gorenek B, Hatala R, Heidbuchel H, Heldal M, Kristensen SD, Le Heuzey JY, Mavrakis H, Mont L, Filardi PP, Ponikowski P, Prendergast B, Rutten FH, Schotten U, Van Gelder IC, Verheugt FW. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012 Nov;33(21):2719-47. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253. Epub 2012 Aug 24. PubMed PMID: 22922413.
- [82] Khatib R, Joseph P, Briel M, Yusuf S, Healey J. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) for primary prevention of non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2013 Apr 30;165(1):17-24. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.02.009. Epub 2012 Mar 14. PubMed PMID: 22421406.
- [83] 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. 2014 Oct;34(10):701-8. doi: 10.1007/s40261-014-0223-0. PubMed PMID: 25212574.
- [84] Oliveira RKF, Ferreira EVM, Ramos RP, Messina CMS, Kapins CEB, Silva CMC, Ota-Arakaki JS. Usefulness of pulmonary capillary wedge pressure as a correlate of left ventricular filling pressures in pulmonary arterial hypertension. J Heart Lung Transplant. 2014 Feb;33(2):157-62. doi: 10.1016/j.healun.2013.10.008. Epub 2013 Oct 11. PubMed PMID: 24268673.
- [85] Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ, Puu M, Yusuf S, Pfeffer MA. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. J Am Coll Cardiol. 2006 May 16;47(10):1997-2004. Epub 2006 Apr 27. PubMed PMID: 16697316.
- [86] Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. Lancet 2014 Dec 20;384(9961):2235-43. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61373-8. Epub 2014 Sep 2. PubMed PMID: 25193873.
- [87] Kotecha D, Manzano L, Altman DG, Krum H, Erdem G, Williams N, Flather MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Individual patient data meta-analysis of beta-blockers in heart failure: rationale and design. Syst Rev. 2013 Jan 18;2:7. doi: 10.1186/2046-4053-2-7. PubMed PMID: 23327629.
- [88] Szabó Z, Paragh G. A bétareceptor-blokkolók szerepe a hipertenzív szívbetegség kezelésében. Metabolizmus. 2011;9(5), 290-294.

- [89] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012 Aug;14(8):803-69. doi: 10.1093/eurjhf/hfs105. PubMed PMID: 22828712.
- [90] O'Meara E, Khairy P, Blanchet MC, de Denuis S, Pedersen OD, Levesque S, Talajic M, Ducharme A, White M, Racine N, Rouleau JL, Tardif JC, Roy D. Mineralocorticoid receptor antagonists and cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction: insights from the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail.* 2012 Sep 1;5(5):586-93. Epub 2012 Jul 12. PubMed PMID: 22798522.
- [91] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J, Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999 Sep 2;341(10):709-17. PubMed PMID: 10471456.
- [92] Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011 Jan 6;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492. Epub 2010 Nov 14. PubMed PMID: 21073363.
- [93] Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson K, Yu D, Bass EB. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract.* 2000 Jan;49(1):47-59. PubMed PMID: 10678340.

- [94] Jones C, Pollit V, Fitzmaurice D, Cowan C; Guideline Development Group. The management of atrial fibrillation: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014 Jun 19;348:g3655. doi: 10.1136/bmj.g3655. PubMed PMID: 24948694.
- [95] Goldberger ZD, Alexander GC. Digitalis use in contemporary clinical practice: refitting the foxglove. *JAMA Intern Med*. 2014 Jan;174(1):151-4. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.10432. PubMed PMID: 24217624.
- [96] The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997 Feb 20;336(8):525-33. PubMed PMID: 9036306
- [97] McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, Rowe B, Spooner C, Crumley E, Hartling L, Klassen T, Abraham W. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*. 2004 Sep 7;141(5):381-90. Epub 2004 Aug 16. Review. PubMed PMID: 15353430.
- [98] Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, III, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, Dimarco JP, Dunbar SB, Estes NA, III, Ferguson TB, Jr, Hammill SC, Karasik PE, Link MS, Marine JE, Schoenfeld MH, Shanker AJ, Silka MJ, Stevenson LW, Stevenson WG, Varosy PD, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Creager MA, Demets D, Ettinger SM, Guyton RA, Hochman JS, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson W, Yancy CW. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2013 Jan 22;127(3):e283-352. doi: 10.1161/CIR.0b013e318276ce9b. Epub 2012 Dec 19. PubMed PMID: 23255456.

- [99] Wilton SB, Leung AA, Ghali WA, Faris P, Exner DV. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with versus those without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2011 Jul;8(7):1088-94. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.02.014. Epub 2011 Feb 19. Review. PubMed PMID: 21338711.
- [100] Khazanie P, Greiner MA, Al-Khatib SM, Piccini JP, Turakhia MP, Varosy PD, Masoudi FA, Curtis LH, Hernandez AF; National Cardiovascular Data Registry. Comparative Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy Among Patients With Heart Failure and Atrial Fibrillation: Findings From the National Cardiovascular Data Registry's Implantable Cardioverter-Defibrillator Registry. *Circ Heart Fail*. 2016 Jun;9(6). pii: e002324. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002324. PubMed PMID: 27296396.
- [101] Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, Gilliam FR, III, Heidenreich PA, Seth M, Jones PW, Saxon LA. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm* 2011 Sep;8(9):1469-75. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.04.015. Epub 2011 Apr 15. PubMed PMID: 21699828
- [102] Boriani G1, Gasparini M, Landolina M, Lunati M, Proclemer A, Lonardi G, Iacopino S, Rahue W, Biffi M, DiStefano P, Grammatico A, Santini M; Clinical Service cardiac centres. Incidence and clinical relevance of uncontrolled ventricular rate during atrial fibrillation in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail*. 2011 Aug;13(8):868-76. doi: 10.1093/eurjhf/hfr046. Epub 2011 May 10. PubMed PMID: 21558331.
- [103] Hays AG, Sacco RL, Rundek T, Sciacca RR, Jin Z, Liu R, Homma S, Di Tullio MR. Left ventricular systolic dysfunction and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *Stroke*. 2006 Jul;37(7):1715-9. Epub 2006 Jun 1. PubMed PMID: 16741172.
- [104] Agarwal M, Apostolakis S, Lane DA, Lip GY. The impact of heart failure and left ventricular dysfunction in predicting stroke, thromboembolism, and mortality in atrial fibrillation patients: a systematic review. *Clin Ther*. 2014 Sep

- 1;36(9):1135-44. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.07.015. Epub 2014 Aug 19. PubMed PMID: 25146364.
- [105] Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanus-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S, AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):806-17. doi: 10.1056/NEJMoa1007432. Epub 2011 Feb 10. PubMed PMID: 21309657.
- [106] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27. PubMed PMID: 21870978.
- [107] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638. Epub 2011 Aug 10. PubMed PMID: 21830957.
- [108] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30. PubMed PMID: 19717844.
- [109] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzylo W, Ruda M, Koretsune

- Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013 Nov 28;369(22):2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907. Epub 2013 Nov 19. PubMed PMID: 24251359.
- [110] Kotecha D, et al. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J*. 2015 Dec 7;36(46):3250-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehv513. Epub 2015 Sep 28. Review. PubMed PMID: 26419625.
- [111] Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman M, Alpert J, Calkins H, Camm AJ, Campbell WB, Haines DE, Kuck KH, Lerman BB, Miller DD, Shaeffer CW, Stevenson WG, Tomaselli GF, Antman EM, Smith SC, Jr, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Russell RO, Jr, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Burgos EF, Cowie M, Deckers JW, Garcia MA, Klein WW, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais JC, Oto AS, Miseth OT, Trappe HJ, European Society of Cardiology Committee, NASPE-Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary. a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Oct 15;42(8):1493-531. Review. PubMed PMID: 14563598.
- [112] Tischenko A, Fox DJ, Yee RK, Krahn AD, Skanes AC, Gula LJK, Klein GJ. When should we recommend catheter ablation for patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome? *Curr Opin Cardiol*. 2008 Jan;23(1):32-7. doi: 10.1097/HCO.0b013e3282f26d1b. Review. PubMed PMID: 18281825.
- [113] Kibos A, Deharo JC, Adoubi A, Assouan X, Djiane P. Clinical and electrophysiological study of asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome. *Ann Cardiol Angeiol*. 2007 Nov;56(5):237-40. Epub 2007 May 30. PubMed PMID: 17572371.

- [114] Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Augello G, Santinelli O, Vicedomini G, Gulletta S, Mazzone P, Tortoriello V, Pappone A, Dicandia C, Rosanio S. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med*. 2003 Nov 6;349(19):1803-11. PubMed PMID: 14602878.
- [115] O'Nunain S, Garratt CJ, Linker NJ, Gill J, Ward DE, Camm AJ. A comparison of intravenous propafenone and flecainide in the treatment of tachycardias associated with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1991 Nov;14(11 Pt 2):2028-34. PubMed PMID: 1721219.
- [116] Manolis AS, Estes NA 3rd. Supraventricular tachycardia. Mechanisms and therapy. *Arch Intern Med*. 1987 Oct;147(10):1706-16. PubMed PMID: 3310939.
- [117] Simonian SM, Lotfipour S, Wall C, Langdorf MI. Challenging the superiority of amiodarone for rate control in Wolff-Parkinson-White and atrial fibrillation. *Intern Emerg Med*. 2010 Oct;5(5):421-6. doi: 10.1007/s11739-010-0385-6. Epub 2010 May 1. PubMed PMID: 20437113.
- [118] Mont L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, Pérez-Castellano N, Viñolas X, Arenal A, Arribas F, Fernández-Lozano I, Bodegas A, Cobos A, Matía R, Pérez-Villacastín J, Guerra JM, Ávila P, López-Gil M, Castro V, Arana JI, Brugada J; SARA investigators. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J*. 2014 Feb;35(8):501-7. doi: 10.1093/eurheartj/eh457. Epub 2013 Oct 17. PubMed PMID: 24135832.
- [119] Schreiber D, Rostock T, Fröhlich M, Sultan A, Servatius H, Hoffmann BA, Lüker J, Berner I, Schäffer B, Wegscheider K, Lezius S, Willems S, Steven D. Five-year follow-up after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using the stepwise approach and prognostic factors for success. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Apr;8(2):308-17. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001672. Epub 2015 Mar 5. PubMed PMID: 25744570.

- [120] Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB, Ramoul K, Komatsu Y, Roten L, Jadidi A, Linton N, Pedersen M, Daly M, O'Neill M, Knecht S, Weerasooriya R, Rostock T, Manninger M, Cochet H, Shah AJ, Yeim S, Denis A, Derval N, Hocini M, Sacher F, Haissaguerre M, Jais P. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015 Feb;8(1):18-24. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001943. Epub 2014 Dec 20. PubMed PMID: 25528745.
- [121] Al Halabi S, Qintar M, Hussein A, Alraies MC, Jones DG, Wong T, MacDonald MR, Petrie MC, Cantillon D, Tarakji KG, Kanj M, Bhargava M, Varma N, Baranowski B, Wilkoff BL, Wazni O, Callahan T, Saliba W, Chung MK. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC Clin Electrophysiol.* 2015 Jun 1;1(3):200-209. PubMed PMID: 26258174.
- [122] Cha YM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Shen WK, Munger TM, Rea RF, Brady PA, Jahangir A, Monahan KH, Hodge DO, Meverden RA, Gersh BJ, Hammill SC, Packer DL. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with obesity. *Circulation.* 2008 May 20;117(20):2583-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716712. Epub 2008 May 12. PubMed PMID: 18474813.
- [123] Jongnarangsin K, Chugh A, Good E, Mukerji S, Dey S, Crawford T, Sarrazin JF, Kuhne M, Chalfoun N, Wells D, Boonyapisit W, Pelosi F Jr, Bogun F, Morady F, Oral H. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008 Jul;19(7):668-72. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01118.x. Epub 2008 Mar 21. PubMed PMID: 18363693.
- [124] Guijian L, Jinchuan Y, Rongzeng D, Jun Q, Jun W, Wenqing Z. Impact of body mass index on atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis of observational studies. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013 Jun;36(6):748-56. doi: 10.1111/pace.12106. Epub 2013 Feb 25. PubMed PMID: 23437987.

- [125] Zhuang J, Lu Y, Tang K, Peng W, Xu Y. Influence of body mass index on recurrence and quality of life in atrial fibrillation patients after catheter ablation: a meta-analysis and systematic review. *Clin Cardiol.* 2013 May;36(5):269-75. doi: 10.1002/clc.22108. Epub 2013 Mar 14. PubMed PMID: 23494488.
- [126] Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen AM, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ.* 2011 Jan 31;342:d124. doi: 10.1136/bmj.d124. PubMed PMID: 21282258.
- [127] Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol.* 2015 Feb 24;65(7):635-42. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.046. PubMed PMID: 25677422.
- [128] Lip GY, Skjøth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *J Am Coll Cardiol* 2015 Apr 14;65(14):1385-94. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.044. Epub 2015 Mar 11. PubMed PMID: 25770314.
- [129] Friberg L, Skeppholm M, Terént A. Benefit of anticoagulation unlikely in patients with atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Jan 27;65(3):225-32. doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.052. PubMed PMID: 25614418.
- [130] Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* 2006 Mar;151(3):713-9. PubMed PMID: 16504638.
- [131] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in

- patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010 Nov;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134. Epub 2010 Mar 18. PubMed PMID: 20299623.
- [132] Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011 Jul 19;58(4):395-401. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.031. PubMed PMID: 21757117.
- [133] January CT, Wann LS, Calkins H, Field ME, Chen LY, Furie KL, Cigarroa JE, Heidenreich PA, Cleveland JC Jr, Murray KT, Ellinor PT, Shea JB, Ezekowitz MD, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 019 Jan 28. pii: S1547-5271(19)30037-2. doi: 10.1016/j.hrthm. PubMed PMID: 30703530.
- [134] Dell'Orfano JT, Kramer RK, Naccarelli GV. Cost-effective strategies in the acute management of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2000 Jan;15(1):23-8. Review. PubMed PMID: 10666658.
- [135] Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 2004 Nov;57(11):1132-9. Review. PubMed PMID: 15509671.
- [136] Parry-Jones AR, Di Napoli M, Goldstein JN, Schreuder FH, Tetri S, Tatlisumak T, Yan B, van Nieuwenhuizen KM, Dequatre-Ponchelle N, Lee-Archer M, Horstmann S, Wilson D, Pomero F, Masotti L, Lerpiniere C, Godoy DA, Cohen AS, Houben R, Al-Shahi Salman R, Pennati P, Fenoglio L, Werring D, Veltkamp R, Wood E, Dewey HM, Cordonnier C, Klijn CJ, Meligeni F, Davis SM, Huhtakangas J, Staals J, Rosand J, Meretoja A. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2015 Jul;78(1):54-62. doi: 10.1002/ana.24416. Epub 2015 May 14. PubMed PMID: 25857223

- [137] Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA, Sarode R. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2015 May 23;385(9982):2077-87. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61685-8. Epub 2015 Feb 27. PubMed PMID: 25728933.
- [138] Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015 Dec 17;373(25):2413-24. doi: 10.1056/NEJMoa1510991. Epub 2015 Nov 11. PubMed PMID: 26559317.
- [139] Crowther M, Crowther MA. Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015 Aug;35(8):1736-45. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303402. Epub 2015 Jun 18. Review. PubMed PMID: 26088576.
- [140] Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurry MS, Ingram AJ. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol* 2013 Jul;29(7 Suppl):S71-8. doi: 10.1016/j.cjca.2013.04.005. Review. PubMed PMID: 23790601.
- [141] Szabó Z. A direkt Xa faktorgátló rivaroxaban alkalmazásával nyert tapasztalatok egy tüdőtranszplantációban részesülő beteg esete kapcsán. *Trombózis Magazin* 2016;10,1-10.
- [142] Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA, Lindhardsen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012 Aug 16;367(7):625-35. doi: 10.1056/NEJMoa1105594. PubMed PMID: 22894575.
- [143] Albersen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, Graungaard T, Larsen TB, Lip GY. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013

May;44(5):1329-36. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.000883. Epub 2013 Mar 12. Review. PubMed PMID: 23482597.

- [144] Del-Carpio Munoz F, Gharacholou SM, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Packer DL, Noseworthy PA. Meta-Analysis of Renal Function on the Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016 Jan 1;117(1):69-75. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.09.046. Epub 2015 Oct 21. PubMed PMID: 26698882.
- [145] Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, Kerr PG, Young EW, Robinson BM. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010 Jun;77(12):1098-106. doi: 10.1038/ki.2009.477. Epub 2010 Jan 6. PubMed PMID: 20054291.
- [146] Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009 Oct;20(10):2223-33. doi: 10.1681/ASN.2009030319. Epub 2009 Aug 27. PubMed PMID: 19713308.
- [147] Winkelmayr WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Nov;6(11):2662-8. doi: 10.2215/CJN.04550511. Epub 2011 Sep 29. PubMed PMID: 21959598.
- [148] Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, Humphries KH, Tu JV, Behloul H, Guo H, Pilote L. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation*. 2014 Mar 18;129(11):1196-203. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004777. Epub 2014 Jan 22. PubMed PMID: 24452752.
- [149] Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, Hansen ML, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Olesen JB. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014

- Dec 16;64(23):2471-82. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.051. PubMed PMID: 25500231.
- [150] Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015 Mar 17;131(11):972-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113. Epub 2015 Jan 16. PubMed PMID: 25595139.
- [151] Sugrue A, Siontis KC, Piccini JP, Noseworthy PA. Periprocedural Anticoagulation Management for Atrial Fibrillation Ablation: Current Knowledge and Future Directions. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018 Jan 25;20(1):3. doi: 10.1007/s11936-018-0600-8. PubMed PMID: 29368193.
- [152] Prystowsky EN, Katz A. Atrial fibrillation. In: Topol EJ (editor): *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1998; pp.1661-1693.
- [153] Centurion OA, Isomoto S, Fukatani M, Shimizu A, Konoe A, Tanigawa M, Kaibara M, Sakamoto R, Hano O, Hirata T, Kaibara M, Sakamoto R, Hano O, Hirata T Yano K. Relationship between atrial conduction defects and fractionated atrial endocardial electrograms in patients with sick sinus syndrome. *Pace* 1993 Oct;16(10):2022-33. PubMed PMID: 7694249.
- [154] Klein M, Evans SJL, Blumberg S, Cataldo L, Bodenheimer MM. Use of P - wave-triggered, P-wave signal-averaged electrocardiogram to predict atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Am Heart J*. 1995 May;129(5):895-901. PubMed PMID: 7732978.
- [155] Yamada T, Fukunami M, Shimonagata T, Kumagai K, Sanada S, Ogita H, Asano Y, Hori M, Hoki N. Dispersion of signal-averaged P wave duration on precordial body surface in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 1999 Feb;20(3):211-20. PubMed PMID: 10082154.
- [156] Magnani JW, Mazzini MJ, Sullivan LM, Williamson M, Ellinor PT, Benjamin EJ. P-wave indices, distribution and quality control assessment (from the Framingham Heart Study). *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2010

- Jan;15(1):77-84. doi: 10.1111/j.1542-474X.2009.00343.x. PubMed PMID: 20146786.
- [157] Aytemir K, Ozer N, Atalar E, Sade E, Aksöyek S, Ovünç K, Oto A, Ozmen F, Kes S. P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000 Jul;23(7):1109-12. PubMed PMID: 10914366.
- [158] Aytemir K, Amasyali B, Kose S, Kilic A, Abali G, Oto A, Isik E. Maximum P-wave duration and P-wave dispersion predict recurrence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome after successful radiofrequency catheter ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2004 Aug;11(1):21-7. PubMed PMID: 15273450.
- [159] Magnani JW, Williamson MA, Ellinor PT, Monahan KM, Benjamin EJ. P wave indices: current status and future directions in epidemiology, clinical, and research applications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009 Feb;2(1):72-9. doi: 10.1161/CIRCEP.108.806828. PubMed PMID: 19808445.
- [160] Sebestyén V, Szabó Z. The role of electrocardiographic markers in the prevention of atrial and ventricular arrhythmias. In: Umashankar Lakshmandos (Editor): *Echocardiography In Heart Failure And Cardiac Electrophysiology*. InTech, Rijeka, 2016; pp.13-34.
- [161] 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*. 2016;2 (9),1-2.
- [162] Yoshizawa T, Niwano S, Niwano H, Igarashi T, Fujiishi T, Ishizue N, Oikawa J, Satoh A, Kurokawa S, Hatakeyama Y, Fukaya H, Ako J. Prediction of new onset atrial fibrillation through P wave analysis in 12 lead ECG. *Int Heart J*. 2014;55(5):422-7. Epub 2014 Aug 5. PubMed PMID: 25098176.
- [163] Macfarlane PW, Lawrie TD. The normal electrocardiogram and vectorcardiogram in comprehensive electrocardiology. New York: Pergamon Press. 1989; pp. 407 – 457.

- [164] Dilaveris PE, Gialafos EJ, Andrikopoulos GK, Richter DJ, Papanikolaou V, Poralis K, Gialafos JE. Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000 Mar;23(3):352-8. PubMed PMID: 10750136.
- [165] Turhan H, Yetkin E, Atak R, Altinok T, Senen K, Ileri M, Sasmaz H, Cehreli S, Kutuk E. Increased P wave duration and P wave dispersion in patients with aortic stenosis. *Ann Non-invas Electrocardiol* 2003 Jan;8(1):18-21. PubMed PMID: 12848809
- [166] Turhan H, Yetkin E, Sahin O, Yasar AS, Senen K, Atak R, Sasmaz H, Cehreli S. Comparison of P-wave duration and dispersion in patients aged > or = 65 years with those aged < 45 years. *J Electrocardiol* 2003 Oct;36(4):321-6. PubMed PMID: 14661168.
- [167] Ozmen F, Atalar E, Aytemir K, Ozer N, Açil T, Ovünç K, Aksöyek S, Kes S. Effect of balloon-induced acute ischemia on P wave dispersion during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Europace* 2001 Oct;3(4):299-303. PubMed PMID: 11678388.
- [168] Kose S., Aytemir K., Sade E., Can I., Ozer N., Amasyali B., Aksoyek S., Ovunc K., Ozmen F., Atalar E., Isik E., Kes S., Demirtas E., Oto A.: Detection of patients with hypertrophic cardiomyopathy at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P-wave dispersion. *Clin Cardiol* 26: 431 - 434, 2003. PubMed PMID: 14524601.
- [169] Senen K, Turhan H, Riza Erbay A, Basar N, Saatci Yasar A, Sahin O, Yetkin E. P-wave duration and P-wave dispersion in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Eur J Heart Fail*. 2004 Aug;6(5):567-9. PubMed PMID: 15302004.
- [170] Perzanowski C, Ho AT, Jacobson AK. Increased P-wave dispersion predicts recurrent atrial fibrillation after cardioversion. *J Electrocardiol*. 2005 Jan;38(1):43-6. PubMed PMID: 15660346.
- [171] Altunkeser BB, Ozdemir K, Gök H, Temizhan A, Tokaç M, Karabağ T. Can P wave parameters obtained from 12-lead surface electrocardiogram be a

- predictor for atrial fibrillation in patients who have structural heart disease? *Angiology*. 2003 Jul-Aug;54(4):475-9. PubMed PMID: 12934768.
- [172] Dogan A, Acar G, Gedikli O, Ozaydin M, Nazli C, Altinbas A, Ergene O. A comparison of P-wave duration and dispersion in patients with short-term and long-term atrial fibrillation. *J Electrocardiol*. 2003 Jul;36(3):251-5. PubMed PMID: 12942488.
- [173] Tükek T, Akkaya V, Demirel S, Sözen AB, Kudat H, Atilgan D, Ozcan M, Güven O, Korkut F. Effect of Valsalva maneuver on surface electrocardiographic P wave dispersion in paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2000 Apr 1;85(7):896-9, A10. PubMed PMID: 10758937.
- [174] Yiğit Z, Akdur H, Ersanli M, Okçün B, Güven O. The effect of exercise to P wave dispersion and its evaluation as a predictor of atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2003 Oct;8(4):308-12. PubMed PMID: 14516287.
- [175] Chandy J, Nakai T, Lee RJ, Bellows WH, Dzankic S, Leung JM. Increases in P-wave dispersion predict postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg*. 2004 Feb;98(2):303-10. PubMed PMID: 14742359.
- [176] Baykan M, Celik S, Erdöl C, Durmuş I, Orem C, Küçükosmanoğlu M, Yılmaz R. Effects of P-wave dispersion on atrial fibrillation in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2003 Apr;8(2):101-6. PubMed PMID: 12848789.
- [177] Yılmaz R, Demirbag R, Durmus I, Kasap H, Baykan M, Kucukosmanoglu M, Celik S, Erdol C. Association of stage of left ventricular diastolic dysfunction with P wave dispersion and occurrence of atrial fibrillation after first acute anterior myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2004 Oct;9(4):330-8. PubMed PMID: 15485510.
- [178] Akdemir R, Ozhan H, Gunduz H, Tamer A, Yazici M, Erbilen E, Albayrak S, Bulur S, Uyan C. Effect of reperfusion on P-wave duration and P-wave dispersion in acute myocardial infarction: primary angioplasty versus

- thrombolytic therapy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005 Jan;10(1):35-40. PubMed PMID: 15649235.
- [179] Ho TF, Chia EL, Yip WC, Chan KY. Analysis of P wave and P wave dispersion in children with secundum atrial septal defect. *Ann Noninvas Electrocardiol.* 2001 Oct;6(4):305-9. PubMed PMID: 11686911.
- [180] Guray U, Guray Y, Yılmaz MB, Mecit B, Sasmaz H, Korknaz S, Kutuk E. Evaluation of P wave duration and P wave dispersion in adult patients with secundum atrial septal defect during normal sinus rhythm. *Int Journal Cardiol.* 2003 Sep;91(1):75-9. PubMed PMID: 12957732.
- [181] Hallioglu O, Aytemir K, Celiker A. The significance of P wave duration and P wave dispersion for risk assessment of atrial tachyarrhythmias in patients with corrected tetralogy of Fallot. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2004 Oct;9(4):339-44. PubMed PMID: 15485511.
- [182] Wong T, Davlouros PA, Li W, Millington-Sanders C, Francis DP, Gatzoulis MA. Mechano-electrical interaction late after Fontan operation: relation between P-wave duration and dispersion, right atrial size, and atrial arrhythmias. *Circulation.* 2004 May 18;109(19):2319-25. Epub 2004 May 10. PubMed PMID: 15136502.
- [183] Cetinarslan B, Akkoyun M, Cantürk Z, Tarkun I, Kahranman G, Komsuoglu B. Duration of the P wave and P wave dispersion in subclinical hyperthyroidism. *Endocr Pract.* 2003 May-Jun;9(3):200-3. PubMed PMID: 12917061.
- [184] Aras D, Maden O, Ozdemir O, Aras S, Topaloglu S, Yetkin E, Demir AD, Soylu MO, Erdogan MF, Kisacik HL, Korkmaz S. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal atrial fibrillation in hyperthyroidism. *Int J Cardiol.* 2005 Mar 10;99(1):59-64. PubMed PMID: 15721500.
- [185] Soylu M, Demir AD, Ozdemir O, Soylu O, Topaloğlu S, Korkmaz S, Saşmaz A. Increased P wave dispersion after the radiofrequency catheter ablation in overt pre-excitation patients: the role of atrial vulnerability. *Int J Cardiol.* 2004 Jun;95(2-3):167-70. PubMed PMID: 15193815.

- [186] Sanders P, Morton JB, Kistler PM, Spence SJ, Davidson NC, Hussin A, Vohra JK, Sparks PB, Kalman JM. Electrophysiological and electroanatomic characterization of the atria in sinus node disease. *Circulation*. 2004 Mar 30;109(12):1514-22. Epub 2004 Mar 8. PubMed PMID: 15007004.
- [187] Szili-Torok T, Bruining N, Scholten M, Kimman GJ, Roelandt J, Jordaens L. Effects of septal pacing on P wave characteristics: the value of three-dimensional echocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003 Jan;26(1P2):253-6. PubMed PMID: 12687823.
- [188] Barutcu I, Sezgin AT, Gullu H, Esen AM, Ozdemir R. Effect of paclitaxel administration on P wave duration and dispersion. *Clin Auton Res*. 2004 Feb;14(1):34-8. PubMed PMID: 15045599.
- [189] Ceyhan C, Meydan N, Barutca S, Tekten T, Onbasili AO, Ozturk B, Unal S, Bayrak I. Influence of high dose leucovorin and 5-fluorouracil chemotherapy regimen on P wave duration and dispersion. *J Clin Pharm Ther*. 2004 Jun;29(3):267-71. PubMed PMID: 15153089.
- [190] Kose S, Aytemir K, Can I, Iyisoy A, Kilic A, Amasyali B, Kursaklioglu H, Isik E, Oto A, Demirtas E. Seasonal variation of P-wave dispersion in healthy subjects. *J Electrocardiol*. 2002 Oct;35(4):307-11. PubMed PMID: 12395357.
- [191] Caron MF, Song J, Ammar R, Kluger J, White CM. An evaluation of the change in electrocardiographic P-wave variables after acute caffeine ingestion in normal volunteers. *J Clin Pharm Ther*. 2001 Apr;26(2):145-8. PubMed PMID: 11350538.
- [192] Yilmaz R. Effects of alcohol intake on atrial arrhythmias and P-wave dispersion. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2005 Dec;5(4):294-6. PubMed PMID: 16330395.
- [193] Yavuzkir M, Ozturk A, Dagli N, Koca S, Karaca I, Balin M, İşik A. Effect of ongoing inflammation in rheumatoid arthritis on P-wave dispersion. *J Int Med Res*. 2007 Nov-Dec;35(6):796-802. PubMed PMID: 18034993.

- [194] Guler H, Seyfeli E, Sahin G, Duru M, Akgul F, Saglam H, Yalcin F. P wave dispersion in patients with rheumatoid arthritis: its relation with clinical and echocardiographic parameters. *Rheumatol Int.* 2007 Jul;27(9):813-8. Epub 2007 Mar 13. PubMed PMID: 17431630.
- [195] Dogan SM, Aydin M, Gursurer M, Yildirim N, Tekin N, Altinyazar C, Onuk T, Sayin R. The increase in P-wave dispersion is associated with the duration of disease in patients with Behcet's disease. *Int J Cardiol.* 2008 Mar 14;124(3):407-10. Epub 2007 Apr 3. PubMed PMID: 17408775.
- [196] Dogdu O, Yarlioglues M, Kaya MG, Ardic I, Kilinc Y, Elcik D, Kelesoglu S, Akpek M, Sahin O, Cosgun S, Oguzhan N, Oguzhan A. Assessment of atrial conduction time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Investig Med* 2011 Feb;59(2):281-6. doi: 10.231/JIM.0b013e318207050a. PubMed PMID: 21200335.
- [197] Acar G, Sayarlioglu M, Akcay A, Sokmen A, Sokmen G, Altun B, Nacar AB, Gunduz M, Tuncer C. Assessment of atrial electromechanical coupling characteristics in patients with ankylosing spondylitis. *Echocardiography.* 2009 May;26(5):549-57. doi: 10.1111/j.1540-8175.2008.00838.x. PubMed PMID: 19438697.
- [198] Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The cardiac conduction system in progressive systemic sclerosis. Clinical and pathologic features of 35 patients. *Am J Med.* 1976 Sep;61(3):361-6. PubMed PMID: 961700.
- [199] Can I, Onat AM, Aytemir K, Akdogan A, Ureten K, Kiraz S, Ertenli I, Ozer N, Tokgozoglu L, Oto A. Assessment of atrial conduction in patients with scleroderma by tissue Doppler echocardiography and P wave dispersion. *Cardiology* 2007;108(4):317-21. Epub 2007 Feb 12. PubMed PMID: 17299258.
- [200] Szabó Z, Kakuk G, Fülöp T, Mátyus J, Balla J, Kárpáti I, Juhász A, Kun C, Karányi Z, Lorincz I. Effects of haemodialysis on maximum P wave duration and P wave dispersion. *Nephrol Dial Transplant.* 2002 Sep;17(9):1634-8. PubMed PMID: 12198215.

- [201] Tezcan UK, Amasyali B, Can I, Aytemir K, Köse S, Yavuz I, Kursaklioglu H, Işık E, Demirtaş E, Oto A. Increased P wave dispersion and maximum P wave duration after hemodialysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2004 Jan;9(1):34-8. PubMed PMID: 14731214.
- [202] Unver S, Ozmen N, Aparci M, Atasoyu EM, Evrenkaya TR. The influence of the amount of ultrafiltration in chronic hemodialysis on P wave dispersion. *Ren Fail.* 2007;29(2):207-12. PubMed PMID: 17365937.
- [203] Ozben B, Toprak A, Koc M, Sumerkan M, Tanrikulu AM, Papila-Topal N, Kefeli US, Cincin AA, Baykan O, Fak AS. P wave dispersion increases during hemodialysis sessions. *Nephron Clin Pract.* 2009;112(3):c171-6. PubMed PMID: 19390218.
- [204] Eckart RE, Shry EA, Burke AP, McNear JA, Appel DA, Castillo-Rojas LM, Avedissian L, Pearse LA, Potter RN, Tremaine L, Gentlesk PJ, Huffer L, Reich SS, Stevenson WG; Department of Defense Cardiovascular Death Registry Group. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Sep 13;58(12):1254-61. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.049. PubMed PMID: 21903060.
- [205] Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2015 Nov 1;36(41):2793-2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316. Epub 2015 Aug 29. PubMed PMID: 26320108.
- [206] Józán P. Fordulat a halandóságban és az életkilátásokban, epidemiológiai korszakváltás Magyarországon? 2003;144, 451–460.

- [207] Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: Mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J.* 1989;117:151–159. PubMed PMID: 2911968
- [208] Abe S, Yoshizawa M, Nakanishi N, Yazawa T, Yokota K, Honda M, Sloman G. Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. *Am. Heart J.* 1996 Jun;131(6):1137-44. PubMed PMID: 8644592.
- [209] Simkó J, Szabó Z, Barta K, Ujvárosy D, Nánási P, Lőrincz I. A hirtelen szívhalál molekuláris és genetikai háttere. *Orv Hetil.* 2012; Dec 16;153(50):1967-83.
- [210] Sarkozy A, Brugada P. Sudden cardiac death: what is inside our genes? *Can. J. Cardiol.* 2005 Oct;21(12):1099-110. Review. PubMed PMID: 16234896.
- [211] 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.* 2018 Dec 7;18(1):227. doi: 10.1186/s12872-018-0962-6. PubMed PMID: 30526491.
- [212] Margey, R., Roy, A., Tobin, S., et al.: Sudden cardiac death in 14- to 35-year-olds in Ireland from 2005 to 2007: a retrospective registry. *Europace*, 2011, 13, 1411–1418. PubMed PMID: 21798877
- [213] Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Klangos I, Stone PH. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation.* 1987 Jan;75(1):131-8. PubMed PMID: 3791599.
- [214] Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Engl J Med.* 1984 Oct 4;311(14):874-7. PubMed PMID: 6472399.
- [215] Kohl HW 3rd, Powell KE, Gordon NF, Blair SN, Paffenbarger RS Jr. Physical activity, physical fitness, and sudden cardiac death. *Epidemiol Rev.* 1992;14:37-58. PubMed PMID: 1289116.

- [216] FYE WB. Ventricular fibrillation and defibrillation: historical perspectives with emphasis on the contributions of John MacWilliam, Carl Wiggers, and William Kouwenhoven. *Circulation*. 1985 May;71(5):858-65.
- [217] JANSE MJ. A brief history of sudden cardiac death and its therapy. *Pharmacol Therap*. 2003 Oct;100(1):89-99. PubMed PMID: 14550507.
- [218] Csanády M, Sepp R. A hosszú QT-szindróma a betegágytól a molekuláris genetikai laboratóriumig. Az első magyar eset genetikai analízisének története röviden. *Orv Hetil* 2005; 146: 2011-2016.
- [219] Sepp R. A szív ioncsatornáinak molekuláris biológiája. In: *Klinikai szív- elektrofiziológia és aritmológia* (szerk.: Fazekas T, Merkely B, Papp Gy, Tenczer J), Akadémiai Kiadó, Budapest, 2009; pp. 47-75.
- [220] Bányász T, Szentandrassy N, Magyar J, Szabó Z, Nánási PP, Chen-Izu Y, Izu LT. An emerging antiarrhythmic target: late sodium current. *Curr Pharm Des*. 2015;21(8):1073-90. Review. PubMed PMID: 25354179.
- [221] Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, Sicouri S, Weissenburger J, Nesterenko VV, Burashnikov A, Di Diego J, Saffitz J, Thomas GP. The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999 Aug;10(8):1124-52. PubMed PMID: 10466495.
- [222] Sicouri S, Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. The M cell. *Circ Res*. 1991 Jun;68(6):1729-41. PubMed PMID: 2036721.
- [223] Fedida D, Wible B, Wang Z, Fermini B, Faust F, Nattel S, Brown AM. Identity of a novel delayed rectifier current from human heart which a cloned K⁺ channel. *Circ Res*. 1993 Jul;73(1):210-6. PubMed PMID: 8508531
- [224] Katz AM. Cardiac ion channels. *N Engl J Med*. 1993 Apr 29;328(17):1244-51. PubMed PMID: 7681934.

- [225] Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol* 1993 Aug 26;72(6):23B-25B. PubMed PMID: 8256751.
- [226] Nagy N, Kormos A, Kohajda Z, Szebeni Á, Szepesi J, Pollesello P, Levijoki J, Acsai K, Virág L, Nánási PP, Papp JG, Varró A, Tóth A. Selective Na⁽⁺⁾/Ca⁽²⁺⁾ exchanger inhibition prevents Ca⁽²⁺⁾ overload-induced triggered arrhythmias. *Br J Pharmacol*. 2014 Dec;171(24):5665-81. doi: 10.1111/bph.12867. PubMed PMID: 25073832.
- [227] Surawicz B. Electrophysiologic substrate of torsade de pointes: dispersion of repolarization or early afterdepolarizations? *J Am Coll Cardiol*. 1989 Jul;14(1):172-84. PubMed PMID: 2661626.
- [228] Varró A, Lathrop DA, Papp JG. Role of the delayed rectifier component I(Ks) in cardiac repolarization. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001 Oct;12(10):1204-6. PubMed PMID: 11699536.
- [229] Volders PG, Kulcsár A, Vos MA, Sipido KR, Wellens HJ, Lazzara R, Szabó B. Similarities between early and delayed afterdepolarizations induced by isoproterenol in canine ventricular myocytes. *Cardiovasc Res*. 1997 May;34(2):348-59. PubMed PMID: 9205549.
- [230] Varró András: Antiaritmiás szerek. In: Gyirek Klára, Füst Zsuzsanna (szerk.): *A farmakológia alapjai*. Medicina Könyvkiadó Zrt, 2011.
- [231] Butrous GS, Schwartz PS (editors). *Clinical aspects of ventricular repolarization*. Farrand Press, London, 1989; pp. 1-473.
- [232] Makai A, Rudas L, Fazekas T, Liskai G. Intravénás amiodaron által előidézett torsades de pointes kamrai tachycardia. *Orv Hetil*. 2003 Feb 2;144(5):241-7. PubMed PMID: 12647553.
- [233] Kannankeril PJ, Norris J Carter S, Roden DM. Factors affecting the degree of QT prolongation with drug challenge in a large cohort of normal volunteers. *Heart Rhythm*. 2011 Oct;8(10):1530-4. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.03.042. Epub 2011 Mar 21. PubMed PMID: 21420510.

- [234] Yang PC, Clancy CE. Effects of sex hormones on cardiac repolarization. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010 Aug;56(2):123-9. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181d6f7dd. PubMed PMID: 20164789.
- [235] Bazett HC. An analysis of the time-relation of electrocardiograms. *Heart.* 1918/1920; 7 (4): 353-370 (issued August 27, 1920).
- [236] Hill JA, Friedman PL. Measurement of QT interval and QT dispersion. *Lancet.* 1997 Mar 29;349(9056):894-5. PubMed PMID: 9093246.
- [237] Beyerbach DM, Kovacs RJ, Dmitrienko AA, Rebhun DM, Zipes DP. Heart-rate corrected QT interval in men increases during winter months. *Heart Rhythm.* 2007 Mar;4(3):277-81. Epub 2006 Nov 17. PubMed PMID: 17341387.
- [238] Fazekas T, Liskai G. Antiarrhythmiás és nem-szívérrendszeri gyógyszerek, valamint beültethető cardioverter-defibrillátorok által előidézett klinikai proarrhythmiák. *Orv Hetil.* 2002; 143: 61-69.
- [239] Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, Aliot EM, Clark M, Lazzara R. The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis.* 1988 Sep-Oct;31(2):115-72. PubMed PMID: 3047813.
- [240] Glancy JM, Weston PJ, Bhullar HK, Garratt CJ, Woods KL, de Bono DP. Reproducibility and automatic measurement of QT dispersion. *Eur Heart J.* 1996 Jul;17(7):1035-9. PubMed PMID: 8809521.
- [241] Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q–T interval and sudden death. *Am Heart J.* 1957 Jul;54(1):59-68. PubMed PMID: 13435203.
- [242] Wágner G, Tarján J, Solti F, Rényi-Vámos F. Romano-Ward szindróma (örökletes QT meghosszabbodás veleszületett sükettség nélkül). *Cardiol Hung.* 1979;8: 123-130.

- [243] Tomcsányi J, Merkely B, Solti F, Tenczer J. Intermittáló Romano–Ward-szindróma. *Orv Hetil.* 1996;137: 577-580.
- [244] Hondeghem LM. Thorough QT/QTc not so thorough: removes torsadogenic predictors from the T-wave, incriminates safe drugs, and misses profibrillatory drugs. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006 Mar;17(3):337-40. PubMed PMID: 16643415.
- [245] Farkas AS, Rudas L, Makra P, Csík N, Leprán I, Forster T, Csanády M, Papp JG, Varró A, Farkas A. Biomarkers and endogenous determinants of dofetilide-induced torsades de pointes in $\alpha(1)$ -adrenoceptor-stimulated, anaesthetized rabbits. *Br J Pharmacol.* 2010 Dec;161(7):1477-95. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00965.x. PubMed PMID: 20659107.
- [246] Lengyel Cs, Fazekas T. A szerzett hosszú-QT-szindróma és a torsades de pointes kamrai tachycardia. In: *Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia* (szerk Fazekas T, Merkely B, Papp Gy, Tenczer J), Akadémiai Kiadó, Budapest, 2009; 21. fejezet, 673-724.
- [247] Fazekas T. Az antiaritmiás gyógyszerek proaritmiás hatása. *Magy Belorv Arch.* 1990; 43: 251-257.
- [248] Lőrincz I., Kun Cs, Szabó Z. QT dispersion - clinical significance - past, present, future. *Acta Physiol. Hung.* 2002; 89-138.
- [249] Lőrincz, I., Gál, I., Szabó, Z., Karányi, Z.: Effects of amiodarone, propafenone and sotalol on QT dispersion. World Scientific, Singapore; River Edge, NJ, 1999.
- [250] Lőrincz I, Mátyus J, Zilahi Z, Kun C, Karányi Z, Kakuk G. QT dispersion in patients with end-stage renal failure and during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1999 Jun;10(6):1297-302. PubMed PMID: 10361868.
- [251] Tenczer J, Littmann L, Rohla M. Chinidin syncope. *Cardiol Hung.* 1984; 13: 65-66.

- [252] De Vecchis R, Ariano C, Di Biase G, Noutsias M. Malignant Ventricular Arrhythmias Resulting From Drug-Induced QTc Prolongation: A Retrospective Study. *J Clin Med Res.* 2018 Jul;10(7):593-600. doi: 10.14740/jocmr3470w. Epub 2018. PubMed PMID: 29904445.
- [253] Deres P, Halmosi R, Toth A, Kovacs K, Palfi A, Habon T, Czopf L, Kalai T, Hideg K, Sumegi B, Toth K. Prevention of doxorubicin-induced acute cardiotoxicity by an experimental antioxidant compound. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005 Jan;45(1):36-43. PubMed PMID: 15613977.
- [254] Etchegoyen CV, Keller GA, Mrad S, Cheng S, Di Girolamo G. Drug-induced QT Interval Prolongation in the Intensive Care Unit. *Curr Clin Pharmacol.* 2017;12(4):210-222. doi: 10.2174/1574884713666180223123947. PubMed PMID: 29473523.
- [255] Sohal PM, Goel A, Gupta D, Aslam N, Sandhu J, Sandhu JS, John EE, Sharma D. Effect of Hemodialysis on Corrected QT Interval and QTc Dispersion. *Indian J Nephrol.* 2018 Sep-Oct;28(5):335-338. doi: 10.4103/ijn.IJN_15_18. PubMed PMID: 30270992.
- [256] Danese A, Cappellari M, Pancheri E, Mugnai G, Micheletti N, Tomelleri G, Carletti M, Turri G, Marafioti V, Monaco S, Bonetti B, Bovi P.: The dispersion of myocardial repolarization in ischemic stroke and intracranial hemorrhage. *J Electrocardiol.* 2018 Jul - Aug;51(4):691-695. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2018.05.007. Epub 2018 May 17. PubMed PMID: 29997015.
- [257] Frommeyer G, Fischer C, Ellermann C, Dechering DG, Kochhäuser S, Lange PS, Wasmer K, Fehr M, Eckardt L. Additive Proarrhythmic Effect of Combined Treatment with QT-Prolonging Agents. *Cardiovasc Toxicol.* 2018 Feb;18(1):84-90. doi: 10.1007/s12012-017-9416-0. PubMed PMID: 28612303.
- [258] Páll A, Czifra A, Vitális Z, Papp M, Paragh G, Szabó Z. Pathophysiological and clinical approach to cirrhotic cardiomyopathy. *J Gastrointest Liver Dis.*

- 2014 Sep;23(3):301-10. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.233.apac. PubMed PMID: 25267959.
- [259] DUPLER DA: Ventricular arrhythmias and Stokes–Adams syndrome: report of a case. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.7.4.585> Circulation. 1953;7:585–590
- [260] Vrtovec B, Radovancevic R, Thomas CD, Yazdabakhsh AP, Smart FW, Radovancevic B. Prognostic value of the QTc interval after cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 2006 Jan;25(1):29-35. PubMed PMID: 16399527.
- [261] Mirvis DM. Spatial variation of QT intervals in normal persons and patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 1985 Mar;5(3):625-31. PubMed PMID: 3973259.
- [262] Lőrincz I, Kun C, Szabó Z, Karányi Z, Wórum F. A QT-diszperzió csökkenése akut szívizominfarctusban korai thrombolysis után. Magyar Belorv. Arch. 1999;52 (3), 267-272.
- [263] Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. Br Heart J. 1990 Jun;63(6):342-4. PubMed PMID: 2375895.
- [264] Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. Lancet. 1994 Feb 5;343(8893):327-9. PubMed PMID: 7905146.
- [265] Darbar D, Luck J, Davidson N, Pringle T, Main G, McNeill G, Struthers AD. Sensitivity and specificity of QTc dispersion for identification of risk of cardiac death in patients with peripheral vascular disease. BMJ 1996 Apr 6;312(7035):874-8; discussion 878-9. PubMed PMID: 8611874.
- [266] Naas AA, Davidson NC, Thompson C, Cummings F, Ogston SA, Jung RT, Newton RW, Struthers AD. QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes: cohort study. BMJ 1998 Mar 7;316(7133):745-6. PubMed PMID: 9529410.

- [267] Barta K, Szabó Z, Kun C, Munkácsy C, Bene O, Magyar MT, Csiba L, Lőrincz I. The effect of sleep apnea on QT interval, QT dispersion, and arrhythmias. *Clin. Cardiol.* 2010 Jun;33(6):E35-9. doi: 10.1002/clc.20619. PubMed PMID: 20552591.
- [268] Barta K, Szabó Z, Kun C, Munkácsy C, Magyar M, Bene O, Csiba L, Lőrincz I. Szívritmuszavarok obstruktív alvási apnoében. *Orv Hetil.* 2008;149(13), 579-587.
- [269] Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J. Electrocardiol.* 2008 Nov-Dec;41(6):575-80. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2008.07.030. PubMed PMID: 18954608.
- [270] Haarmark C, Hansen PR, Vedel-Larsen E, Pedersen SH, Graff C, Andersen MP, Toft E, Wang F, Struijk JJ, Kanters JK. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Electrocardiol.* 2009 Nov-Dec;42(6):555-60. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2009.06.009. Epub 2009 Jul 29. PubMed PMID: 19643432.
- [271] Kilicaslan F, Tokatli A, Ozdag F, Uzun M, Uz O, Isilak Z, Yiginer O, Yalcin M, Guney MS, Cebeci BS. Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio are prolonged in patients with moderate and severe obstructive sleep apnea. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2012 Aug;35(8):966-72. doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03439.x. Epub 2012 Jun 5. PubMed PMID: 22671991.
- [272] Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, Nagata M, Hayashi K, Itoh H, Iwaki T, Oe K, Konno T, Mabuchi H. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clin. Cardiol.* 2002 Jul;25(7):335-9. PubMed PMID: 12109867.
- [273] Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, Yan GX. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J. Electrocardiol.* 2008 Nov-Dec;41(6):567-74. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2008.07.016. Epub 2008 Sep 14. PubMed PMID: 18790499.

- [274] Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, Terai H, Uchiyama K, Oe K, Mabuchi T, Konno T, Kaneda T, Mabuchi H. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clin. Sci (Lond)*. 2003 Dec;105(6):671-6. PubMed PMID: 12857349.
- [275] Tural Onur S, Emet S, Sokucu SN, Onur I. T wave peak-to-end interval in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Jul 13;13:2157-2162. doi: 10.2147/COPD.S132538. eCollection 2018. PubMed PMID: 30034231.
- [276] Küçük M, Karadeniz C, Ozdemir R, Meşe T. Prolonged T-wave peak-end interval in Down syndrome patients with congenitally normal hearts. *Pediatr Int*. 2018 Jun;60(6):513-516. doi: 10.1111/ped.13567. PubMed PMID: 29575354.
- [277] Dinshaw L, Münch J, Dickow J, Lezius S, Willems S, Hoffmann BA, Patten M. The T-peak-to-T-end interval: a novel ECG marker for ventricular arrhythmia and appropriate ICD therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol*. 2018 Feb;107(2):130-137. doi: 10.1007/s00392-017-1164-4. Epub 2017 Sep 30. PubMed PMID: 28965260.
- [278] Salgado AA, Barbosa PRB, Ferreira AG, Reis CASS, Terra C. Prognostic Value of a New Marker of Ventricular Repolarization in Cirrhotic Patients. *Arq Bras Cardiol*. 2016 Dec;107(6):523-531. doi: 10.5935/abc.20160181. PubMed PMID: 28558079.
- [279] Tse G, Gong M, Wong WT, Georgopoulos S, Letsas KP, Vassiliou VS, Chan YS, Yan BP, Wong SH, Wu WKK, Ciobanu A, Li G, Shenthar J, Saguner AM, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Bhardwaj A, Sawant AC, Whittaker P, Xia Y, Yan GX, Liu T. The Tpeak - Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2017 Aug;14(8):1131-1137. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.031. Epub 2017 May 26. PubMed PMID: 28552749.
- [280] Gürdal A, Eroğlu H, Helvacı F, Sümerkan MÇ, Kasalı K, Çetin Ş, Aksan G, Kiliçkesmez K. Evaluation of Tp-e interval, Tp-e/QT ratio and Tp-e/QTc ratio

- in patients with subclinical hypothyroidism. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2017 Mar;8(3):25-32. doi: 10.1177/2042018816684423. Epub 2017 Jan 30. PubMed PMID: 28377800.
- [281] Emektar E, Çorbacioğlu ŞK, Korucu O, Ramadan S, Uzunosmanoğlu H, Kan E, Çevik Y. The evaluation of a new marker of transmural repolarization parameters in ischemic stroke patients; T peak-T end (T p-e), T p-e/QTc. *Acta Neurol Belg.* 2017 Jun;117(2):461-467. doi: 10.1007/s13760-017-0744-4. Epub 2017 Jan 21. PubMed PMID: 28110482.
- [282] Alizade E, Yesin M, Yazicioğlu MV, Karaayvaz EB, Atici A, Arslan Ş, Avci A, Acar G, Tabakci M, Izci S, Pala S. Evaluation of Tp-e Interval, Tp-e/QT Ratio, and Tp-e/QTc Ratio in Patients with Asymptomatic Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2017 Jan;22(1). doi: 10.1111/anec.12362. Epub 2016 Mar 28. PubMed PMID: 27610610.
- [283] Sen Ö, Yilmaz S, Sen F, Balci KG, Akboga MK, Yayla C, Özeke Ö. T-peak to T-end Interval Predicts Appropriate Shocks in Patients with Heart Failure Undergoing Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation for Primary Prophylaxis. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016 Jun 6. doi: 10.1111/anec.12383. PubMed PMID: 27265779.
- [284] Wang X, Zhang L, Gao C, Wu S, Zhu J. ST-segment elevation and the Tpeak-Tend/QT ratio predict the occurrence of malignant arrhythmia events in patients with vasospastic angina. *J Electrocardiol.* 2019 Jan 3;53:52-56. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2019.01.001. PubMed PMID: 30616002.
- [285] Tse G, Gong M, Li CKH, Leung KSK, Georgopoulos S, Bazoukis G, Letsas KP, Sawant AC, Mugnai G, Wong MCS, Yan GX, Brugada P, Chierchia GB, de Asmundis C, Baranchuk A, Liu T; International Health Informatics Study (IHIS) Network. Tpeak-Tend, Tpeak-Tend/QT ratio and Tpeak-Tend dispersion for risk stratification in Brugada Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm.* 2018 Sep 10;34(6):587-597. doi: 10.1002/joa3.12118. eCollection 2018 Dec. PubMed PMID: 30555602.

- [286] Ciobanu A, Tse G, Liu T, Deaconu MV, Gheorghe GS, Ilieşiu AM, Nanea IT. Electrocardiographic measures of repolarization dispersion and their relationships with echocardiographic indices of ventricular remodeling and premature ventricular beats in hypertension. *J Geriatr Cardiol*. 2017 Dec;14(12):717-724. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.12.001. PubMed PMID: 29581710.
- [287] Arısoy A, Karaman K, Karayakalı M, Demirelli S, Seçkin HY, Çelik A, Ceyhan K. Evaluation of ventricular repolarization features with novel electrocardiographic parameters (Tp-e, Tp-e/QT) in patients with psoriasis. *Anatol J Cardiol*. 2017 Dec;18(6):397-401. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7901. PubMed PMID: 29256874.
- [288] Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002 Mar 21;346(12):877-83. Epub 2002 Mar 19. PubMed PMID: 11907286.
- [289] Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH, Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Jan 20;352(3):225-37. PubMed PMID: 15659722.
- [290] Scott PA, Barry J, Roberts PR, Morgan JM. Brain natriuretic peptide for the prediction of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2009 Oct;11(10):958-66. doi: 10.1093/eurjhf/hfp123. PubMed PMID: 19789399.
- [291] Levine YC, Rosenberg MA, Mittleman M, Samuel M, Methachittiphan N, Link M, Josephson ME, Buxton AE. B-type natriuretic peptide is a major predictor of ventricular tachyarrhythmias. *Heart Rhythm*. 2014 Jul;11(7):1109-16. doi:

- 10.1016/j.hrthm.2014.04.024. Epub 2014 May 13. PubMed PMID: 24837348.
- [292] Allesie MA, Bonke FIM, Schopman FJG. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia, II: the role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block as studied with multiple microelectrodes. *Circ Res* 1976 Aug;39(2):168-77. PubMed PMID: 939001.
- [293] Assmann G., Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol*. 1992 Sep 15;70(7):733-7. PubMed PMID: 1519522.
- [294] Paragh Gy, Kovács É, Seres I, Keresztes T, Balogh Z, Szabó J, Teichmann F, Fóris G. Altered signal pathway in granulocytes from patients with hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 1999 Sep;40(9):1728-33. PubMed PMID: 10484621.
- [295] Paragh G, Nagy TJ, Szondy E, Fóris G, Leövey A. Immunomodulating effect of low density lipoprotein on human monocytes. *Clin Exp Immunol*. 1986 Jun;64(3):665-72. PubMed PMID: 3024882.
- [296] Ayyobi AF, McGladdery SH, McNeely MJ, Austin MA, Motulsky AG, Brunzell JD. Small, dense LDL and elevated apolipoprotein B are the common characteristics for the three major lipid phenotypes of familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Jul 1;23(7):1289-94. Epub 2003 May 15. PubMed PMID: 12750118.
- [297] Masana L, Villoria J, Sust M, Ros E, Plana N, Pérez-Jiménez F, Franco M, Oliván JJ, Pintó X, Videla S. Treatment of type IIb familial combined hyperlipidemia with the combination pravastatin-piperazine sultosilate. *Eur J Pharmacol*. 2004 Aug 2;496(1-3):205-12. PubMed PMID: 15288592.
- [298] Chiu HC, Kovacs A, Blanton RM, Han X, Courtois M, Weinheimer CJ, Yamada KA, Brunet S, Xu H, Nerbonne JM, Welch MJ, Fettig NM, Sharp TL, Sambandam N, Olson KM, Ory DS, Schaffer JE. Transgenic expression of fatty acid transport protein 1 in the heart causes lipotoxic cardiomyopathy.

- Circ Res. 2005 Feb 4;96(2):225-33. Epub 2004 Dec 23. PubMed PMID: 15618539.
- [299] Pidlich J., Pfeffel F., Zwiauer K., Schneider B., Schmidinger H.: The effect of weight reduction on the surface electrocardiogram: a prospective trial in obese children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997 Nov;21(11):1018-23. PubMed PMID: 9368825.
- [300] 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.* 2005 Aug;21(10):847-50. PubMed PMID: 16107907.
- [301] Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 1999 Apr 20;99(15):1978-83. PubMed PMID: 10209001.
- [302] Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, Austin MA, Psaty BM, Lemaitre RN, Arbogast P, Raghunathan TE, Cobb LA. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation.* 1998 Jan 20;97(2):155-60. PubMed PMID: 9445167.
- [303] Bezzina CR, Pazoki R, Bardai A, Marsman RF, de Jong JS, Blom MT, Scicluna BP, Jukema JW, Bindraban NR, Lichtner P, Pfeufer A, Bishopric NH, Roden DM, Meitinger T, Chugh SS, Myerburg RJ, Jouven X, Kaab S, Dekker LR, Tan HL, Tanck MW, Wilde AA. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus at 21q21 for ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Nat Genet.* 2010 Aug;42(8):688-691. doi: 10.1038/ng.623. Epub 2010 Jul 11. PubMed PMID: 20622880.
- [304] Arking DE, Juntila MJ, Goyette P, Huertas-Vazquez A, Eijgelsheim M, Blom MT, Newton-Cheh C, Reinier K, Teodorescu C, Uy-Evanado A, Carter-Monroe N, Kaikkonen KS, Kortelainen ML, Boucher G, Lagace C, Moes A, Zhao X, Kolodgie F, Rivadeneira F, Hofman A, Witteman JC, Uitterlinden AG, Marsman RF, Pazoki R, Bardai A, Koster RW, Dehghan A, Hwang SJ, Bhatnagar P, Post W, Hilton G, Prineas RJ, Li M, Kottgen A, Ehret G, Boerwinkle E, Coresh J, Kao WH, Psaty BM, Tomaselli GF, Sotoodehnia N,

- Siscovick DS, Burke GL, Marban E, Spooner PM, Cupples LA, Jui J, Gunson K, Kesaniemi YA, Wilde AA, Tardif JC, O'Donnell CJ, Bezzina CR, Virmani R, Stricker BH, Tan HL, Albert CM, Chakravarti A, Rioux JD, Huikuri HV, Chugh SS. Identification of a sudden cardiac death susceptibility locus at 2q24.2 through genome-wide association in European ancestry individuals. *PLoS Genet.* 2011 Jun;7(6):e1002158. doi: 10.1371/journal.pgen.1002158. Epub 2011 Jun 30. PubMed PMID: 21738491.
- [305] Martín-Hernández H, López-Messa JB, Pérez-Vela JL, Herrero-Ansola P. ILCOR 2010 recommendations. The evidence evaluation process in resuscitation. *Med Intensiva.* 2011 May;35(4):249-55. doi: 10.1016/j.medin.2011.03.003. Epub 2011 Apr 14. PMID: 21496962
- [306] Nagy F, Szabó-Némedi N: Az Európai Resuscitatio Társaság (ERC) és a Magyar Resuscitatio Társaság (MRT) Újraélesztés Ajánlása. 2015.
- [307] Griffith MJ, Garratt CJ, Rowland E, Ward DE, Camm AJ. Effects of intravenous adenosine on verapamil-sensitive "idiopathic" ventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 1994 Apr 15;73(11):759-64. PubMed PMID: 8160612.
- [308] Belardinelli L, Giles WR, Rajamani S, Karagueuzian HS, Shryock JC. Cardiac late Na(+) current: proarrhythmic effects, roles in long QT syndromes, and pathological relationship to CaMKII and oxidative stress. *Heart Rhythm.* 2015 Feb;12(2):440-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.11.009. Epub 2014 Nov 11. PubMed PMID: 25460862.
- [309] Sarganas G, Garbe E, Klimpel A, Hering RC, Bronder E, Haverkamp W. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany. *Europace.* 2014 Jan;16(1):101-8. doi: 10.1093/europace/eut214. Epub 2013 Jul 5. PubMed PMID: 23833046.
- [310] Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1989 Aug 10;321(6):406-12. PubMed PMID: 2473403.

- [311] Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute beta-blocker therapy: results from the American College of Cardiology's NCDR®. *Am Heart J.* 2011 May;161(5):864-70. doi: 10.1016/j.ahj.2011.01.006. Epub 2011 Apr 12. PubMed PMID: 21570515.
- [312] Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzeri D. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure.* *N Engl J Med.* 1995 Jul 13;333(2):77-82. PubMed PMID: 7539890.
- [313] Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2009 May;30(10):1245-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehp100. Epub 2009 Mar 31. Review. PubMed PMID: 19336434.
- [314] Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Raisch DW, Ezekowitz MD, Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2005 May 5;352(18):1861-72. PubMed PMID: 15872201.
- [315] Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database. Syst Rev.* 2015 Mar 28;(3):CD005049. doi: 10.1002/14651858.CD005049.pub4. Review. PubMed PMID: 25820938.
- [316] Kuhlkamp V, Mewis C, Mermi J, Bosch RF, Seipel L. Suppression of sustained ventricular tachyarrhythmias: a comparison of d,l-sotalol with no antiarrhythmic drug treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Jan;33(1):46-52. PubMed PMID: 9935007.
- [317] Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, Pitt B, Pratt CM, Schwartz PJ, Veltri EP. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction.

- The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet*. 1996 Jul 6;348(9019):7-12. PubMed PMID: 8691967.
- [318] Goyal A , Spertus JA, Gosch K, Venkitachalam L, Jones PG, Van den Berghe G, Kosiborod M. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *JAMA*. 2012 Jan 11;307(2):157-64. doi: 10.1001/jama.2011.1967. PubMed PMID: 22235086.
- [319] Coresh J.: Update on the Burden of CKD *J Am Soc Nephrol* 2017 Apr;28(4):1020-1022. doi: 10.1681/ASN.2016121374. Epub 2017 Mar 16. Review. PubMed PMID: 28302756.
- [320] Tonelli M, Karumanchi SA, Thadhani R.: Epidemiology and Mechanisms of Uremia-Related Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2016 Feb 2;133(5):518-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018713. PubMed PMID: 26831434.
- [321] Szeto CC, Wong TY, Chow KM, Leung CB, Li PK. Are peritoneal dialysis patients with and without residual renal function equivalent for survival study? Insight from a retrospective review of the cause of death. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 May;18(5):977-82. PubMed PMID: 12686674.
- [322] Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. The state of chronic kidney disease, ESRD, morbidity and mortality in the first year of dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4 (Suppl 1):S5–11.
- [323] Whitman IR, Feldman HI, Deo R. CKD and sudden cardiac death: epidemiology, mechanisms, and therapeutic approaches. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Dec;4 Suppl 1:S5-11. doi: 10.2215/CJN.05980809. PubMed PMID: 19996006.
- [324] Novo-Veleiro I, Pose-Reino A, Gullón A, Díez-Manglano J, Cepeda JM, Formiga F, Camafort M, Mostaza JM, Suárez C. Acute kidney injury is linked to higher mortality in elderly hospitalized patients with non-valvular atrial fibrillation. *Aging Clin Exp Res*. 2018 Jul 17. doi: 10.1007/s40520-018-1001-2. PubMed PMID: 30019264.

- [325] Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M, Ojo A, Teal VL, Jensvold NG, Robinson NL, Dries DL, Bazzano L, Mohler ER, Wright JT, Feldman HI; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J.* 2010 Jun;159(6):1102-7. doi: 10.1016/j.ahj.2010.03.027. PubMed PMID: 20569726
- [326] Leier C.V., Boudolulas H.: Renal Disorders and Heart Disease. In *Heart Disease, a Textbook of Cardiovascular Medicine, 5th Edition*, edited by Braunwald E., Philadelphia, W. B. Saunders, 1997; pp. 1914-1938.
- [327] Deppisch RM, Beck W, Goehl H, Ritz E. Complement components as uremic toxins and their potential role as mediators of microinflammation. *Kidney Int Suppl.* 2001 Feb;78:S271-7. PubMed PMID: 11169025.
- [328] Morrison G, Michelson EL, Brown S, Morganroth J. Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1980 Jun;17(6):811-9. PubMed PMID: 6447822.
- [329] Kimura K, Tabei K, Asano Y, Hosoda S. Cardiac arrhythmias in hemodialysis patients. A study of incidence and contributory factors. *Nephron.* 1989;53(3):201-7. PubMed PMID: 2797341.
- [330] Kumagai K, Akimitsu S, Kawahira K, Kawanami F, Yamanouchi Y, Hiroki T, Arakawa K. Electrophysiological properties in chronic lone atrial fibrillation. *Circulation.* 1991 Oct;84(4):1662-8. PubMed PMID: 1914105.
- [331] Vázquez E, Sánchez-Perales C, Borrego F, Garcia-Cortés MJ, Lozano C, Guzmán M, Gil JM, Borrego MJ, Pérez V. Influence of atrial fibrillation on the morbido-mortality of patients on haemodialysis. *Am Heart J.* 2000 Dec;140(6):886-90. PubMed PMID: 11099992.
- [332] Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, McAlister F, Garg AX. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Jul;17(7):2034-47. Epub 2006 May 31. Review. PubMed PMID: 16738019.

- [333] Bansal N, Xie D, Sha D, Appel LJ, Deo R, Feldman HI, He J, Jamerson K, Kusek JW, Messe S, Navaneethan SD, Rahman M, Ricardo AC, Soliman EZ, Townsend R, Go AS. Cardiovascular Events after New-Onset Atrial Fibrillation in Adults with CKD: Results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Dec;29(12):2859-2869. doi: 10.1681/ASN.2018050514. Epub 2018 Oct 30. PubMed PMID: 30377231.
- [334] Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA, Dwyer JT, Levey AS, Levin NW, Milford E, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab SJ, Teehan BP, Toto R; Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2002 Dec 19;347(25):2010-9. PubMed PMID: 12490682.
- [335] Parekh RS, Plantinga LC, Kao WH, Meoni LA, Jaar BG, Fink NE, Powe NR, Coresh J, Klag MJ. The association of sudden cardiac death with inflammation and other traditional risk factors. *Kidney Int*. 2008 Nov;74(10):1335-42. doi: 10.1038/ki.2008.449. Epub 2008 Sep 3. PubMed PMID: 18769368.
- [336] Wang AY, Lam CW, Chan IH, Wang M, Lui SF, Sanderson JE. Sudden cardiac death in end-stage renal disease patients: a 5-year prospective analysis. *Hypertension*. 2010 Aug;56(2):210-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.151167. Epub 2010 Jul 6. PubMed PMID: 20606110.
- [337] Pun PH, Leirich RW, Smith SR, Middleton JP. Predictors of survival after cardiac arrest in outpatient hemodialysis clinics. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 May;2(3):491-500. Epub 2007 Feb 14. PubMed PMID: 17699456.
- [338] J Karnik JA, Young BS, Lew NL, Herget M, Dubinsky C, Lazarus JM, Chertow GM. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int*. 2001 Jul;60(1):350-7. PubMed PMID: 11422771.

- [339] Lai M, Hung K, Huang J, Tsai T. Clinical findings and outcomes of intra-hemodialysis cardiopulmonary resuscitation. *Am J Nephrol*. 1999;19(4):468-73. PubMed PMID: 10460936.
- [340] Moss AH, Holley JL, Upton MB. Outcomes of cardiopulmonary resuscitation in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1992 Dec;3(6):1238-43. PubMed PMID: 1477319.
- [341] Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, Krumme B, Böhler J. Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Aug;18(8):1616-22. PubMed PMID: 12897103.
- [342] I. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Hall WJ, Greenberg H, Case RB; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II Investigators. Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 2006 Aug 15;98(4):485-90. Epub 2006 Jun 19. PubMed PMID: 16893702.
- [343] Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, Feldman AM, Galle E, Ecklund F. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation*. 2006 Dec 19;114(25):2766-72. Epub 2006 Dec 11. PubMed PMID: 17159063.
- [344] Deo R, Lin F, Vittinghoff E, Tseng ZH, Hulley SB, Shlipak MG. Kidney dysfunction and sudden cardiac death among women with coronary heart disease. *Hypertension*. 2008 Jun;51(6):1578-82. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.103804. Epub 2008 Apr 7. PubMed PMID: 18391103.
- [345] Pun PH, Smarz TR, Honeycutt EF, Shaw LK, Al-Khatib SM, Middleton JP. Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden cardiac death among patients with coronary artery disease. *Kidney Int*. 2009

- Sep;76(6):652-8. doi: 10.1038/ki.2009.219. Epub 2009 Jun 17. PubMed PMID: 19536082.
- [346] Rosenstock L, Olsen J. Firefighting and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007 Mar 22;356(12):1261-3. PubMed PMID: 17377165.
- [347] Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial*. 2008 Jul-Aug;21(4):300-7. doi: 10.1111/j.1525-139X.2008.00455.x. Epub 2008 Jul 8. Review. PubMed PMID: 18627568.
- [348] Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Jul;10(7):1606-15. Review. PubMed PMID: 10405218.
- [349] Takeda K, Harada A, Okuda S, Fujimi S, Oh Y, Hattori F, Motomura K, Hirakata H, Fujishima M. Sudden death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1997 May;12(5):952-5. PubMed PMID: 9175048.
- [350] Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, Reeves-Daniel A, Satko SG, Russell G. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006 Jun;69(12):2268-73. Epub 2006 May 3. PubMed PMID: 16672908.
- [351] Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG. Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1999 Apr;55(4):1553-9. PubMed PMID: 10201022.
- [352] Kimmel PL, Miller G, Mendelson WB. Sleep apnea syndrome in chronic renal disease. *Am J Med*. 1989 Mar;86(3):308-14. PubMed PMID: 2919612.
- [353] Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Granger CB, Hammill SC, Hlatky MA, Joglar JA, Kay GN, Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2018

Oct;15(10):e190-e252. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.10.035. Epub 2017 Oct 30.
PubMed PMID: 29097320.

- [354] Vanholder R, Meert N, Schepers E, Glorieux G. From uremic toxin retention to removal by convection: do we know enough? *Contrib Nephrol.* 2008;161:125-31. doi: 10.1159/000130657. PubMed PMID: 18451668.
- [355] Canaud B, Bosc JY, Leray-Moragues H, Stec F, Argiles A, Leblanc M, Mion C. On-line haemodiafiltration. Safety and efficacy in long-term clinical practice. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15 Suppl 1:60-7. PubMed PMID: 10737169.
- [356] Altieri P, Sorba G, Bolasco P, Ledebro I, Ganadu M, Ferrara R, Menneas A, Asproni E, Casu D, Passaghe M, Sau G, Cadinu F; Sardinian Study Group on Hemofiltration On-line. Comparison between hemofiltration and hemodiafiltration in a long-term prospective cross-over study. *J Nephrol.* 2004 May-Jun;17(3):414-22. PubMed PMID: 15365963.
- [357] Santoro A, Mancini E, Canova C, Mambelli E. Thermal balance in convective therapies. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Aug;18 Suppl 7:vii41-5; discussion vii57. PubMed PMID: 12953029.
- [358] McCullough PA, Steigerwalt S, Tolia K, Chen SC, Li S, Norris KC, Whaley-Connell A; KEEP Investigators. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: data from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Curr Diab Rep.* 2011 Feb;11(1):47-55. doi: 10.1007/s11892-010-0162-y. PubMed PMID: 21076895.
- [359] Arora N, Dellsperger KC. Heart failure and dialysis: new thoughts and trends. *Adv Perit Dial.* 2007;23:72-6. PubMed PMID: 17886607.
- [360] Douchet MP, Couppie P, Chantrel F, Kuntz C, Hannedouche T. Diastolic dysfunction in chronic renal failure patients under hemodialysis. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 1996 Dec;45(10):589-92. PubMed PMID: 9033698.
- [361] Locatelli F, Manzoni C, Di Filippo S. The importance of convective transport. *Kidney Int Suppl.* 2002 May;(80):115-20. PubMed PMID: 11982825.

- [362] Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. *The Registro Lombardo Dialisi E Trapianto. Kidney Int.* 1999 Jan;55(1):286-93. PubMed PMID: 9893138.
- [363] Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, Hur E, Demirci MS, Demirci C, Duman S, Basci A, Adam SM, Isik IO, Zengin M, Suleymanlar G, Yilmaz ME, Ozkahya M; Turkish Online Haemodiafiltration Study. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Jan;28(1):192-202. doi: 10.1093/ndt/gfs407. Epub 2012 Dec 9. PubMed PMID: 23229932.
- [364] Ohtake T, Oka M, Ishioka K, Honda K, Mochida Y, Maesato K, Moriya H, Hidaka S, Kobayashi S. Cardiovascular protective effects of on-line hemodiafiltration: comparison with conventional hemodialysis. *Ther Apher Dial.* 2012 Apr;16(2):181-8. doi: 10.1111/j.1744-9987.2011.01042.x. Epub 2012 Feb 2. PubMed PMID: 22458399.
- [365] Nubé MJ, Peters SAE, Blankestijn PJ, Canaud B, Davenport A, Grooteman MPC, Asci G, Locatelli F, Maduell F, Morena M, Ok E, Torres F, Bots ML; HDF Pooling Project investigators. Mortality reduction by post-dilution online-haemodiafiltration: a cause-specific analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Mar 1;32(3):548-555. doi: 10.1093/ndt/gfw381. PubMed PMID: 28025382.
- [366] Canaud B, Chénine L, Leray-Moraguès H, Patrier L, Rodriguez A, Gontier-Picard A, Moréna M. Online hemodiafiltration: Practical aspects, safety and efficacy. *Nephrol Ther.* 2017 May;13(3):189-201. doi: 10.1016/j.nephro.2017.02.007. Epub 2017 May 5. PubMed PMID: 28483384.
- [367] Canaud B, Bowry SK. Emerging clinical evidence on online hemodiafiltration: does volume of ultrafiltration matter? *Blood Purif.* 2013;35(1-3):55-62. doi: 10.1159/000345175. Epub 2013 Jan 22. PubMed PMID: 23343547.

- [368] Blankestijn PJ, Ledebro I, Canaud B. Hemodiafiltration: clinical evidence and remaining questions. *Kidney Int.* 2010 Apr;77(7):581-7. doi: 10.1038/ki.2009.541. Epub 2010 Feb 3. PubMed PMID: 20130529.
- [369] Lornoy W, Beaus I, Billioux JM, Sierens L, van Malderen P. Remarkable removal of beta-2-microglobulin by on-line hemodiafiltration. *Am J Nephrol.* 1998;18(2):105-8. PubMed PMID: 9569951.
- [370] Chanchaoenthana W, Tiranathanagul K, Srisawat N, Susantitaphong P, Leelahavanichkul A, Praditpornsilpa K, Tungsanga K, Eiam-Ong S.: Enhanced vascular endothelial growth factor and inflammatory cytokine removal with online hemodiafiltration over high-flux hemodialysis in sepsis-related acute kidney injury patients. *Ther Apher Dial.* 2013 Oct;17(5):557-63. doi: 10.1111/1744-9987.12016. Epub 2013 Feb 17. PubMed PMID: 24107284.
- [371] Locatelli F, Carfagna F, Del Vecchio L, La Milia V. Haemodialysis or haemodiafiltration: that is the question. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Nov 1;33(11):1896-1904. doi: 10.1093/ndt/gfy035. PubMed PMID: 29688552.
- [372] Imamović G, Hrvačević R, Kapun S, Marcelli D, Bayh I, Grassmann A, Scatizzi L, Maslovarić J, Canaud B. Survival of incident patients on high-volume online hemodiafiltration compared to low-volume online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis. *Int Urol Nephrol.* 2014 Jun;46(6):1191-200. doi: 10.1007/s11255-013-0526-8. Epub 2013 Sep 21. PubMed PMID: 24057682.
- [373] Nubé MJ. Why is high volume online post-dilution hemodiafiltration associated with improved survival? In: Nubé MJ, Grooteman MPC, Blankestijn PJ. (editors). *Hemodiafiltration: Theory, Technology and Clinical Practice*, 1st edn. Basel: Springer International, 2016: 239–254.
- [374] Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, Surian M.: Improvement of anaemia in haemodialysis patients treated by haemodiafiltration with high volume on-

- line-prepared substitution fluid. *Blood Purif.* 2002;20(4):357-63. PubMed PMID: 12169845.
- [375] Locatelli F, Del Vecchio L. Dialysis adequacy and response to erythropoietic agents: what is the evidence base? *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Nov;18 Suppl 8:viii29-35. PubMed PMID: 14607998.
- [376] Blankestijn PJ, Vos PF, Rabelink TJ, van Rijn HJ, Jansen H, Koomans HA. High-flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1995 Mar;5(9):1703-8. PubMed PMID: 7780060.
- [377] Ward RA, McLeish KR. Oxidant stress in hemodialysis patients: What are the determining factors? *Artif Organs.* 2003 Mar;27(3):230-6. Review. PubMed PMID: 12662208.
- [378] Kellum JA, Johnson JP, Kramer D, Palevsky P, Brady JJ, Pinsky MR. Diffusive vs. convective therapy: effects on mediators of inflammation in patient with severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 1998 Dec;26(12):1995-2000. PubMed PMID: 9875910.
- [379] van Tellingen A, Grooteman MP, Schoorl M, Bartels PC, Schoorl M, van der Ploeg T, ter Wee PM, Nubé MJ. Intercurrent clinical events are predictive of plasma C-reactive protein levels in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002 Aug;62(2):632-8. PubMed PMID: 12110028.
- [380] Panichi V, Paoletti S, Consani C. Inflammatory pattern in hemodiafiltration. *Contrib Nephrol.* 2008;161:185-90. doi: 10.1159/000130676. PubMed PMID: 18451676.
- [381] Schwalbe S, Holzhauer M, Scaeffler J, Galanski M, Koch KM, Floege J. Beta 2-microglobulin associated amyloidosis: A vanishing complication of long-

- term hemodialysis? *Kidney Int.* 1997 Oct;52(4):1077-83. PubMed PMID: 9328948.
- [382] Tattersall JE, Cramp M, Shannon M, Farrington K, Greenwood RN. Rapid high-flux dialysis can cure uraemic peripheral neuropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7(6):539-40. PubMed PMID: 1320234.
- [383] Wen ZC, Chen SA, Tai CT, Huang JL, Chang MS: Role of autonomic tone in facilitating spontaneous onset of typical atrial flutter. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Mar 1;31(3):602-7. PubMed PMID: 9502642.
- [384] Coumel P, Attuel P, Lavallée J, Flammang D, Leclercq JF, Slama R. The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1978 Jun;71(6):645-56. PubMed PMID: 28709.
- [385] Coccagna G, Capucci A, Bauleo S, Boriani G, Santarelli A: Paroxysmal atrial fibrillation in sleep. *Sleep.* 1997 Jun;20(6):396-8. PubMed PMID: 9302722.
- [386] Herweg B, Dalal P, Nagy B, Schweitzer P. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1998 Oct 1;82(7):869-74. PubMed PMID: 9781969.
- [387] Bormann J. "The "ABC" of GABA receptors": *Trends Pharmacol Sci.* 2000 Jan;21(1):16-9. PubMed PMID: 10637650.
- [388] Sieghart W. Structure, pharmacology, and function of GABAA receptor subtypes. *Adv Pharmacol.* 2006;54:231-63. PubMed PMID: 17175817.
- [389] Barnard EA, Skolnick P, Olsen RW, Mohler H, Sieghart W, Biggio G, Braestrup C, Bateson AN, Langer SZ. International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acidA receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacol Rev.* 1998 Jun;50(2):291-313. PubMed PMID: 9647870.

- [390] Sigel E. Mapping of the benzodiazepine recognition site on GABA(A) receptors. *Curr Top Med Chem.* 2002 Aug;2(8):833-9. Review. PubMed PMID: 12171574
- [391] DiMicco JA, Gale K, Hamilton B, Gillis RA. GABA receptor control of parasympathetic outflow to heart: characterization and brainstem localization. *Science.* 1979 Jun 8;204(4397):1106-9. PubMed PMID: 451556.
- [392] Matsuyama S, Saito N, Taniyama K, Tanaka C. gamma-Aminobutyric acid is a neuromodulator in sinus node of guinea pig heart. *Am J Physiol.* 1991 Nov;261(5 Pt 2):H1437-42. PubMed PMID: 1683171.
- [393] Bitter I: Nyugtatók, altatók és szorongáscsökkentő szerek. In: Fürst Zs. (szerk.): *Farmakológia.* 2. kiadás. Medicina, 2004; 338-353.
- [394] Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 11th Ed. McGraw-Hill, New York, 2006.
- [395] Bateson AN. Basic pharmacologic mechanisms involved in benzodiazepine tolerance and withdrawal. *Curr Pharm Des.* 2002;8(1):5-21. PubMed PMID: 11812247.
- [396] Stephens DN. A glutamatergic hypothesis of drug dependence: extrapolations from benzodiazepine receptor ligands. *Behav Pharmacol.* 1995 Aug;6(5 And 6):425-446. PubMed PMID: 11224351.
- [397] Dunworth Sarah J, Mead Andy N, Stephens David N. Previous experience of withdrawal from chronic diazepam ameliorates the aversiveness of precipitated withdrawal and reduces withdrawal-induced c-fos expression in nucleus accumbens. *Eur J Neurosci.* 2000 Apr;12(4):1501-8. PubMed PMID: 10762378.
- [398] Rickels K, Schweizer E, Csanalosi I, Case WG, Chung H. Long-term treatment of anxiety and risk of withdrawal. Prospective comparison of clorazepate and buspirone. *Arch Gen Psychiatry.* 1988 May;45(5):444-50. PubMed PMID: 2895993

- [399] Vorma H, Naukkarinen HH, Sarna SJ, Kuoppasalmi KI. Predictors of benzodiazepine discontinuation in subjects manifesting complicated dependence. *Subst Use Misuse*. 2005;40(4):499-510. PubMed PMID: 15830732.
- [400] Sharabi Y, Goldstein DS, Benth O, Saleem A, Pechnik S, Geraci MF, Holmes C, Pacak K, Eisenhofer G. Sympathoadrenal function in patients with paroxysmal hypertension: pseudopheochromocytoma. *J Hypertens*. 2007 Nov;25(11):2286-95. PubMed PMID: 17921824.
- [401] Kuchel O: Pseudopheochromocytoma. *Hypertension*. 1985 Jan-Feb;7(1):151-8. No abstract available. PubMed PMID: 3980057.
- [402] Mann SJ: Severe paroxysmal hypertension (pseudopheochromocytoma). *Curr Hypertens Rep*. 2008 Feb;10(1):12-8. PubMed PMID: 18367021.
- [403] Hunt J, Lin J. Paroxysmal hypertension in a 48-year-old woman. *Kidney Int*. 2008 Aug;74(4):532-5. doi: 10.1038/KI.2008.6. Epub 2008 Feb 27. PubMed PMID: 18305464.
- [404] Seck SM, Ka EF, Niang A, Diouf B. Pseudopheochromocytoma: An uncommon cause of malignant hypertension. *Indian J Nephrol*. 2009 Jul;19(3):122-4. doi: 10.4103/0971-4065.571111. PubMed PMID: 20436734.
- [405] Hamada M, Shigematsu Y, Mukai M, Kazatani Y, Kokubu T, Hiwada K. Blood pressure response to the Valsalva maneuver in pheochromocytoma and pseudopheochromocytoma. *Hypertension*. 1995 Feb;25(2):266-71. PubMed PMID: 7843777.
- [406] Hickman PE, Leong M, Chang J, Wilson SR, McWhinney B: Plasma free metanephrines are superior to urine and plasma catecholamines and urine catecholamine metabolites for the investigation of phaeochromocytoma. *Pathology*. 2009 Feb;41(2):173-7. doi: 10.1080/00313020802579284. PubMed PMID: 19152190.
- [407] Mackenzie IS, Brown MJ. Pseudopheochromocytoma. *J Hypertens*. 2007 Nov;25(11):2204-6. PubMed PMID: 17921812.

- [408] Lenders JWM, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Keiser HR, Goldstein DS, Eisenhofer G: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA*. 2002 Mar 20;287(11):1427-34. PubMed PMID: 11903030.
- [409] Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev*. 1994 Jun;15(3):356-68. PubMed PMID: 8076587.
- [410] White WB, Baker LH. Episodic hypertension secondary to panic disorder. *Arch Intern Med*. 1986 Jun;146(6):1129-30. PubMed PMID: 3718100.
- [411] Krentz AJ, Mikhail S, Cantrell P, Hill GM. Drug Points: Pseudophaeochromocytoma syndrome associated with clozapine. *BMJ*. 2001 May 19;322(7296):1213. PubMed PMID: 11358774.
- [412] Zornitzki T, Knobler H, Schattner A: Reboxetine treatment and pseudophaeochromocytoma. *QJM*. 2007 Jan;100(1):61-2. Epub 2006 Dec 15. PubMed PMID: 17175558.
- [413] Sara J, Jenkins M, Chohan T, Jolly K, Shepherd L, Gandhi NY, Shakher J. Clozapine use presenting with pseudophaeochromocytoma in a schizophrenic patient: a case report. *Case Rep Endocrinol*. 2013;2013:194927. doi: 10.1155/2013/194927. Epub 2013 Jan 14. PubMed PMID: 23401805
- [414] Páll A, Czifra Á, Sebestyén V, Becs G, Kun C, Balla J, Paragh G, Lőrincz I, Páll D, Padra TJ, Agarwal A, Zarjou A, Szabó Z. Hemodiafiltration and hemodialysis differently affect P wave duration and dispersion on the surface electrocardiogram. *Int Urol Nephrol*. 2016 Feb;48(2):271-7. doi: 10.1007/s11255-015-1144-4. Epub 2015 Nov 11. PubMed PMID: 26560477.
- [415] Lengyel M, Nagy A, Zorandi A. Szöveti Doppler-echocardiographia--új módszer a diastolés funkció jellemzésére. *Orv. Hetil*. 2002;143, 333–339.
- [416] Czifra A, 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.* 2013 Apr 2;14:76. doi: 10.1186/1471-2369-14-76. PubMed PMID: 23547981.
- [417] Barta K, Czifra Á, Kun C, Páll A, Kulcsár J, Paragh G, Lőrincz I, Padra TJ, Agarwal A, Zarjou A, Balla J, Szabó Z. Hemodiafiltration beneficially affects QT interval duration and dispersion compared to hemodialysis. *Clin Exp Nephrol.* 2014 Dec;18(6):952-9. doi: 10.1007/s10157-014-0950-9. Epub 2014 Mar 4. PubMed PMID: 24590361.
- [418] 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.* 2017;2 (4), 1-6.
- [419] 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.* 2014 Oct 8;19:53. doi: 10.1186/s40001-014-0053-9. PubMed PMID: 25288254.
- [420] Cameron OG, Lee MA, Curtis GC, McCann DS. Endocrine and physiological changes during “spontaneous” panic attacks. *Psychoneuroendocrinology.* 1987;12(5):321-31. PubMed PMID: 3432497.
- [421] Katon W, Roy-Byrne PP. Panic disorder in the medically ill. *J Clin Psychiatry.* 1989 Aug;50(8):299-302. PubMed PMID: 2760001.
- [422] Garcha AS, Cohen DL. Catecholamine excess: pseudopheochromocytoma and beyond. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015 May;22(3):218-23. doi: 10.1053/j.ackd.2014.11.002. Review. PubMed PMID: 25908471.
- [423] Rotzinger S, Vaccarino FJ: Cholecystokinin receptor subtypes: role in the modulation of anxiety-related and reward-related behaviours in animal models. *J Psychiatry Neurosci.* 2003 May;28(3):171-81. PubMed PMID: 12790157.
- [424] Bowers ME, Choi DC, Ressler KJ. Neuropeptide regulation of fear and anxiety: Implications of cholecystokinin, endogenous opioids, and

- neuropeptide Y. *Physiol Behav.* 2012 Dec 5;107(5):699-710. doi: 10.1016/j.physbeh.2012.03.004. Epub 2012 Mar 10. PubMed PMID: 22429904.
- [425] Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2002 May;54(2):230-46. Review. PubMed PMID: 12062329.
- [426] 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.* 2018 Mar 8;19(3). pii: E771. doi: 10.3390/ijms19030771. PubMed PMID: 29518003.
- [427] Juhász B, Kertész A, Balla J, Balla G, Szabó Z, Bombicz M, Priksz D, Gesztelyi R, Varga B, Haines DD, Tosaki Á. Cardioprotective Effects of Sour Cherry Seed Extract (SCSE) on the Hypercholesterolemic Rabbit Heart. *Curr Pharm Des.* 2013;19(39):6896-905. PubMed PMID: 23590152.
- [428] 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.* 2018 Aug 3;9:839. doi: 10.3389/fphar.2018.00839. eCollection 2018. PubMed PMID: 30123128.
- [429] Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014 Apr;14(2):137-45. doi: 10.1007/s40256-014-0067-2. PubMed PMID: 24590580.
- [430] 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.* 2018 Jan 31;9:151.

- doi: 10.3389/fimmu.2018.00151. eCollection 2018. PubMed PMID: 29445380.
- [431] 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.* 2017 Aug 26;490(3):868-875. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.06.133. Epub 2017 Jun 21. PubMed PMID: 28647357.
- [432] Tanaka A, Inaguma D, Shinjo H, Takeda A. Incidence rate of atrial fibrillation after dialysis initiation and its relationship with cardiovascular events. *Acta Cardiol.* 2019 Feb 22:1-9. doi: 10.1080/00015385.2018.1530085. PubMed PMID: 30794057.
- [433] Locatelli, F., Manzoni, C., Di Filippo, S.: The importance of convective transport. *Kidney Int Suppl.* 2002 May;(80):115-20. PubMed PMID: 11982825.
- [434] Pérez-Riera AR, de Abreu LC, Barbosa-Barros R, Grindler J, Fernandes-Cardoso A, Baranchuk A. P-wave dispersion: an update. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2016 Jul - Aug;16(4):126-133. doi: 10.1016/j.ipej.2016.10.002. Epub 2016 Oct 20. PubMed PMID: 27924760.
- [435] Cornelis T, van der Sande FM, Eloot S, Cardinaels E, Bekers O, Damoiseaux J, Leunissen KM, Kooman JP. Acute hemodynamic response and uremic toxin removal in conventional and extended hemodialysis and hemodiafiltration: a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis.* 2014 Aug;64(2):247-56. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.02.016. Epub 2014 Apr 1. PubMed PMID: 24698199.
- [436] Sawires H, Makar S, Zekry H. Effect of On-Line Hemodiafiltration on P-Wave Dispersion in Children. *Ther Apher Dial.* 2015 Aug;19(4):399-404. doi: 10.1111/1744-9987.12285. Epub 2015 Mar 21. PubMed PMID: 25810248.
- [437] Elming H1, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Køber L, Kircshoff M, Malik M, Camm J. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion

in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J*. 1998 Sep;19(9):1391-400. PubMed PMID: 9792266.

- [438] Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ. Significance of QT dispersion in the long QT syndrome. *Prog Cardiovasc Dis*. 2000 Mar-Apr;42(5):345-50. PubMed PMID: 10768312.
- [439] Antzelevitch C. Heterogeneity and cardiac arrhythmias: an overview. *Heart Rhythm Off. J. Heart Rhythm*. 2007 Jul;4(7):964-72. Epub 2007 Apr 6. PubMed PMID: 17599687.
- [440] Kalantzi K, Gouva C, Letsas KP, Vlachopanou A, Foulidis V, Bechlioulis A, Katopodis KP, Goudevenos JA, Korantzopoulos P. The impact of hemodialysis on the dispersion of ventricular repolarization. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013 Mar;36(3):322-7. doi: 10.1111/pace.12066. Epub 2013 Jan 10. PubMed PMID: 23305256.
- [441] Buemi M, Aloisi E, Coppolino G, Loddo S, Crascì E, Aloisi C, Barillà A, Cosentini V, Nostro L, Caccamo C, Floccari F, Romeo A, Frisina N, Teti D. The effect of two different protocols of potassium haemodiafiltration on QT dispersion. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Jun;20(6):1148-54. Epub 2005 Mar 22. PubMed PMID: 15784641.
- [442] Severi S, Bolasco P, Badiali F, Concas G, Mancini E, Summa A, Perazzini C, Steckiph D, Cagnoli L, Santoro A. Calcium profiling in hemodiafiltration: a new way to reduce the calcium overload risk without compromising cardiovascular stability. *Int J Artif Organs*. 2014 Mar;37(3):206-14. doi: 10.5301/ijao.5000320. Epub 2014 Apr 4. PubMed PMID: 24744165.
- [443] Homan EA, Reyes MV, Hickey KT, Morrow JP. Clinical Overview of Obesity and Diabetes Mellitus as Risk Factors for Atrial Fibrillation and Sudden Cardiac Death. *Front Physiol*. 2019 Jan 7;9:1847. doi: 10.3389/fphys.2018.01847. eCollection 2018. PubMed PMID: 30666210.
- [444] Stewart MH, Lavie CJ, Shah S, Englert J, Gilliland Y, Qamruddin S, Dinshaw H, Cash M, Ventura H, Milani R. Prognostic Implications of Left Ventricular Hypertrophy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018 Nov-Dec;61(5-6):446-455. doi:

- 10.1016/j.pcad.2018.11.002. Epub 2018 Nov 6. Review. PubMed PMID: 30408469.
- [445] Nemes A, Neu K, Forster T, Kovács Z, Csanády M. Coronary flow velocity reserve is diminished in hypertensive left ventricular hypertrophy. *Kardiol Pol.* 2005 Jan;62(1):1-5. PubMed PMID: 15815773.
- [446] 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.* 2015;156 (12), 463-471.
- [447] Ozportakal H, Ozkok A, Alkan O, Bulut AS, Boyraz M, Inanir M, Acar G, Odabas AR.: Hemodialysis-induced repolarization abnormalities on ECG are influenced by serum calcium levels and ultrafiltration volumes. *Int Urol Nephrol.* 2017 Mar;49(3):509-515. doi: 10.1007/s11255-016-1472-z. Epub 2016 Dec 10. PubMed PMID: 27943168.
- [448] Monfared A, Assadian Rad M, Feizkhah M, Kazemnezhad E, Esmaeili S, Rastjou Herfeh N, Hedayatsafa R. Comparison of Tpe Changing on ECG, in Pre and Post Dialysis and Post Transplantation. *Nephrourol Mon.* 2016 Mar 26;8(3):e35864. doi: 10.5812/numonthly.35864. eCollection 2016 May. PubMed PMID: 27570753.
- [449] Manger WM, Gifford RWJ, Hoffman BB. Pheochromocytoma: a clinical and experimental overview. *Curr Probl Cancer.* 1985 May;9(5):1-89. PubMed PMID: 3021396.
- [450] Zwanzger P, Rupprecht R: Selective GABAergic treatment for panic? Investigations in experimental panic induction and panic disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2005 May;30(3):167-75. PubMed PMID: 15944741.
- [451] Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med.* 2001 Feb 20;134(4):315-29. PubMed PMID: 11182843.

- [452] Mann SJ. Labile and Paroxysmal Hypertension: Common Clinical Dilemmas in Need of Treatment Studies. *Curr Cardiol Rep.* 2015 Nov;17(11):99. doi: 10.1007/s11886-015-0646-0. PubMed PMID: 26370555.
- [453] Chihaoui M, Jaidane A, Yazidi M, Oueslati I, Chaker F, Rejeb O, Slimane H. Pseudo pheochromocytoma induced by professional stress: A case report. *Rev Med Interne.* 2018 Nov;39(11):879-881. doi: 10.1016/j.revmed.2018.03.377. Epub 2018 Apr 16. PubMed PMID: 29673919.