

## VÁLASZ

### DR. NEMES ATTILA PROFESSZOR ÚR

DR. SZABÓ ZOLTÁN „SÜRGŐSSÉGI ELLÁTÁST IGÉNYLŐ SZÍVRITMUSZAVAROK  
ELEKTROKARDIOGRÁFIÁS ELŐREJELZÉSE ÉS A VEGETATÍV IDEGRENDSZER  
ARITMOGENEZISBEN BETÖLTÖTT SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA NAGY KARDIO-  
VASZKULÁRIS KOCKÁZATÚ BETEGCSOPORTOKBAN” CÍMŰ MTA DOKTORI ÉR-  
TEKEZÉSÉRŐL KÉSZÍTETT  
OPPONENSI VÉLEMÉNYÉRE

Tisztelettel köszönöm Professzor Úrnak, hogy MTA Doktori értekezéseimről alapos, részletes opponensi véleményt készített. A gondolatébresztő, későbbi munkámat is segítő kérdésekre és kritikai észrevételekre az alábbiakban válaszolok.

#### **Formával, szerkesztéssel kapcsolatos válaszaim**

Mindenekelőtt szeretném megköszönni a szerkesztéssel, formai megjelenéssel kapcsolatos kritikai észrevételeket, melyek mindegyikével egyetértek. Az alábbiakban a felmerült kérdésekkel kapcsolatban részletes válaszokat adok.

1. A gamma-aminovajsav rövidítése valóban kimaradt a rövidítések jegyzékéből, azonban a doktori mű 67. oldalának 5.2-es alfejezetének főcímében teljes vegyületnév feltüntetését követően a rövidített formát is szerepeltettem azzal a céllal, hogy az olvasót pontosan tájékoztassam a rövidítés háttéréről. A HK2 a hexokináz 2 rövidítése, melyet a nemzetközi irodalomban a publikációk többségében eleve rövidítve használnak, ezért nem szerepeltettem a rövidítések jegyzékében.
2. A metodikai fejezetben az echokardiográfias vizsgálatokkal kapcsolatos adatok a 80-81. oldalon szerepelnek. E fejezetrész célja az volt, hogy a nefrológia és kardiológia határterületén végzett vizsgálataink iránt érdeklődő olvasó tájékozódhasson mindazon mért paramétereikről, melyek az echokardiográfias

vizsgálataink során meghatározásra kerültek. Egyetértek Professzor Úrral, hogy e fejezet sokkal részletesebb is lehetett volna, azonban a dolgozat fő célkitűzése a vesebetegek aritmia előrejelzése és sürgősségi diagnosztikai protokollba való illeszthetősége volt, ezért döntöttem úgy, hogy túl részletes, primeren kardiológiai témájú dolgozatban elvárható echokardiográfiás módszertani fejezetet nem illeszttek a doktori műbe.

3. Egyetértek Professzor Úr véleményével, miszerint a klasszikus felosztási rend követése többnyire segíti a dolgozat könnyebb megértését. Munkámban a megszokottól eltérő fejezetfelosztásnak számos oka van.

Egyrészt rá szerettem volna világítani arra, hogy életpályámon melyek voltak azok a főbb állomások, melyek a dolgozatban részletezett kutatási irányokat megszabták, s ezért tartottam fontosnak, *már az előszóban* ismertetni a doktori mű háttérét és fő célkitűzéseit.

Ezt követően rövid bevezetés után a pitvari és kamrai szívritmuszavarok epidemiológiájával patogenezisével és a sürgősségi ellátás szempontjából kiemelten fontos terápiás lehetőségekről számolok be. E fejezetek szerepeltetése mellett azért döntöttem, mert amellet, hogy szerettem volna kifejezni e klinikai problémák súlyát, egyben fel kívántam hívni a figyelmet a sürgősségi diagnosztika és rizikóbecslés jelenlegi problémáira, hiányosságaira és az előttünk álló feladatokra. Mindezek alapján elmondható, hogy a dolgozatban a megszokottól eltérően *részletesebb és nagyobb terjedelmű epidemiológiai és patofiziológiai* fejezet foglal helyet, ennek célja a klinikai probléma pontos ismertetése és a sürgősségi betegellátásra vonatkoztatott helyzetkép fajsúlyos vázolósa.

A dolgozat kettős felépítéséből adódik, hogy az 5. pontban az autonóm idegrendszeri diszfunkcióval külön fejezet foglalkozik, ilyen szempontból ez a fejezet is eltér a más dolgozatokban megszokott felosztástól.

A bevezetés után a témaválasztás indoklása és tudományos célkitűzések fejezetek következnek, ahol ugyancsak indokoltnak tartottam a pitvari, kamrai aritmiákkal kapcsolatos külön alfejezetek ismertetését, s itt kapott helyet a 7.3-as alfejezetben a szívultrahang vizsgálatokkal kapcsolatos célkitűzések szerepeltetése is. Ez a felosztás egyfajta rendet követ, s *próbál rendszert alkotni a számos vizsgálati irányvonal elkülönítése érdekében*. A 7.4-es alfejezet külön tárgyalja az anxiolitikum megvonás okozta tünetegyüttes kapcsán felmerülő kérdéseket,



vizsgálati célokat. A 8. 9. 10. főfejezetek ugyancsak követik a már korábban említett koncepciót, azaz külön tárgyaltam a pitvari, kamrai ritmuszavarokkal kapcsolatos vizsgálatainkat, s végül különálló fejezetben számoltam be a pseudopheochromocytoma kapcsán észlelt eredményeinkről.

Mindezeket követően a megbeszélés, az új megállapítások és összegző gondolatok következnek, melyek a hagyományosan megszokott dolgozatok felosztási rendjével megegyeznek.

4. A 8.1 alfejezet szerepeltetése valóban szokatlannak tűnik, azonban a P hullám időtartam és diszperzió vizsgálata során nyert klinikai eredményeink magas száma miatt mindenképp szerettem volna jól elkülönülő alfejezeteket kialakítani. Kiterjedt vizsgálatainkat jelzi, hogy csupán a P hullám paraméterekkel kapcsolatos eredményeink 15 alfejezetben kerültek tárgyalásra. A 9. főfejezetbe azért soroltam a kamrai paramétereinkkel kapcsolatos eredményeinket, mert szerettem volna azokról elkülönülni, a pitvari résztől jól elválasztva beszámolni.
5. A 7.3-as fejezetben azokat a fő célkitűzéseket fogalmaztam meg, melyek kifejezetten a szívultrahang vizsgálatok során nyert markerekkel kapcsolatosak. Ezeket a konkrét paramétereket itt azért nem soroltam fel, mert úgy éreztem, hogy azok nagy száma zavarta volna a célkitűzések fejezet átláthatóságát. A későbbiekben a vizsgálati eredmények fejezetben a pitvari és kamrai aritmia markereket külön tárgyaló részekben mind szöveges formában, mind táblázatok segítségével igyekeztem az echokardiográfiás vizsgálatok eredményeit, kiemelten a korrelációs vizsgálatok tanulságait összefoglalni. Azért nem készítettem külön „echokardiográfiás eredmények” alfejezetet, mert véleményem szerint a vizsgálati protokoll figyelembe vételével az echokardiográfiás vizsgálatokat nem lehetett volna az elektrokardiográfiai és laboratóriumi paraméterektől függetlenül kezelni.
6. Sajnálattal észleltem, hogy a 11. fejezet számozása az utolsó átnézést követően, feltehetően a nyomdai előkészítés fázisában kimaradt a dolgozatból. A „technika ördöge” következtében észlelt formai probléma természetesen tartalmi következményt nem eredményezett, kizárólag szerkesztési – számozási anomáliát jelent. Az eredetileg 11. fejezetbe szánt szövegrész a 12. fejezetben került kifejtésre.
7. A megbeszélés fejezet alcíme, a 12.1-es alfejezet azért került bele a dolgozatba, mert szerettem volna az olvasónak azt a lehetőséget felajánlani, hogy az

eredmények összegzését megelőzően rövid áttekintést kapjon a klinikai probléma lényegéről. Természetesen egyetértek Professzor Úr azon véleményével, hogy ezek ismétlődő, a doktori mű korábbi fejezetében már megjelenő információk, mégis a dolgozat szerzőjeként így éreztem teljesnek a vizsgálati eredmények felvezetését, interpretálását.

8. Köszönöm Professzor Úr észrevételét, miszerint a 13. táblázat adatai a szövegben is szerepelnek. Ezzel teljesen egyetértek, célom a táblázat szerepeltetésével a szisztolés kamrafunkció és kamrai extraszisztolék korrelációjának nyomatékos feltüntetése volt.
9. A szövegen a magyar helyesírás szabályait szigorúan igyekeztem követni, azonban egyes latin szavak leírása zavaróan „erőltetett” lett volna, így e vonatkozásban néhány kivételt tettem. Ezek közé tartozik a pseudopheochromocytoma szó leírása is, melynek magyar nyelv szabályai szerinti leírásával ezidáig csupán egyetlen gyógyszer betegek számára készített tájékoztatójában találkoztam. Mindazonáltal egyetértek, és tisztelettel elfogadom Professzor Úr abbéli véleményét, hogy az egységes és következetes helyesírási rend alkalmazása követendő.

### **Tartalmi kérdésekkel kapcsolatos válaszaim**

1. *A vesepótló kezelésben végzett betegekben hogyan befolyásolják/befolyásolhatják eredményeiket a diabetes mellitus jelenléte? Vannak-e ezzel kapcsolatban saját tapasztalatok és mit mond az irodalom?*

A diabetes mellitus az autonóm idegrendszeri diszfunkció kiváltása és a szívizomzat elektromos működésének molekuláris szintű befolyásolása (a kálium- és kalciumcsatornák módosult működése valamint a connexin molekulák megváltozott expressziós szintje) révén fokozza mind a pitvari, mind a kamrai aritmiahajlamot. Cukorbetegben következetesen megnyúlhat mind a P hullám mind a QT időtartam (Rhee, et al., 2014; Li, et al., 2016).

Yazici és munkatársai 76 iszkémiás szívbetegségben és magasvérnyomás betegségben nem szenvedő diabéteszes beteg és 40 egészséges önkéntes adatait hasonlította össze. A P hullám intervallumot és a P hullám diszperziót szignifikánsan



hosszabbnak találták a cukorbetegség esetében (P hullám intervallum:  $99 \pm 12$  msec vs.  $93 \pm 10$  msec,  $p=0,011$ ; P hullám diszperzió:  $33 \pm 12$  msec vs.  $28 \pm 10$  msec,  $p=0,02$ ) (Yazici, et al., 2007).

Demir és munkatársai 88, 2-es típusú diabéteszben szenvedő beteg és 49 korra, nemre és BMI-re illesztett kontroll személy EKG regisztrátumait vetették össze. Eredményük szerint a P hullám intervallum és a P diszperzió értékek jelentősen megnyúltak a cukorbetegség esetén (P hullám intervallum:  $105,7 \pm 10,2$  msec vs.  $102,2 \pm 7,5$  msec,  $p=0,02$ ; P diszperzió:  $40,6 \pm 7,6$  msec vs.  $33,6 \pm 5,9$  msec,  $p<0,001$ ) (Demir et al., 2016).

Bonakdar és munkatársai 47 cukorbeteg és 68 kontrollszemély EKG regisztrátumait megvizsgálva ugyancsak kimutatták, hogy a szívfrekvenciához korrigált QT intervallum és a QT diszperzió értéke szignifikánsan hosszabb diabéteszes betegek esetén, mint a kontroll populációban (korrigált QT intervallum:  $464,4 \pm 51,1$  msec vs.  $440,4 \pm 48,3$  msec,  $p=0,011$ ; QT diszperzió:  $49,1 \pm 13,1$  msec vs.  $40,2 \pm 23$  msec,  $p=0,016$ ) (Bonakdar, et al., 2014).

Az irodalmi adatok áttekintésekor észlelt, a cukorbetegség által okozott aritmia hajlam növekedés és az EKG eltérések alapján klinikai vizsgálataink megtervezésekor különös figyelmet szenteltünk annak, hogy a betegek bevonásakor ne szerepeljen olyan betegség (így cukorbetegség sem), mely a pitvari és kamrai aritmia markereket befolyásolhatja.

Ugyan a nemzetközi irodalomban nem találtunk arra vonatkozó adatot, hogy a tartósan vesepótló kezelésben résztvevő diabéteszes betegek EKG-markerei pontosan hogyan változnak, de saját megfigyeléseink arra utalnak, hogy cukorbetegségben szenvedő vesebetegek esetén mind a P hullám időtartam, mind a QT intervallum hosszabb, mint a kontrollcsoportban. Ezzel kapcsolatban tudományos igényű vizsgálatot még nem végeztünk, de e témakörrel jövőbeli munkáink során szeretnénk mélyrehatóbban foglalkozni.

#### Irodalom:

- Rhee, C.M., Leung, A.M., Kovesdy, C.P., Lynch, K.E., Brent, G.A., Kalantar-Zadeh, K. Updates on the management of diabetes in dialysis patients. *Semin Dial.* 2014;27(2):135-45. doi: 10.1111/sdi.12198.

- Li, B., Pan, Y., Li, X. Type 2 Diabetes Induces Prolonged P-wave Duration without Left Atrial Enlargement. J Korean Med Sci. 2016;31(4):525-34. doi: 10.3346/jkms.2016.31.4.525.
- Yazici M, Ozdemir K, Altunkeser BB, Kayrak M, Duzenli MA, Vatankulu MA, Soyly A, Ulgen MS. The effect of diabetes mellitus on the P-wave dispersion. Circ J 2007;71:880–883.
- Demir, K., Avci, A., Kaya, Z., Marakoglu, K., Ceylan, E., Yilmaz, A., et al. Assessment of atrial electromechanical delay and P-wave dispersion in patients with type 2 diabetes mellitus. J Cardiol. 2016;67(4):378-83. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.06.003.
- Bonakdar, H.R., Aslanpour, M., Moladoust, H., Sadeghipour, P., Mohamadi, F., Rad, M.A., et al. Comparison between QT Interval Parameters in Type 2 Diabetic and Nondiabetic Patients with Non ST Elevation Myocardial Infarction. J Tehran Heart Cent. 2014;9(4):166-73.

## 2. *Vannak-e hasonló adatok peritoneális dialízisre vonatkoztatva?*

A peritoneális dialízis és aritmogenezis kapcsán a világítodolomban számos adat található.

Kantarci és munkatársai 2002-ben publikált tanulmányában 20 hemodialízisben és 20 peritoneális dialízisben részesülő beteg adatait hasonlították 20 egészséges kontrollszemélyhez. A vesepótló kezelést követően készült EKG tanulsága alapján a QT diszperzió szignifikánsan hosszabb volt, mint a kontrollcsoportban (HD vs. kontroll:  $42,6 \pm 18$  msec vs.  $34,4 \pm 11$ ,  $p=0,03$ ; PD vs. kontroll  $43,4 \pm 12$  msec vs.  $34,4 \pm 11$  msec,  $p=0,02$ ) (Kantarci, et al., 2002).

Eredményeikkel összhangban van az a Hashemi és munkacsoportja által bemutatott vizsgálat (2014) melynek során 30 hemodializált és 30 peritoneális dialízisben részesülő beteg adatait hasonlították 30 egészséges kontrollhoz. Vizsgálati eredményeik arra mutattak rá, hogy a vesepótló kezelésben részesülő betegek QT diszperzió értékei



a kontrollhoz képest szignifikánsan hosszabbak voltak (mindkét esetben  $p < 0,001$ ). Ebben a vizsgálatban a hemodialízis és peritoneális dialízis között szignifikáns különbséget az aritmia markerek vonatkozásában Ők sem találtak (Hashemi, et al., 2014).

Ajam és munkatársai a 2020-ban közölt vizsgálatukban 167 vesebeteg adatának retrospektív analízise alapján arra következtettek, hogy a hemodialízisben és peritoneális dialízisben részesülő betegek QT és korrigált QT távolsága szignifikánsan hosszabb az 1-es és 2-es stádiumú vesebetegekből képzett kontrollcsoporthoz viszonyítva (QT távolság hemodialízis:  $411 \pm 71$  msec vs. QT távolság peritoneális dialízis:  $403 \pm 46$  msec vs. kontroll:  $374 \pm 55$  msec;  $p = 0,006$ ; korrigált QT távolság hemodialízis  $487 \pm 49$  msec vs. korrigált QT távolság peritoneális dialízis:  $464 \pm 38$  msec vs. kontroll:  $452 \pm 52$  msec;  $p = 0,0001$ ). Érdekes eredményük, hogy a hemodialízisben részesülő betegek kamrai aritmia markerei szignifikánsan hosszabbnak bizonyultak, mint a peritoneális dialízisben részesülő betegek hasonló paraméterei (QT intervallum esetén  $p = 0,0006$ ; QTc esetén  $p = 0,0001$ ) (Ajam, et al., 2020).

A peritoneális dialízis hemodialízishez viszonyított kedvezőbb elektrokardiográfiai hatását bizonyította az a Genovesi és munkatársai által 2019-ben publikált tanulmány is, melynek során 15, korábban hemodialízisben részesülő beteget peritoneális kezelésre állítottak át, és azt tapasztalták, hogy a korrigált QT intervallum már 2 kezelést követően csökkent, amit a peritoneális dialízis plazma alkalizáló hatásával magyaráztak (Genovesi, et al., 2019)

A szakirodalomban nem találtam olyan további tanulmányt, mely a peritoneális dialízis és a hemodiafiltráció kardiovaszkuláris hatásainak összehasonlítását, illetve a vesepótló kezeléseknél a 12-elvezetéses testfelszíni elektrokardiogram aritmia markerekre kifejtett hatásait vizsgálta volna.

Összességében elmondható, hogy a jelenlegi adatok alapján a peritoneális dialízis a hagyományos hemodialízishez képest az aritmia hajlamot valószínűleg kevésbé fokozza, azonban a peritoneális dialízis megnövekedett pitvari és kamrai szívritmuszavar-rizikót okoz a vesepótló kezelésben nem részesülő kontrollcsoporthoz viszonyítva.

Irodalom:

- Ajam, F., Akoluk, A., Alrefaee, A., Campbell, N., Masud, A., Mehandru, S., et al. Prevalence of abnormalities in electrocardiogram conduction in dialysis patients: a comparative study. *J Bras Nefrol.* 2020: S0101-28002020005022202. doi: 10.1590/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0018.
- Genovesi, S, Nava, E, Bartolucci, C, Severi, S, Vincenti A, Contaldo, G, et al. Acute effect of a peritoneal dialysis exchange on electrolyte concentration and QT interval in uraemic patients. *Clin Exp Nephrol.* 2019 Nov;23(11):1315-1322. doi: 10.1007/s10157-019-01773-y.
- Hashemi, S.R., Noshad, H., Yazdaninia, I., Sohrabi, B., Separham, A. QT dispersion in the electrocardiogram in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014 May;25(3):524-9 doi: 10.4103/1319-2442.132159.
- Kantarci, G., Ozener, C., Tokay, S., Bihorac, A., Akoğlu, E. QT dispersion in hemodialysis and CAPD patients. *Nephron.* 2002;91(4):739-41. doi: 10.1159/000065038.

**3. Vannak-e rizikóbecsléssel kapcsolatos eredmények fejlettebb echokardiográfiás módszerekkel kapcsolatban a vizsgált betegcsoportokban (speckle-tracking vs. 3D echokardiográfia)? Esetleg más képalkotó módszerrel, mint pl. a kardiális MR?**

A speckle-tracking echokardiográfia (STE) során a képalkotáshoz a miokardiumról visszaverődő akusztikus jeleket, az ún. „speckle-t” használják fel. Az egyes területek hasonló speckle-mintázatú képeit a szoftver a szív ciklus változását követve kikeresi, majd ezeket analizálva számítja ki a kívánt paramétereket. A 2D STE során az elemzéshez 2D szívvultrahangos vizsgálat közben készült 2D felvételeket használnak fel, míg 3D STE esetén speciális mátrix-transzducer segítségével felvett 3D adatbázisok és képek kerülnek kiértékelésre (Nemes, et al., 2015). Utóbbi módszerrel nem csak a bal kamra méretéről és funkciójáról lehet pontosabb képet kapni, hanem a bal pitvar hasonló paraméterei is biztonsággal meghatározhatók. Az elmúlt években igazolták, hogy egyes betegcsoportokban a bal pitvari strain értékek jelentősen eltérnek az egészséges populációhoz viszonyítva (Nemes, et al., 2019).



Li és munkatársai 2018-ban 45 hemodialízisben résztvevő beteget vizsgáltak 2D speckle tracking echokardiográfiás (STE) módszerrel és azt tapasztalták, hogy a bal kamrai diszfunkciót ezzel a módszerrel már igen korai stádiumban, fiziológias ejekciós frakció mellett is ki lehet mutatni (Li, et al., 2019).

2020-ban Kwon és munkatársai hasonló eredményeket közöltek. Vizsgálatukban 98 hemodialízisben résztvevő beteg vesepótló kezelés előtti és utáni 2D és 3D STE paramétereit hasonlították össze. Kimutatták, hogy a kezelést követően nem csak a bal kamrai, hanem a jobb kamrai működést jellemző paraméterek is jelentősen javultak (**1. táblázat**) (Kwon, et al., 2020).

<b>JOB B KAMRA</b>	<b>IID előtt</b>	<b>IID után</b>	<b>p-érték</b>
<b>EDV (ml)</b>	96,1±26	83,2±21,2	0,004
<b>EDV index (ml/m<sup>2</sup>)</b>	59±14,3	51,8±12,9	<0,001
<b>ESV (ml)</b>	42±11,1	38,1±8,5	0,037
<b>ESV index (ml/m<sup>2</sup>)</b>	25,8±6,3	23,8±5,4	0,011
<b>SV (ml)</b>	54,1±16,6	45,1±13,8	<0,001
<b>SV index (ml/m<sup>2</sup>)</b>	33,3±9,9	28,1±8	<0,001
<b>LS, szeptum (%)</b>	-20,1±3,7	-16,8±3,8	<0,001
<b>LS, szabad fal (%)</b>	-29,8±4,6	-27,5±4,4	0,002

**1. táblázat** 58 hemodializált beteg jobb kamrai funkcióját jelző paraméterek vesepótló kezelés előtt és után 3D speckle tracking echokardiográfiás módszerrel meghatározva.

*HD: hemodialízis, EDV: end-diasztolés volumen, ESV: end-szisztolés volumen, SV: pulzustérfogat, LS: longitudinális strain*

Forrás: Kwon, et al., J Cardiovasc Imaging. 2020;28(1):36-47.

Kovács és munkatársai vizsgálatuk során 44 hemodializált és 44 egészséges személy 3D STE paramétereit hasonlították össze. Megfigyelésük szerint a vesepótló kezelésben résztvevő betegek összes strain paramétere szignifikánsan rosszabb volt, mint a kontrollcsoporté (**2. táblázat**) (Kovács, et al., 2014).

BAL KAMRA	kontroll	vesebeteg HD előtt	vesebeteg HD után
EDV index (ml/m <sup>2</sup> )	55,9 (13,7)	56,3 (17,2)	55,6 (13,9) †
ESV index (ml/m <sup>2</sup> )	19,2 (4,3)	19,6 (8,6)	19,3 (5,7) †
EF (%)	64 (4)	63 (9,5)	66 (10) †
globális LS (%)	-20,5 (3)	-20 (3)	-21 (6) †
globális CS (%)	-21 (3)	-20 (4) *	-22 (7) †
globális AS (%)	-36 (3)	-33 (5) *	-35 (10) *†
globális RS (%)	61 (8)	50 (12) *	53,5 (20) *†

**2. táblázat** 44 hemodializált és egészséges személy 3D speckle tracking echokardiográfiás vizsgálat során meghatározott volumetriás és strain paramétereinek összehasonlítása. A feltüntetett adatok a paraméterek medián értékei, mellettük zárójelben az interkvartilis tartomány van feltüntetve.

\* $p < 0,05$  a kontroll és a vesebeteg kezelés utáni értékeit összehasonlítva,

† $p < 0,05$  a vesebetegek kezelés előtti és utáni értékeit összehasonlítva.

HD: hemodialízis, EDV: end-diasztolés volumen, ESV: end-szisztolés volumen, EF: ejekciós frakció, LS: longitudinális strain, CS: cirkumferenciális strain, AS: area strain, RS: radiális strain

Forrás: Kovács, et al., Int J Cardiovasc Imaging. 2014;30(7):1331 7.

Chen és munkatársai a hemodializált betegek adatait még vesepótló kezelésben részt nem vevő urémiás betegek adataival is összevetették. Az urémiás betegek strain értékei szignifikánsan rosszabbak voltak, mint a hemodialízis programban résztvevőké (3. táblázat) (Chen, et al., 2014).

		kontroll (n=29)	hemodializált (n=30)	urémiás, nem dializált (n=28)
globális	3DS (%)	-38,58±4,25	-25,52±6,81*	-17,75±5,87*†
bazális	LS	-21,09±3,45	-16,98±2,35*	-10,78±3,08*†
	CS	-40,63±2,96	-41,69±3,69	-28,58±5,10*†



	<b>RS</b>	78,08±18,06	77,36±13,37	60,58±12,95*†
<b>középső</b>	<b>LS</b>	-22,96±2,65	-15,45±5,23*	-10,39±2,89*†
	<b>CS</b>	-44,48±5,32	-42,39±4,56	-30,28±2,64*†
	<b>RS</b>	92,37±8,69	90,78±6,31	64,58±5,87**††
<b>csúcsi</b>	<b>LS</b>	-32,43±4,51	-23,87±3,41*	-12,27±2,14*†
	<b>CS</b>	-50,25±5,68	-49,24±3,59	-30,23±3,14**††
	<b>RS</b>	100,58±10,21	101,58±16,31	62,89±7,19*†

**3. táblázat** Hemodializált, illetve urémiás, hemodialízis programban még részt nem vevő betegek 3D speckle tracking echokardiográfia során meghatározott strain paramétereit egészséges kontroll személyek adataihoz viszonyítva

3DS: 3-dimenziós strain, LS: longitudinális strain, CS: cirkumferenciális strain, RS: radiális strain

\*  $p < 0,01$  a kontroll csoporthoz viszonyítva, \*\*  $p < 0,001$  a kontroll csoporthoz viszonyítva

†  $p < 0,01$  a hemodializált csoporthoz viszonyítva, ††  $p < 0,001$  a hemodializált csoporthoz viszonyítva

Forrás: Chen et al., PLoS One. 2014. 9(6):e100265.

Fentiekén túl e betegcsoporttal kapcsolatban számos kardiális MRI felhasználásával készült vizsgálat is megjelent.

Thompson és munkatársai 2019-ben 15, több éve hemodializált és 15, hat hónapon keresztül csak kedvezőtlen salakanyag-szintek esetén, alkalmanként hemodializált beteg adatait vizsgálták, az eredményeket 15 kontrollszemély adataihoz hasonlították. Mindkét hemodializált betegcsoportnál kisebb volt az ejekciós frakció és a longitudinális strain értékek, mint a kontrolloknál (**4. táblázat**). A vizsgálat eredményeiből a szerzők arra következtettek, hogy az intermittáló hemodialízis valószínűleg kedvezőtlenebb hatást gyakorol a pitvari és a kamrai szívizomzat funkciójára, mint a reguláris hemodialízis (Thompson, et al., 2019).

	kontroll	folyamatosan dializált vs. kontroll		alkalmanként dializált vs. kontroll	
	átlag (95% CI)	átlagos eltérés (95% CI)	p	átlagos eltérés (95% CI)	p
<b>BAL KAMRA</b>					
<b>ejekciós frakció (%)</b>	62,2 (58, 66,4)	-8,21 (-13,98, -2,44)	0,005	-13,47 (-19,24, -7,70)	<0,001
<b>tömeg (g/m<sup>2</sup>)</b>	52,5 (43,8, 61,2)	7,46 (-3,32, 18,23)	0,18	22,55 (11,77, 33,33)	<0,001
<b>EDV (ml/m<sup>2</sup>)</b>	77,3 (66,3, 88,4)	-0,87 (-16,51, 14,76)	0,91	2,19 (-13,44, 17,83)	0,78
<b>ESV (ml/m<sup>2</sup>)</b>	29,6 (20,9, 38,2)	7,1 (-5,12, 19,31)	0,26	12,46 (0,25, 24,67)	0,05
<b>BAL PITVAR</b>					
<b>EDV (ml/m<sup>2</sup>)</b>	24 (17,1, 30,8)	2,1 (-7,2, 11,41)	0,66	5,24 (-4,06, 14,55)	0,27
<b>ESV (ml/m<sup>2</sup>)</b>	45,4 (37,2, 53,6)	-2,99 (-14,45, 8,47)	0,61	1,02 (-12,47, 10,44)	0,86
<b>LS (%)</b>	19,6 (17,8, 21,5)	-4,46 (-6,98, -1,94)	0,001	-5,69 (-8,21, -3,17)	<0,001
<b>CS (%)</b>	29,3 (26,2, 32,4)	-3,44 (-7,85, 0,96)	0,13	-4,42 (-8,83, -0,02)	0,05

**4. táblázat.** Folyamatosan és alkalmanként hemodializált betegek kontroll személyekhez viszonyított kardiális MR vizsgálattal meghatározott bal kamrai és bal pitvari paramétereit

95% CI: 95%-os konfidencia intervallum, EDV: end-diasztolés volumen, ESV: end-szisztolés volumen, LS: longitudinális strain, CS: circumferenciális strain

Forrás: Thompson, et al. *J Nephrol.* 2019;32(4):615-626.

Irodalom:

- Chen, R., Wu, X., Shen, L.J., Wang, B., Ma, M.M., Yang, Y., et al. Left ventricular myocardial function in hemodialysis and nondialysis uremia patients: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *PLoS One.* 2014;9(6):e100265. doi: 10.1371/journal.pone.0100265.
- Kovács, A., Tapolyai, M., Celeng, Cs., Gara, E., Faludi, M., Berta, K., et al. Impact of hemodialysis, left ventricular mass and FGF-23 on myocardial mechanics in end-stage renal disease: a three-dimensional speckle tracking study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2014;30(7):1331-7. doi: 10.1007/s10554-014-0480-2.

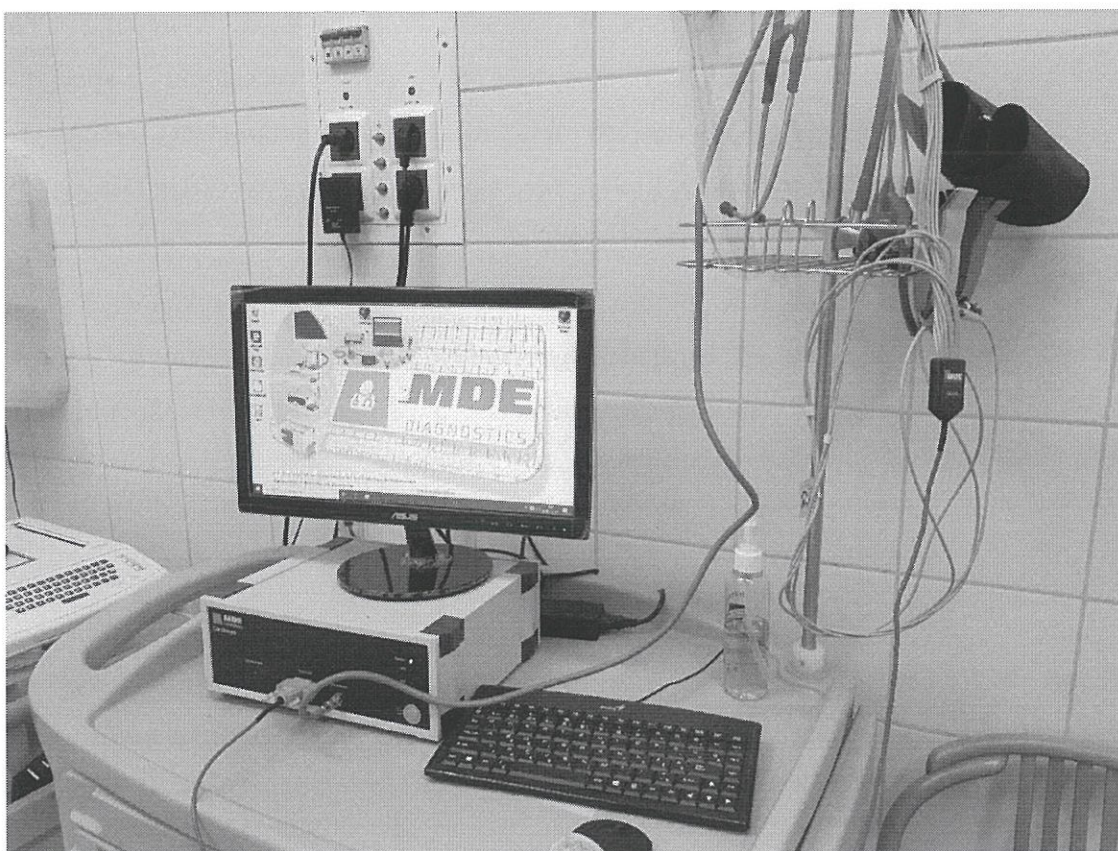


- Kwon, A., Ahn, H.S., Kim, G.H., Cho, J.S., Park, C.S., Youn, H.J. Right Ventricular Analysis Using Real-time Three-dimensional Echocardiography for Preload Dependency. *J Cardiovasc Imaging*. 2020;28(1):36-47. doi: 10.4250/jcvi.2019.0079.
- Li, J., Li, A., Wang, J., Zhang, Y., Zhou, Y. Early Left Ventricular Dysfunction Detected by Speckle Tracking in Long-Term Hemodialysis Patients with Valvular Calcification. *Cardiorenal Med*. 2019;9(1):22-30. doi: 10.1159/000491679.
- Nemes, A., Forster, T. A bal kamra korszerű echokardiográfiás vizsgálata – az M-módtól a 3D speckle-tracking képalkotásig. *Orv Hetilap*. 2015, 156(43), 1723–1740.
- Nemes, A., Kormányos, Á., Domsik, P., Kalapos, A., Lengyel, C., Forster, T. Normal reference values of three-dimensional speckle-tracking echocardiography-derived left atrial strain parameters (results from the MAGYAR-Healthy Study) *Int.J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(6):991-998. doi: 10.1007/s10554-019-01559-z.
- Thompson, R.B., Raggi, P., Wiebe, N., Ugander, M., Nickander, J., Klarenbach, S.W., et al. A cardiac magnetic resonance imaging study of long-term and incident hemodialysis patients. *J Nephrol*. 2019;32(4):615-626. doi: 10.1007/s40620-019-00593-3

**4. Milyen lehetséges fejlődési irányokat lát a vizsgálataival kapcsolatban a jövőben? Hol vannak még fontos technikai nehézségek, melyek megoldásra várnak?**

Az elektrokardiográfiai adatok mérésével kapcsolatban számos szoftveres fejlesztés folyik jelenleg a világban. Ugyan a nemzetközi irodalomban feltalálhatók arra vonatkozó adatok, hogy a manuális és szoftveres QT intervallum, illetve QT diszperzió meghatározás szenzitivitás és specificitás tekintetében jelentősen nem térnek el egymástól, azonban a manuális meghatározás igen időigényes és az ún. interobszerver variabilitás ronthatja a mérési eredmények pontosságát (Savelieva, et al., 1998).

Ezen adatok ismeretében munkacsoportunk évek óta arra törekszik, hogy a már számos esetben alkalmazott manuális EKG elemzés automatizálása érdekében számítógépes szoftverrel rendelkező EKG analizáló berendezést szerezzen be. 2019-ben CardioSys Plus, vérnyomásmérő modullal is kiegészített nyugalmi EKG elemző rendszer érkezett a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Sürgősségi Klinikájára. Ez a műszer magas mintavételezési frekvenciája és hatékony zajszűrő mechanizmusai révén statisztikailag releváns adatok nyerésére alkalmas, melyre a nemzetközi irodalomban is találunk példákat (Varró, at al., 2010, Pueyo, et al., 2011, Kristóf, et al., 2012). A CardioSys készülék a szoftver adta lehetőségei által az ismételt vizsgálatok végzésében is jelentős segítséget nyújt. (pl. hemodialízis során ötszöri mintavételezés) (1. ábra).



1.ábra. CardioSys EKG-elemző készülék a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Sürgősségi Klinikáján

Munkánk során az egyes ionok és EKG paraméterek tekintetében szignifikáns korrelációt találtunk, ami felhívja a figyelmet az elektrolitok aritmia hajlam fokozásában kifejtett lehetséges kóroki szerepére. Az intra-, és inter-dialítikus aritmia hajlam



csökkentését az úgynevezett *ionprofilozás* klinikai alkalmazásával érhetjük el. E módszer kiterjesztett végzésével ugyanis a kezelés során esetlegesen megjelenő ionkoncentráció változások mérsékelhetők, s így a vizsgálati eredményeinkben részletezett aritmia hajlam fokozódás is csökkenthető

#### Káliumszint stabilizálása érdekében alkalmazott eljárásrend

Jelenleg klinikánkon rutinszerűen csak a dializáló és a szubsztitúciós oldat kálium szintje személyre szabott, melyet minden beteg esetén az adott hónapban észlelt szérum kálium szinthez állítanak. Ezek szerint 5 mmol/l-es szérum kálium szint felett 2 mmol/l kálium tartalmú (K2) oldatot, 4-5 mmol/l között 3 mmol/l kálium tartalmú (K3) oldatot, 4 mmol/l-es szérum kálium szint alatt pedig 4 mmol/l kálium tartalmú (K4) oldatot alkalmaznak. Minden olyan esetben, amikor a kezelés során a relatív K csökkenés kapcsán bármikor szívritmuszavart észlelnek, akkor az előbbieken ismertetetthez képest 1 mmol/l-rel magasabb kálium tartalmú oldatot alkalmaznak.

#### Elektrolitokkal kapcsolatos további szabályok

A dializáló és a szubsztitúciós oldat bikarbonát és kalcium szintjének beállítására is lehetőség van. Vizsgálataink során szignifikáns negatív összefüggést találtunk a kezelés végi maximális P hullám intervallum és a P hullám diszperzió értékek, valamint a kezelés eleji bikarbonát értékek közt. A pre-dialitikus bikarbonát meghatározással és a dializáló oldat összetételének módosításával mérsékelhető a hemodialízis kezelés végére jelentkező P hullám intervallum és P diszperzió megnyúlás, s így a pitvari aritmia hajlam fokozódása.

#### Irodalom:

- Kristóf, A., Husti, Z., Koncz, I., Kohajda, Zs., Szél, T., Juhász, V, et al. Diclofenac Prolongs Repolarization in Ventricular Muscle with Impaired Repolarization Reserve. *PLoS One*. 2012; 7(12): e53255. doi: 10.1371/journal.pone.0053255
- Pueyo, E., Corrias, A., Virág, L., Jost, N., Szél, T., Varró, A., et al. A Multiscale Investigation of Repolarization Variability and Its Role in Cardiac

Arrhythmogenesis. *Biophys J.* 2011; 101(12): 2892–2902. doi: 10.1016/j.bpj.2011.09.060

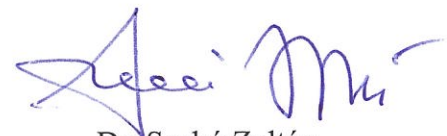
- Savelieva, I., Yi, G., Guo, X., Hnatkova, K., Malik, M. Agreement and reproducibility of automatic versus manual measurement of QT interval and QT dispersion. *Am J Cardiol.* 1998;81(4):471-7. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00927-2.
- Varró, A. and Baczkó, I. Possible mechanisms of sudden cardiac death in top athletes: a basic cardiac electrophysiological point of view. *Pflugers Arch.* 2010;460(1):31-40. doi: 10.1007/s00424-010-0798-0.

Végezetül ismételtten szeretném megköszönni MTA doktori disszertációm alapos és gondos bírálatát, az érdekes, gondolatébresztő kérdéseket és előremutató tanácsokat, melyeket jövőbeli munkám során mindenképpen szeretnék hasznosítani.

Köszönöm, hogy Professor Úr alkalmasnak tartja disszertációm nyilvános vitára tűzését, javasolja értekezésem elfogadását és az MTA Doktora cím számomra történő odaítélését.

Debrecen, 2020. november 06.

Tisztelettel:



Dr. Szabó Zoltán