

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Páll Alida Magdolna

**VESEPÓTLÓ MODALITÁSOK ÉS FARMAKOTERÁPIÁS TÉNYEZŐK PITVARI
ARITMOGENEZISBEN ÉS VEGETATÍV IDEGRENSZERI SZABÁLYOZÁSBAN
BETÖLTÖTT SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA**

**DEBRECENI EGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA
Debrecen, 2018**

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

VESEPÓTLÓ MODALITÁSOK ÉS FARMAKOTERÁPIÁS TÉNYEZŐK PITVARI ARITMOGENEZISBEN ÉS VEGETATÍV IDEGRENSZERI SZABÁLYOZÁSBAN BETÖLTÖTT SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA

Dr. Páll Alida Magdolna

Témavezető: Dr. Szabó Zoltán



**DEBRECENI EGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

Debrecen, 2018

Rövidítések jegyzéke

A.....	mitrális beáramlási sebesség késődiasztolében
ACE.....	angiotenzin konvertáló enzim
ACTH.....	adrenokortikotróp hormon
ANOVA.....	Analysis of Variance, variancia analízis
AP.....	alkalikus foszfatáz
ARB.....	angiotenzin receptor blokkoló
BDZ.....	benzodiazepin
BMI.....	Body Mass Index, testtömegindex
BNP.....	brain natriuretic peptid - pitvari nátriuretikus peptid
CCK.....	kolecisztokinin
CRP.....	C-reaktív protein
DT.....	decelerációs idő
E.....	mitrális beáramlási sebesség koradiasztolében
Ea.....	mitrális anuláris longitudinális elmozdulási sebesség
EKG.....	elektrokardiogram, elektrokardiográfia
EPO.....	eritropoetin
ES.....	extraszisztolé
GABA.....	gamma-aminovajsav
GFR.....	glomeruláris filtrációs ráta
GOT.....	glutamát oxálecetsav transzamináz
GPT.....	glutamát piroszőlősav transzamináz
HD.....	hemodialízis
HDF.....	hemodiafiltráció
HgbA1c.....	hemoglobin A1c
Hgmm.....	higanymilliméter
5-HIAA.....	5-hidroxi indolecetsav
K.....	állandó
LAD.....	bal pitvari harántátmérő
LDH.....	laktát-dehidrogenáz
LVEDV.....	bal kamrai végdiasztolés térfogat
LVESV.....	bal kamrai végszisztolés térfogat
LVMI.....	bal kamrai tömegindex
MCH.....	mean corpuscular hemoglobin - egy vörösvértest átlagos hemoglobin tartalma

MCV.....mean corpuscular volume - a vörösvértestek átlagos térfogat
 MEN..... multiplex endokrin neoplázia
 MHz.....megaHertz
 MIBG.....meta-iodo-benzyl-guanidin
 Pd.....P-hullám diszperzió
 Pdc.....a szívfrekvenciához korrigált P-hullám diszperzió
 Pmax.....leghosszabb P-intervallum
 Pmaxc..... a szívfrekvenciához korrigált P-intervallum
 Pmin..... legrövidebb P-intervallum
 PPI.....protonpumpa-gátló
 PSVT.....paroxizmális szupraventrikuláris tachikardia
 RAAS.....renin-angiotenzin-aldoszteron szisztéma
 RI.....rezisztencia index
 RR.....R-hullámok csúcsai által meghatározott ciklushossz
 SAS.....Statistical Analytic Software
 SCD.....sudden cardiac death - hirtelen szívhalál
 SLE.....szisztémás lupusz eritematosus
 SSS.....sick szinusz szindróma
 SVES..... szupraventrikuláris extraszisztolé
 t.....idő
 TDI..... Tissue Doppler Imaging - szöveti Doppler
 TNF- α tumor nekrozis faktor- α
 TSH.....tireoidea stimuláló hormon
 V.....eltávolított volumen
 VES.....ventrikuláris extraszisztolé
 VF.....ventrikuláris fibrilláció
 VT.....ventrikuláris tachikardia

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	3. oldal
1. Bevezetés.....	7. oldal
A pitvari-, és a kamrai szívritmuszavarok epidemiológiája.....	7. oldal
2. Irodalmi áttekintés.....	8. oldal
2.1. Pitvarfibrilláció.....	8. oldal
2.1.1. A pitvarfibrilláció kóroki tényezői és elektrofiziológiai háttere.....	8. oldal
2.1.2. A pitvarfibrilláció szövődésményei.....	11. oldal
2.2. Kardiovaszkuláris események krónikus vesebetegségben.....	12. oldal
2.3. Pitvarfibrilláció és vesebetegség.....	14. oldal
2.4. Hemodialízis és hemodiafiltráció.....	16. oldal
2.5. A szív vegetatív beidegzése és annak szerepe a pitvari ritmuszavarok kialakulásában.....	18. oldal
2.6. A gamma-aminovajsav szerepe a központi idegrendszerben.....	19. oldal
2.7. A benzodiazepinek farmakológiája, központi idegrendszerre kifejtett hatása.....	21. oldal
2.7.1. A benzodiazepinek farmakokinetikája.....	21. oldal
2.7.2. A benzodiazepinek anxiolitikus hatása.....	22. oldal
2.7.3. A benzodiazepinek további klinikai hatásai.....	23. oldal
2.7.4. A benzodiazepin megvonás okozta tünetegyüttes pathomechanizmusa.....	23. oldal
2.7.5. A benzodiazepin megvonás klinikai következményei.....	24. oldal
2.8. A pseudopheochromocytoma, egy ritka szindróma pathomechanizmusa és klinikai jellemzői.....	25. oldal
3. Kérdésfelvetés.....	27. oldal
4. Tudományos célkitűzések.....	28. oldal
4.1. A pitvari elektromos aktivitást jellemző elektrokardiográfiai markerek tanulmányozása hemodialízis és hemodiafiltráció során.....	28. oldal
4.2. Az anxiolitikum megvonás kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett hatásának vizsgálata.....	29. oldal
5. Betegek és módszerek.....	30. oldal
5.1. Végstádiumú vesebetegek.....	30. oldal
5.2. Hemodialízis és hemodiafiltráció.....	31. oldal
5.3. 12-elvezetéses elektrokardiográfia a vesepótló kezelések során.....	32. oldal

5.4. Vesebetegeink Holter elektrokardiográfiás vizsgálata.....	33. oldal
5.5. Laboratóriumi vizsgálatok a vesepótló kezelések során.....	34. oldal
5.6. Echokardiográfiás vizsgálatok vesebetegekben.....	34. oldal
5.7. Statisztikai elemzés.....	35. oldal
6. Eredmények.....	35. oldal
6.1. P-hullám és vesepótló modalitások.....	35. oldal
6.2. Vesebetegeink laboratóriumi paramétereit.....	37. oldal
6.3. A pitvari elektrokardiográfiás markerek és laboratóriumi paraméterek összefüggései.....	38. oldal
6.4. A testtömeg és a volumenstátusz változása az eltérő vesepótló modalitások során.....	39. oldal
6.5. Vesebetegek és echokardiográfia.....	40. oldal
6.6. Vesebetegeink Holter EKG eredményei.....	42. oldal
6.7. A pitvari elektrokardiográfiás markerek és echokardiográfiás paraméterek összefüggései.....	43. oldal
6.8. A szívfrekvencia és a vérnyomás változása a vesepótló kezelések során.....	44. oldal
7. Anxiolitikum elvonás klinikai következményei egy esetünk elemzése kapcsán..	46. oldal
8. Az anxiolitikum megvonás okozta pseudopheochromocytoma kóroktana és a neurogén kolecisztokinin kapcsolata.....	52. oldal
9. Megbeszélés.....	55. oldal
9.1. Pitvari aritmia vulnerabilitás és a vesepótló kezelés.....	55. oldal
9.2. Az anxiolitikum megvonás következményeinek tanulságai.....	58. oldal
10. Összefoglalás.....	60. oldal
11. Summary.....	62. oldal
12. Irodalomjegyzék.....	64. oldal
13. Tárgyszavak.....	72. oldal
14. Köszönetnyilvánítás.....	73. oldal
15. Függelék, közlemények.....	75. oldal

1. Bevezetés

A pitvari-, és a kamrai szívritmuszavarok epidemiológiája

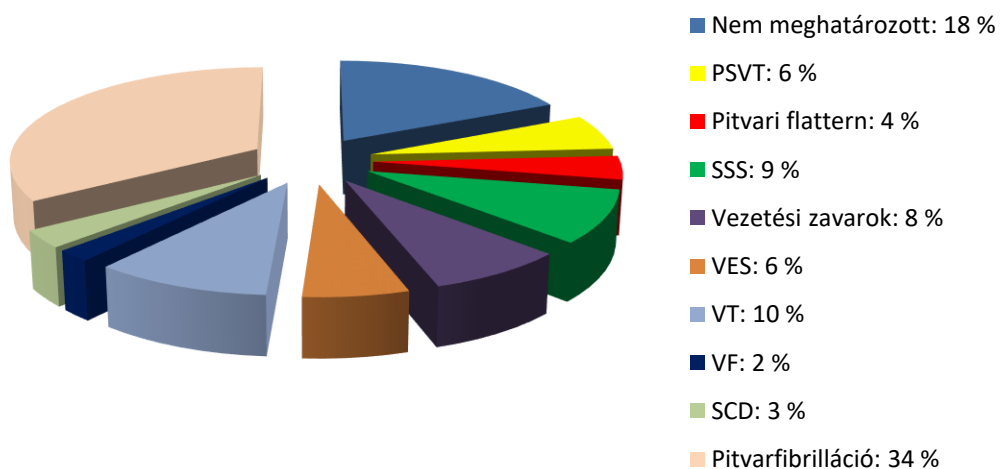
A szívritmuszavarok gyakorisága világszerte emelkedő tendenciát mutat. A diagnosztikus eszköztár folyamatos bővülésének és az egyre hatékonyabb terápiának köszönhetően hosszabb a várható átlagos élettartam, ezáltal magasabb a strukturális szívbetegségek incidenciája, ami mind a pitvari-, mind a kamrai aritmiák kialakulásának kedvez.

Az egyik legnagyobb klinikai jelentőséggel bíró, világszerte növekvő incidenciát és prevalenciát mutató szívritmuszavar a pitvarfibrilláció (**1. ábra**), mely a felnőtt lakosság 0,5-1 %-ában fordul elő. A pitvarfibrilláció a ritmuszavarok miatt bekövetkező hospitalizáció mintegy harmadáért felelős, jelentős mértékben növeli a morbiditást, a mortalitást és az egészségügyi kiadásokat (1).

1. ábra: A ritmuszavarok előfordulásának gyakorisága

(PSVT: paroxizmális szupraventrikuláris tahikardia, SSS: sick szinusz szindróma, VES: kamrai extraszisztolé, VT: kamrai tahikardia, VF: kamrafibrilláció, SCD: angolul: sudden cardiac death - hirtelen szívhalál)

Forrás: Baily D. J Am Coll Cardiol. 1992; 19 (3): 41 A (2).



Újabb adatok alapján, 2030-ra a pitvarfibrilláció gyakorisága az Európai Unióban eléri a 14-17 milliót, ami évente kb. 120-215 ezer új eset regisztrálását jelentené (3).

A több évtizedes időszakot felölelő epidemiológiai vizsgálatok igazolták, hogy a pitvarfibrilláció gyakorisága az életkor növekedésével exponenciálisan nő. A 49 évnél fiatalabbakban 0,12-0,16 %, a 60-70 év közöttiekben 3,7-4,2 %, a 80 év felettekben pedig 10-17 % a prevalenciája. Hetvenöt éves korig férfiakban gyakoribb az előfordulása, azonban - mivel a nők élettartama hosszabb - a 75 évnél idősebb, pitvarfibrillációban szenvedő betegek 60 %-a nő, a férfiak és a nők aránya pedig 1,2:1 (4).

A mortalitási statisztikák romlásában a kamrai ritmuszavarok is fontos szerepet játszanak. A hirtelen szívhalál (angolul: sudden cardiac death - SCD), melyet malignus kamrai aritmiák okoznak, a természetes halálozás kb. 15-20 %-áért felelős. Az Egyesült Államokban incidenciája 180-450 ezer közötti; előfordulása az életkorral növekszik és férfiakban kb. 2-3-szor gyakoribb, mint nőkben. Ötven éves férfiakban incidenciája 100/100000, míg 75 éves férfiakban 800/100000 (5). Magyarországi prevalenciája 1-2/1000 beteg, így hazánkban évente kb. 25000 hirtelen szívhalál következik be (6). Hátterében kb. 80 %-ban iszkémiás szívbetegség azonosítható, azonban a végstádiumú veseelégtelenség is fontos kóroki tényező, ugyanis hemodializált betegekben a hirtelen szívhalál előfordulási gyakorisága 1,4 - 25 % közötti (7-9).

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Pitvarfibrilláció

2.1.1. A pitvarfibrilláció kóroki tényezői és elektrofiziológiai háttere

A pitvarfibrilláció hátterében számos kóroki tényező állhat, melyek sokszor együttesen vesznek részt az aritmogenezisben kulcsszerepet játszó elektrofiziológiai folyamatok kiváltásában. E patogenetikai faktorokat az **1. táblázatban** foglaltam össze. A pitvarfibrilláció

koordinálatlan pitvari aktivációját (pitvari frekvencia: 400-800/perc) gyakran izolált, vagy kapcsolt pitvari extraszisztolék (ES) váltják ki. Az elindító, ún. „trigger” extraütés gyakran bradikardia közben vagy hosszabb pauza után jelentkezik (10). Az esetek többségében jelen van valamilyen anatómiai és/vagy funkcionális miokardium károsodás, így lehetőség adódik egy ún. egyirányú (unidirekcionális) ingerületvezetési blokk kialakulására, mely elősegíti - a pitvarfibrilláció elektrofiziológiai szubsztrátumaként számon tartott - multiplex mikroreentry mechanizmus létrejöttét. E folyamat - egy önmagát gerjesztő kaszkádként - a ritmuszavar ismételt megjelenését, ill. stabilizálódását okozhatja (11).

A tartósan fennálló pitvarfibrilláció a szívizomban számos, ún. *strukturális remodelling*-nek nevezett szöveti változást indukál (12). Ennek részeként a pitvari szívizomsejtekből kollagén képződést serkentő anyagok szabadulnak fel. Az így megjelenő, s az idővel súlyosbodó miokardiális fibrózis az ingerületvezetés inhomogénné válását, a szívizom elektromos működésének megváltozását eredményezi, valamint a depolarizáció és a repolarizáció regionális inhomogenitását, ún. *anizotrópiát* okoz, ami egy újabb pitvarfibrillációs epizód kiváltásában játszhat szerepet (anizotrópiás reentry). A strukturális változások következtében megjelenő szekunder, ún. *elektromos remodelling* (13) során a szívizomsejtben csökken az L-típusú Ca^{2+} - (14), valamint a kifelé irányuló (angolul: outward) tranziens K^{+} -csatorna aktivitása (15), mely a pitvari akciós potenciál, pitvari repolarizáció időtartamát lerövidíti. A pitvari effektív refrakter periódus a ritmuszavar fennállási idejével párhuzamosan csökken, lehetőséget teremtve újabb reentry kör, azaz egy „circulus vitiosus” kialakulására.

1. táblázat. A pitvarfibrilláció kiváltásában szerepet játszó kóroki tényezők

Veleszületett vagy szerzett kóroki tényezők	
Hipertónia, hipertenzív szívbetegség	
Koszorúér-betegség	
Kardiomiopátiák:	
<ul style="list-style-type: none"> • dilatatív kardiomiopátia • hipertrófiás kardiomiopátia • aritmogén jobb kamrai kardiomiopátia (diszplázia) 	
Szerzett billentyűbetegségek:	
<ul style="list-style-type: none"> • mitrális sztenózis • aorta sztenózis 	
Veleszületett szívhibák	
Primer elektrofiziológiai rendellenességek:	
<ul style="list-style-type: none"> • Brugada-szindróma • hosszú-, rövid QT-szindróma 	
Tüdőbetegség	
Vesebetegség	
Átmeneti aritmogén faktorok	
Ioneltérések:	
<ul style="list-style-type: none"> • hipokalémia • hipomagnezémia 	
Mio-, perikarditisz	
Endokrin betegségek:	
<ul style="list-style-type: none"> • hipertireózis • pheocromocytoma 	
Toxikus ártalmak:	
<ul style="list-style-type: none"> • alkohol • antiaritmiás szerek: amiodaron, digoxin • antimikrobás szerek: fluorokinolonok, ketokonazol • antidepresszánsok: fluoxetin, sertralin 	
Posztoperatív állapot	

A fentiekben foglaltakat korábbi elektrofiziológiai vizsgálatok eredményei igazolták. Bebizonyosodott, hogy pitvarfibrillációban a szinusz impulzus intra-, és interatriális vezetési ideje megnő (16), továbbá pitvari ingerületvezetési zavar esetén a testfelszíni elektrokardiogramon mért *P-hullám időtartam* megnyúlik (17, 18), és ilyenkor a pitvari jelátlagolt EKG-n is eltérések észlelhetők (19-21). Egyéb vizsgálatokban azt találták, hogy - a pitvari depolarizáció inhomogenitását fémjelző elektrokardiográfias marker - a *P-hullám*

diszperzió (Pd) paroxizmális pitvarfibrillációban szenvedő, de éppen szinusz ritmusban lévő betegekben a kontroll csoporthoz képest megnyúlik (22-24).

A pitvari strukturális-, és elektrofiziológiai heterogenitás következtében fellépő unidirekcionális ingerületvezetési blokk nem csupán a reentry genesisében, hanem a pitvari extraszisztolék kiváltásában is részt vesz, melyek ugyancsak fontos szerepet játszanak a pitvarfibrilláció kialakulásában (25).

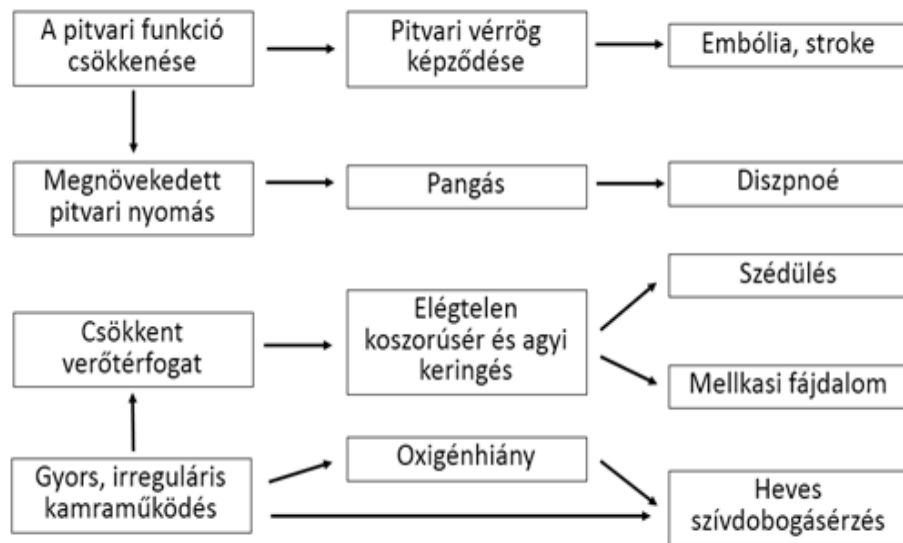
A szinusz impulzus inhomogén vezetődését, a pitvari *anizotrópia* kialakulását számos tényező okozhatja. Ide sorolható a pitvari izomzat megváltozott szövettani szerkezete, az izomrostok akciós potenciáljának kóros átalakulása, a pitvari miokardium fokozott vulnerabilitása, a megnagyobbodott kamra-, és/vagy kamrafal-vastagság, valamint a megnövekedett pitvari volumen-, és nyomásterhelés (26-28). Az eddigi tanulmányok eredményei alapján ismert, hogy különböző intra-, és intercelluláris faktorok (pl. angiotenzin-II, TNF- α) is előidézhethetnek vezetési zavarokat (29), valamint *az aritmogenitást a szimpatikus- és a paraszimpatikus idegrendszer megváltozott működése is befolyásolhatja* (30).

2.1.2. A pitvarfibrilláció szövődményei

Bár a pitvar-kamrai csomó a szupraventrikuláris impulzusoknak csak egy részét vezeti át a kamrákra, a kamrai frekvencia még így is szapora (kb. 120-160/perc) és rendszertelen lehet, ami a hemodinamikai státusz hirtelen vagy lassú romlását okozhatja. A tartósan lerövidült diasztolés telődési idő (a verőtér fogat akár 15-25 %-kal is csökkenhet), az ütésről-ütésre fluktuáló kamrai térfogat a szívüregek dilataciójához, szisztolés-, és diasztolés szívelégtelenséghez, s végül az ún. tahikardiomiopátia kialakulásához vezethet (11). E kórfolyamatot nagyban elősegíti és súlyosbítja az effektív pitvari kontrakciók hiánya, s a következményes pitvar-kamrai disszociáció megjelenése is (**2. ábra**).

A tágult (bal pitvari harántátmérő > 40 mm), igen magas frekvenciával működő, fibrilláló pitvarokban a véráramlás meglassul (ún. pitvari sztázis alakul ki), ami intraatriális vérrögződésre (predilekciós helye a bal pitvari fülcse) hajlamosít. A leszakadt trombus nagyvérkörü embolizációt okozhat. Kiemelendő, hogy 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 agyi esemény rizikója (31, 32). A stroke kialakulásának kockázata a szinusz ritmus és a pitvarfibrilláció váltakozása esetén ugyancsak fokozott (33). Mindezek alapján nem meglepő, hogy a pitvarfibrillációban szenvedő betegek ösztörtalitása kb. 1,7-2,6-szoros a szinusz ritmusban lévő populációhoz képest (34).

2. ábra: A pitvarfibrilláció szövődményei



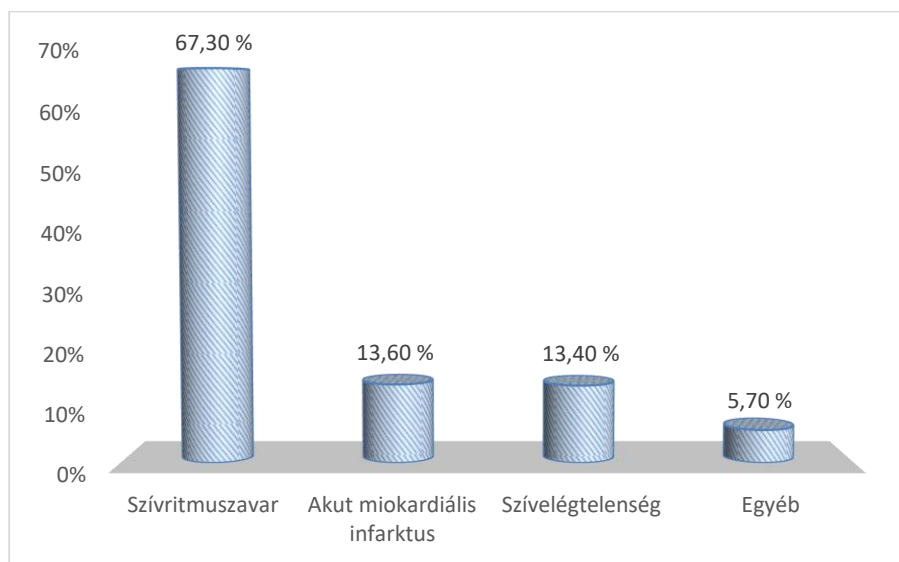
2.2. Kardiovaszkuláris események krónikus vesebetegségben

A krónikus vesebetegség miatt gondozott páciensek kb. 1%-a végstádiumú veseelégtelenségben szenved (glomeruláris filtrációs ráta - GFR < 15 ml/perc/1,73 m²), mely világszerte mintegy 2,5 millió beteg vesepótló kezelését vonja maga után. Jól ismert tény, hogy

a krónikus vesebetegek gyakori és korai halálozásában a különböző kardiovaszkuláris szövődmények (pl: iszkémiás szívbetegség, szisztolés-, és diasztolés szívelégtelenség, *szívritmuszavarok*, stroke) jelentős szerepet játszanak (35, 36). Az I. stádiumú vesebetegekhez (GFR: 60-89 ml/perc/1,73 m²) viszonyítva, a III. stádiumú vesebetegekben (GFR: 30-44 ml/perc/1,73 m²) 2-szeres, míg a IV. stádiumú vesebetegekben (GFR: 15-29 ml/perc/1,73 m²) 3-szoros a kardiovaszkuláris események előfordulási gyakorisága (37). A hemodialízisben részesülő betegek összhalálzásának 42,5 %-a kardiális eredetre vezethető vissza (38). A krónikus vesebetegségben szenvedőkben mind a pitvari-, mind a kamrai szívritmuszavarok kialakulásának kockázata fokozott; végstádiumú veseelégtelenség esetén a kardiális mortalitás 67,3 %-a (**3. ábra**), míg hemodializált betegekben 52 %-a malignus szívritmuszavarral hozható összefüggésbe (39).

3. ábra. Kardiális halálozás végstádiumú vesebetegekben

Forrás: Szeto CC, Wong TY, Chow KM, et al.: 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; 18 (5): 977-982 (39).



2.3. Pitvarfibrilláció és vesebetegség

Krónikus vesebetegségben szenvedőkben a pitvari ritmuszavarok, így a pitvarfibrilláció kialakulásának kockázata fokozott. Egy 2010-ben publikált tanulmányban összesen 3267 felnőtt, veseelégtelenségben szenvedő, de dialízis kezelésben még nem részesülő beteg adatait elemezték. A vizsgálatban résztvevők átlagos GFR értéke $43,6 \pm 13,0$ ml/perc/1,73 m² volt, a vizsgáltak 55 %-ában a GFR nem érte el a 45 ml/perc/1,73 m²-t. A betegek 18 %-ában detektáltak pitvarfibrillációt (40).

Krónikus vesebetegekben e pitvari aritmia hátterében számos ok állhat (4. ábra). Az ún. urémiás toxinok felszaporodása, a különböző ion-, és metabolikus eltérések (hiperkalémia, hiperfoszfátémia, hipokalcémia, acidózis) jelentős szerepet játszanak e ritmuszavar kiváltásában (41).

Patogenetikai faktorként azonosítható *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 is (42).

Fontos tényező - a tartós-, vagy intermittáló volumenterhelés okozta - fokozott pitvari falfeszülés, amit az emelkedett agyi nátriuretikus peptid (angolul: brain natriuretic peptid - BNP) vesebetegekben mért magas szintje is bizonyít (43).

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) fokozott aktivitása pedig a pitvari miokardium fibrózisát eredményezi, ami a reentry mechanizmus tartóssá válását okozhatja (43).

A vesebetegség szövődményeként gyakran megjelenő vérszegénység, a malnutríció (44), a szekunder hiperparatireózis, az amiloidózis kóroki szerepe sem elhanyagolható (45). Az

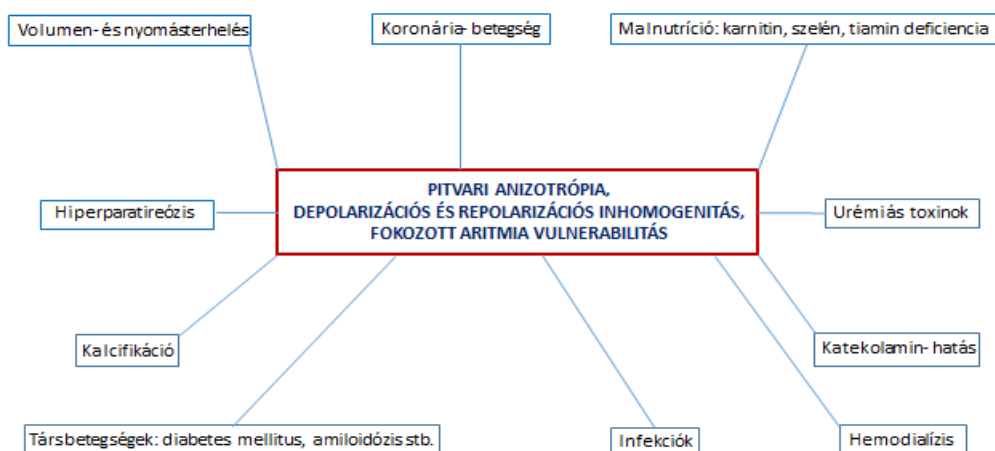
aritmogenezis háttérben endothel diszfunkció, fokozott oxidatív stressz, ill. perzisztáló gyulladásoos aktivitás is feltételezhető (46).

Mindezen tényezők hatására a pitvari szívizomsejtek elektromos működése módosulhat, *depolarizációs és repolarizációs inhomogenitás* jöhet létre, mely a pitvari aritmiák elektrofiziológiai háttéréül szolgálhat (42, 47-49) és a P-hullám időtartammal, P-hullám diszperzióval jól jellemezhető.

Korábbi vizsgálatok azt is bizonyították, hogy a hemodialízis a pitvari elektromos működést önmagában, egyéb kóroki tényező nélkül is befolyásolhatja, s így pitvarremegést indukálhat. Ez a megállapítás - a kezelés során megfigyelhető - gyors ionkorrekcióval, a metabolikus acidózis hirtelen megszűnésével, ill. a falfeszülés rapid csökkenésével magyarázható. Továbbá azt is kimutatták, hogy a pitvari aritmiák tekintetében a veseptló kezelés kezdete, ill. az utána következő pár óra a kritikus időszak (50, 51).

Vesebetegekben a pitvarfibrillációhoz köthető mortalitásért elsősorban a tromboembóliás szövődmények felelősek (37), azonban a kedvezőtlen hemodinamikai következmények szerepe sem elhanyagolható.

4. ábra. Az aritmiák kiváltásában szerepet játszó kórállapotok vesebetegekben



2.4. Hemodialízis és hemodiafiltráció

A végstádiumú vesebetegek nefrológiai ellátásának javítása érdekében egy új vesepótló kezelési eljárást, az ún. hemodiafiltrációt (HDF) vezették be. E modalitás különös jelentőségét az adja, hogy a hemodiafiltrációban részesülők mortalitási rátája 35 %-kal kisebb, mint a hagyományos hemodialízis (HD) programban résztvevő betegeké (52). 2015-ben Nistor és munkatársai arra a következtetésre jutottak, hogy a hemodiafiltráció csak a kardiovaszkuláris halálozást csökkenti, az ösztörtalításra viszont nincs hatással (53). Ugyanakkor, Maduell és munkacsoportja egy 2017-ben közölt, összesen 3 évig tartó tanulmányban, 3075 páciens adatait megvizsgálva, azt találták, hogy a HDF mind az ösztörtalítás, mind a kardiovaszkuláris mortalitást csökkenti (54).

A konvencionális hemodialízissel szemben - amely az urémiás toxinokat elsősorban azok molekulatúlyától függően, diffúzióval eliminálja a szervezetből - a hemodiafiltráció, az ún. *konvektív transzport* révén, a középnagy molekulatúlyú (β_2 -mikroglobulinnal jellemezhető) toxikus polipeptidek eltávolítását is szolgálja (55).

Hemodiafiltráció során nagy ultrafiltrációs koefficienssel jellemezhető, ún. high-flux filtereket használnak, melynek eredményeként nagy mennyiségű ultrafiltrátum képződik. Emiatt - a dialízis készülék által előállított - ún. ultra-tiszta 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 alatt kb. 18-24 liter dializáló oldat pótlására van szükség (56).

A hemodiafiltráció biztonságosságát és hatékonyságát számos tanulmány vizsgálta. Igazolták, hogy a hemodiafiltráció során észlelt magas ultrafiltrációs ráta ellenére, csökken az intra-, és interdiafiltrációs hipotenzív periódusok száma. A betegek a kezelést jobban tolerálják, s javul az életminőségük. E jelenség háttere pontosan még nem tisztázott, felvetődik a

vazodilatatív ágensek hatékonyabb eltávolításának, ezáltal a perifériás vazomotor aktivitás kedvező modulációjának szerepe (57). A vérnyomáscsökkenés megelőzésében a szubsztitúciós folyadék magas Na^+ -tartalma is oki tényező lehet. A kezelést követő fáradtságérzés a fenti mechanizmusok révén mérséklődik, mely elsősorban a nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegek esetén jár klinikai előnnyel.

A hagyományos hemodialízisben részesülő betegek 80-100 %-ában eritropoetin (EPO) adását indokló vérszegénység fejlődik ki. Hemodiafiltráció során mérséklődik az anémia gyakorisága, így a kezelték EPO igénye is csökken. A jelenség pontos mechanizmusa még kérdéses, felvetődik, hogy e kezelési stratégia alkalmazásakor a vérképzést gátló faktorok távoznak a szervezetből (58). Az anémia gyakoriságának kedvező változásához a gyulladással szövődmények visszaszorítása is hozzájárulhat, ugyanis az akut fázis fehérjék, a gyulladással mediátorok (C-reaktív protein, interleukin-1, interleukin-6, reuma faktor) koncentrációja a kezelés során, és azt követően sem emelkedik. Kiemelendő, hogy hemodiafiltráció alkalmazásával csökken az oxidatív stressz (59), s javul a lipid profil (60).

A β_2 -mikroglobulin koncentrációjának csökkenése az amiloidózis incidenciáját kb. 50 %-kal mérsékli (61). A konvencionális vesepótló kezelés mellett ritkán perifériás urémiás neuropátia is kialakulhat, míg ezzel szemben a konvektív kezelés során a neurológiai tünetek enyhüléséről számolnak be (62).

Mindezen kedvező hatások és a mortalitási mutatók javulása alapján, napjainkban a hemodiafiltrációt tartják a leghatékonyabb és legmodernebb vesepótló kezelési eljárásnak.

2.5. A szív vegetatív beidegzése és annak szerepe a pitvari szívritmuszavarok kialakulásában

A szív önálló ingerképző-, és ingerületvezető rendszerrel rendelkezik, vegetatív beidegzése kifejezetten gazdag. A pitvarokhoz mind szimpatikus-, mind paraszimpatikus rostok futnak, míg a kamrák beidegzése döntően szimpatikus (63).

A *szimpatikus idegrendszer* rostjai a hypothalamus hátsó és laterális magjaiból erednek, majd a paraspinalis ganglionokban végződnek. Innen a rostok a Th1-5 gerincvelői szegmentumokból kiindulva a plexus cardiacushoz futnak. Az idegsejtek axonjai a ganglion stellatumban kapcsolódnak át, majd a nagy artériák és a coronariák mentén haladva érik el a szívizmot. Szimpatikus idegrendszeri izgalom során az idegvégződésekből - ingerületátvivő anyagként - *noradrenalin* szabadul fel, ami a szívizomsejtek, döntően β_1 -receptorain hatva emeli az intracelluláris Ca^{2+} -koncentrációt, melynek következtében a szívizomsejtek kontraktilitása fokozódik (pozitív inotrópia). Ezen felül szimpatikus tónusfokozódáskor emelkedik a szívfrekvencia (pozitív kronotrópia), nő az ingerületvezetési sebesség (pozitív dromotrópia), fokozódik a kamrai munkaizomzat ingerlékenysége (pozitív batmotrópia), és gyorsul az izomrelaxáció is (pozitív luzitrópia) (64).

A *paraszimpatikus rostok* a nyúltagyi magvakból (nucleus ambiguus, tractus solitarius, dorsális motoneuronok) erednek, majd a nervus vagusban (X. agyideg, bolygóideg) 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 szinusz csomót, addig a bal oldali bolygóideg inkább a pitvar-kamrai csomót idegzi be. A kolinerg rostokból felszabaduló *acetilkolin* a szívizom muszkarin (M_2)-receptorain fejti ki hatását. Vagus izgalom hatására a sejtekből K^+

áramlik ki, ami a sejtmembrán hiperpolarizációját eredményezi. Fiziológias körülmények között állandó vagus tónus érvényesül, ami a nyugalmi, szinusz csomóból kiinduló spontán ingerképzést kissé lassítja. Ezt a tényt jól reprezentálja, hogy paraszimpatolitikus gyógyszerek, mint pl. az atropin adását követően a szívfrekvencia megemelkedik (64).

A fentiek mellett a miokardiumban és az epikardiumban ún. mechano-, ill. kemoszenzitív receptorok is jelen vannak, amelyek afferens impulzusokat közvetítenek a központi idegrendszerbe (63).

Korábbi tanulmányok eredményei alapján a vegetatív idegrendszer a pitvari aritmiák (pl. szinusz tahikardia, pitvari tahikardia, pitvarfibrilláció) kiváltásában, és fenntartásában is fontos szerepet játszik (65). Megfigyelték, hogy fiatal páciensek paroxizmális, ún. „lone” pitvarfibrillációjában (ahol a háttérben nincs kimutatható kardiális rizikófaktor és/vagy strukturális szívbetegség) fokozott vagus tónus érvényesül (66). Ezzel szemben, strukturális szívbetegség fennállása esetén inkább a szimpatikus idegrendszeri aktiváció dominál. Posztoperatív betegekben - Holter elektrokardiográfiával nyert szívfrekvencia variabilitási adatok elemzése alapján - megállapították, hogy a szimpatikus idegrendszeri aktiváció, illetve a paraszimpatikus tónus csökkenése egyaránt szerepet játszik a műtét utáni időszakban jelentkező paroxizmális pitvarfibrilláció és pitvari flutter kialakulásában (67, 68).

2.6. A gamma-aminovajsav szerepe a központi idegrendszerben

A *gamma-aminovajsav (GABA)* mind a központi idegrendszerben (KIR), mind a gerincvelőben megtalálható aminosav. A központi idegrendszerben elsősorban lokális, rövid lefutású interneuronokban van jelen, míg a gerincvelőben a preszinaptikus gátló folyamatokban vesz részt. A GABA a központi idegrendszer egyik legfontosabb *gátló* neurotranszmittere.

A GABA a glutamátból a glutamát-dekarboxiláz enzim hatására szintetizálódik. A szinaptikus vezikulákból döntően Ca^{2+} -függő exocitózissal szabadul fel. Hatásának

felfüggesztéséért a szinapsziszból történő diffúzió, valamint a reuptake folyamatok egyaránt felelőssé tehetőek. Lebontását a GABA-transzamináz végzi (69).

Jelen tudásunk szerint háromféle GABA-receptor ismert. A GABA_A- és a GABA_C-receptorok több alegységből felépülő, ún. ionotróp receptorok. A GABA_B-receptor 7 transzmembrán fehérjéből álló, G-protein függő, ún. metabotróp receptor. A GABA_A-receptor tulajdonképpen egy Cl⁻-csatorna, ami 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 rendelkezik, melyeknek köszönhetően nemcsak a GABA molekulák megkötésére képes, hanem pl. a barbiturátok, a benzodiazepinek (BDZ-k) és a neuroszteroidok befogadására is alkalmas (69). Az alegységeknek több típusuk van (pl. α , β , γ), ami elméletileg igen nagy strukturális változatosságot eredményez. Nem minden kombináció stabil és néhányuk, mint pl. a központi idegrendszeri ((α 1)₂, (β 2)₂, γ 2) sokkal gyakoribbak, mint mások. Az agy különböző területein más és más szerkezetű GABA_A-receptorok expresszálódhatnak. Sajnos még csak részben ismerjük a natív GABA_A-receptorok alegység-összetételét. Ez a változatosság molekuláris alapot képezhet a különböző vegyületek némileg eltérő hatásspektrumához (70).

Egy lehetséges GABA_A-receptor modell szerint a GABA kötőhelye a β -alegységen helyezkedik el. Ugyanitt található az antagonistá bicuculline (a GABA kötődését gátolja) kötőhelye is. Az α -alegységen az etanol, a barbiturátok, az anesztetikumok és a pikrotoxin (a Cl⁻-csatorna gátlószere) kötőhelyei találhatóak. A benzodiazepinek kötőhelyei a γ -alegységen (ω -receptor) vannak jelen. A benzodiazepinek önmagukban - még viszonylag nagy koncentrációban - sem képesek a GABA_A-receptorokat aktiválni. Hatásuk abban nyilvánul meg, hogy fokozzák a Cl⁻-csatorna nyitási frekvenciáját, azaz a csatorna gyakrabban fog

kinyitni. Léteznek BDZ-receptor inverz agonista anyagok (β -karbolin, Ro 15-4513), 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, növelik a csatorna nyitvatartási idejét (71, 72). A GABA_A-receptor szerepet játszhat számos más gyógyszer vagy kábítószer (pl. általános anesztetikumok, mint a propofol, halothan) központi idegrendszeri hatásának kifejlődésében is.

A GABA-erg neuronoknak jelentős szerepük van az érzékelésben, a megfelelő szenzomotoros válasz kiváltásában, a memória és a tudatállapot fenntartásában. Segítik az álomba merülést, javítják az alvás minőségét, mivel izomrelaxáns és szedatív hatással is bírnak. Csökkentik a szorongást és a hangulatingadozást, valamint fájdalomcsillapító tulajdonsággal is rendelkeznek. A fentiek mellett a GABA-erg rendszer mind direkt, mind indirekt módon (a nucleus ambiguuson és a nervus vaguson keresztül) a kardiovaszkuláris szisztéma működését is befolyásolja (73, 74). Kontrollálja a vaszkuláris tónust, ezáltal a vérnyomást és a szívfrekvenciát is szabályozza (75, 76).

2.7. A benzodiazepinek farmakológiája, központi idegrendszerre kifejtett hatása

2.7.1. A benzodiazepinek farmakokinetikája

A BDZ-k a GABA_A-receptorokon (γ -alegység, ω -receptor) keresztül fejtik ki hatásukat, fokozzák a Cl⁻-csatorna nyitási frekvenciáját, ezáltal hiperpolarizációt okozva, gátolják az idegsejteket ingerületbe hozó transzmitterek hatását. A BDZ-k kötődését kompetitíven gátló vegyület a *flumazenil*.

A BDZ-származékok lipidoldékony szerek, orális adagolás esetén gyakorlatilag teljesen felszívódnak. A beadástól a maximális plazmakoncentráció eléréséig eltelt idő kb. 30 perc és 4 óra között van; többségük jelentősen kötődik plazmafehérjékhez. Minél lipofilebb egy BDZ-származék, annál gyorsabban jut be az agyszövetbe. Erősen lipidoldékony a diazepam, így

annak hatásai, mellékhatásai hamarabb jelentkeznek. Ugyanakkor gyorsabb az eloszlása a perifériás szövetekben, ezáltal hatása hamarabb lecseng. Kevésbé lipofil vegyület a lorazepam, így ennek hatása lassabban fejlődik ki, azonban tartósabb. A BDZ-k bejutnak a magzatba és az anyatejbe is.

A benzodiazepinek metabolizmusában oxidációs és konjugációs folyamatok egyaránt részt vesznek. Oxidáció során aktív metabolitok keletkezhetnek, többségük ezen az úton metabolizálódik (pl. diazepam). Konjugáció alkalmával egyes származékaik glükuronsavhoz kapcsolódnak (pl. lorazepam). Az oxidációs folyamatot jelentősen befolyásolja az életkor és a májfunkció. Idősebb korban az elimináció jelentősen csökken, miközben az érzékenység általában nő. Ez szükségessé teheti a dózis csökkentését, valamint különös óvatosságot igényel hosszú hatástartamú szerek esetén. A benzodiazepinek a vizelettel ürülnek a szervezetből (77).

2.7.2. A benzodiazepinek anxiolitikus hatása

A benzodiazepinek családjába tartozó vegyületek valamennyien hatékony *szorongáscsökkentők*, kis dózisban főleg e tulajdonságuk érvényesül. A legszelektívebb feszültségoldónak az *alprazolamot* tartják. 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 nem hatásosak a paroxizmális szorongásos állapotokban. A „nagy potenciálú” szerek 10 mg-os dózis alatt is hatékonyak (pl. alprazolam, lorazepam, clonazepam) és alkalmasak a pánikrohamok kezelésére is. A benzodiazepinek anxiolitikus hatásával szemben kifejlődő tolerancia kérdése további vizsgálatok tárgyát képezi (78).

2.7.3. A benzodiazepinek további klinikai hatásai

A benzodiazepinek *sedato-hipnotikus* hatással is rendelkeznek, megváltoztatják a fizioológias 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 álmodást, 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.

Hatékony *görcsgátló* szerek, sőt centrális *izomrelaxáns* hatásuk is van. Antikonvulzív hatással szemben azonban gyorsan tolerancia fejlődik ki.

Mellékhatások tekintetében kiemelendő, hogy bágyadtságot, *memória-, és figyelemzavart, a tanulási képesség csökkenését* válthatják ki. Ritkán - paradox jelenségként - *fokozott aktivitás, nyugtalanság* léphet fel.

Nem elhanyagolható a benzodiazepinek kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett hatása sem, ugyanis nagyobb dózisban alkalmazva *vérnyomáscsökkenést*, következményes *tahikardiát, légzésdepressziót* okozhatnak (78).

2.7.4. A benzodiazepin megvonás okozta tünetegyüttes pathomechanizmusa

A benzodiazepinek szedése hosszú távon, napi rendszerességgel, nagy dózisban alkalmazva, bizonyítottan hozzászokást, testi (szomatikus) és lelki (pszichés) függőséget okoz. A benzodiazepin függőség kialakulásának kockázata a napi adagok nagyságának és a kezelés időtartamának emelésével drasztikusan nő, és magasabb azoknál, akik kórelőzményében alkohol-, ill. drog-, és/vagy gyógyszerfüggőség szerepel (79).

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) csökken a felszíni GABA_A-receptorok sűrűsége (ún. down reguláció). A benzodiazepinek hosszan tartó alkalmazása esetén tapasztalható, alteráló idegrendszeri válaszkészség háttérében számos egyéb hipotézis is felmerült. Így egyes központi idegrendszeri lokalizációkban a receptorok konformációváltozását, azok 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 hosszan tartó BDZ adagolás során fellépő neuro-adaptáció, a *tolerancia* kialakulásában. Ugyanakkor kompenzatórikusan fokozódik a *glutamát*, mint fontos *excitátoros* neurotranszmitter termelődése, ami hirtelen BDZ megvonás esetén még inkább felerősödik, ezáltal nő a KIR érzékenysége (80).

2.7.5. A benzodiazepin megvonás klinikai következményei

Tartós, nagy dózisú BDZ kezelés dependenciát okozhat, ezáltal e szerek hirtelen megvonásakor ún. *elvonási szindróma* alakulhat ki, mely elsősorban *feszültség*, *tremor*, *verejtékezés* klinikai képében jelentkezhet. Az alvás felületessé válik és nem pihentető. *Izomgörcs*, *izomrángás*, sőt ritkán *epilepsziás roham* is előfordulhat. *Palpitáció*, légszomjjal járó *pánikrohamok* figyelhetőek meg, sőt a BDZ-k utáni vágy olykor elviselhetetlenné válik. A beteg fizikailag és lelkileg is kimerülhet. A BDZ elvonás akut időszaka (kb. 10-14 nap) után következő néhány hónapban *hangulatváltozás*, *félelem*, *depresszió*, *izgatottság*, *pánikrohamok*, *figyelemzavar*, *szexuális zavar* uralhatja a képet, illetve *kognitív diszfunkció* és *feledékenység* jelentkezhet. A hosszan tartó pszichológiai-érzelmi instabilitás következtében, sok páciens nem

képes leküzdeni az elvonási tüneteket és újra használni kezdi a BDZ származékokat, így az ördögi kör bezárul (81-83).

2.8. A pseudopheochromocytoma, egy ritka szindróma pathomechanizmusa és klinikai jellemzői

A pseudopheochromocytoma a *szimpatikus* idegrendszer túlműködése által kiváltott, *rapid* lefolyású tünetegyüttes, a malignus *hipertenzió* egyik ritka oka (84, 85). Tünetei a következők lehetnek: hirtelen, rohamokban jelentkező vérnyomás-emelkedés, palpitáció, mellkasi fájdalom, fokozott verejtékezés, tremor, fejfájás, szédülés, átmeneti tudatzavar (86-88). Egy-egy roham percekig, de akár órákig is eltarthat.

A pheochromocytoma, mint jól ismert endokrin kórkép, szintén okozhat rohamokban jelentkező hipertenziót. A szekunder hipertónia ezen formája a magas vérnyomásban szenvedő populáció < 0,1 %-át érinti. Hátterében általában a mellékvesevelőből kiinduló daganat áll (sporadikus pheochromocytoma: kb. az esetek 70-75 %-a), ami általában benignus, de kb. 5-10 %-ban malignus is lehet. Familiáris, örökletes formája is ismert, melynek gyakorisága kb. 25-30 %. Ide sorolható a MEN (multiplex endokrin neoplázia) IIa és IIb, mely szindrómák részjelensége a pheochromocytoma. Ez utóbbi tünetegyüttesek kiváltásáért a 10 kromozómán elhelyezkedő Ret protoonkogén mutációját feltételezik. A tumorból történő hirtelen katekolamin kiáramlás többek között (palpitáció, tachikardia, verejtékezés, elsápadás, fejfájás) jelentős tenzióemelkedést eredményezhet. A 24 órás, gyűjtött vizeletből katekolamin bomlástermékek (metanefrin/normetanefrin: > 297/354 ug/nap, szerotonin, 5-hidroxi-indolecetsav) mutathatóak ki, valamint az egyes rohamok alatt a szérumban magasabb katekolamin-szint detektálható. Rohamtól függetlenül a plazma kromogranin A-szintje is

megemelkedik. Ezek segítenek a diagnózis felállításában, ill. a differenciáldiagnosztikában (89, 90).

A két fenti entitás közötti lényeges különbség, hogy a pseudopheochromocytoma háttérében *nem katekolamint szekretáló tumor áll*, az egyes epizódok között, ill. a paroxizmusok alatt a vérből és a vizeletből katekolamin bomlástermékeket nem lehet, vagy csak minimális mértékben lehet kimutatni (91-94). Számos klinikai állapot vezethet pseudopheochromocytomához (**2. táblázat**) (95).

A táblázatból kiemelendő, hogy bizonyos farmakológiai ágensek (pl. szimpatomimetikumok, triciklikus antidepresszánsok) alkalmazásakor, a szimpatikus idegrendszeri aktivációnak köszönhetően pseudopheochromocytoma léphet fel (96-99).

2. táblázat. Pseudopheochromocytomához vezető kórokok

Endokrin	hipertireózis, karcinoid, hipoglikémia, inzulinóma, adrenális medulláris hiperplázia, reninóma
Farmakológiai	triciklikus antidepresszánsok, monoamino-oxidáz gátlók, kokain, alkoholmegvonás
Kardiovaszkuláris	iszkémiás szívbetegség, aritmiák, renovaszkuláris betegségek
Neurológiai	migrén, stroke, epilepszia, meningeóma
Egyéb	preeklampszia/eklampszia, alvási apnoe szindróma, pánik-szindróma

3. Kérdésfelvetés

A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézetében belgyógyász szakorvosként és PhD hallgatóként érdeklődésem a szívritmuszavarok kóroktana, diagnosztikája és kezelése, továbbá az aritmiák rizikóbecslésének lehetőségei felé fordult. Gyógyító munkám során gyakran találkozom végstádiumú vesebetegekkel, s e páciensek kórtörténetének tanulmányozása nagyban hozzájárult ahhoz, hogy tudományos tevékenységem a kardiológia és a nefrológia határterülete felé irányuljon. Vizsgálataim megkezdését támogatta az a tény is, hogy a hemodiafiltráció aritmogenezisben betöltött szerepe pontosan még nem tisztázott, továbbá az sem ismert, hogy a kedvezőbb mortalitási statisztikák hátterében szerepe van-e a ritmuszavarok kisebb gyakoriságának.

Sürgősségi és intenzív terápiás orvosi tevékenységem alkalmával egy olyan beteg kivizsgálásában és kezelésében vehettem részt, akinek akut állapotrosszabbodását - a szimpatikus idegrendszeri aktiváció következményeként megjelenő - értónus-szabályozási zavar, súlyos hipertenzió, agyi keringészavar és szinusz tahikardia okozta. E kritikus, életveszélyes kórkép hátterében a korábban rendszeresen alkalmazott anxiolitikus terápia hirtelen elhagyása igazolódott. Vizsgálataim második részében e ritka, súlyos, azonnali ellátást igénylő kórállapot, az ún. *pseudopheochromocytoma* pathomechanizmusát, farmakoterápiával való összefüggését tanulmányoztam.

4. 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.

4.1. A pitvari elektromos aktivitást jellemző elektrokardiográfiai markerek tanulmányozása hemodialízis és hemodiafiltráció során

- a) Észlelhető-e eltérés a *P-hullám intervallum* és a *P-hullám diszperzió* változásának tekintetében hemodialízis és hemodiafiltráció során?
- b) A Holter elektrokardiogramok adatainak mennyiségi és minőségi aritmia analízise alapján, van-e különbség a pitvari szívritmuszavarok vonatkozásában a két vesepótló kezelési módszer között?
- c) Van-e szignifikáns összefüggés az egyes laboratóriumi markerek (különös tekintettel az elektrolit értékekre) és a pitvari elektrokardiográfiai paraméterek között?
- d) Az echokardiográfias paraméterek és a pitvari elektrokardiográfias markerek összefüggésének vizsgálata.

4.2. Az anxiolitikum megvonás kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett hatásának vizsgálata

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

- 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 egy esetünk kapcsán, különös tekintettel az értónus szabályozására és a pitvari aritmogenezisre. E klinikai tünetegyüttes hátterében álló, eddig nem azonosított farmakológiai mechanizmusok keresése.

5. Betegek és módszerek

5.1. Végstádiumú vesebetegek

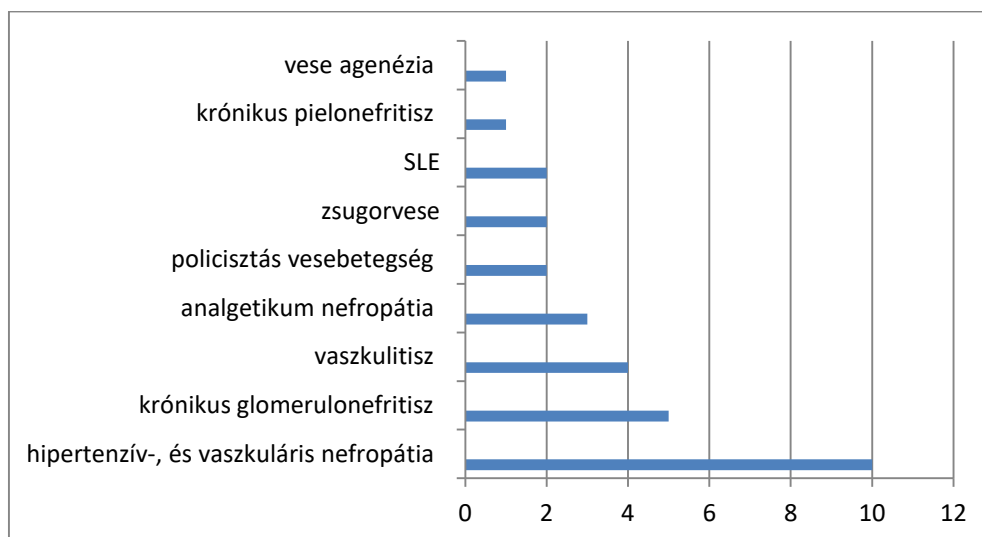
Vizsgálataink során 30, végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő, s emiatt vesepótló kezelésre szoruló beteg adatait tanulmányoztuk (férfi: 18, nő: 12; átlagéletkor: $60,57 \pm 13,62$ év, 23-tól 85 éves korig). A krónikus veseelégtelenség háttérében döntően hipertenzív-, és vaszkuláris nefropátia, valamint krónikus glomerulonefritisz volt azonosítható (**5. ábra**).

Első lépésként, 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 vizsgálatba való beválasztásnál a szív ingerképzetését és ingerületvezetését befolyásoló kórállapotok (pl. diabétesz, hemokromatózis, szarkoidózis, amiloidózis, Parkinson-kór, karcinoid) kizárási kritériumként szerepeltek. Pitvarfibrilláció egyik páciensünk kórtörténetében sem szerepelt. Az EKG aritmia markereit befolyásoló gyógyszeres kezelés (pl. amiodaron, sotalol, makrolid antibiotikumok, gombaellenes szerek, haloperidol, szelektív szerotonin reuptake gátlók) is kizáró tényező volt. A vizsgálatba történő bevonást a pajzsmirigy diszfunkciója, továbbá a Ca^{2+} -anyagcsere zavarai sem tették lehetővé.

A páciensek közül 27-nek hipertóniája (artériás vérnyomás $> 140/90$ Hgmm) volt, 5 betegnél diszlipidémiát észleltünk (szérum koleszterin $> 5,2$ mmol/l), hárman pedig - kerékpár ergometriával igazolt - iszkémiás szívbetegségben szenvedtek (**3. 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 Etikai Bizottsága a vizsgálati protokollt jóváhagyta.

5. 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 eritematosus, n = 2), krónikus pielonefritisz (n = 1), vese agenézia (n = 1))



3. táblázat. A vizsgált vesebetegek klinikai adatai

Klinikai paraméter	Érték
Átlagos életkor (év)	60,57 ± 13,62
A vesepótló kezelés ideje (hónap)	93,13 ± 70,09, medián: 5 (interkvartilis tartomány: 4-11)
Nem (ffi/nő)	18/12
Hipertónia	27/30 (90 %)
Iszkémiás szívbetegség	3/30 (10 %)
Miokardiális infarktus	3/30 (10 %)
Hiperlipidémia	5/30 (16,7 %)

5.2. Hemodialízis és hemodiafiltráció

A vesepótló kezeléseket Fresenius 4008-S és H készülékekkel (Fresenius Medical Care, Bad Homburg; Németország), Fx60 és Fx80 high-flux poliszulfon dializáló kapillárisokkal (Fresenius) végeztük. A kezelések időtartama heti 3x4 óra volt. Hemodiafiltráció során az ún. poszt-dilúciós módszert alkalmaztunk. 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 - ACE-gátló, angiotenzin receptor blokkoló - ARB, β -receptor blokkoló, Ca^{2+} -antagonista, digitális, nitrát) nem módosítottunk. A vizsgálatok napján Na^+ -heparinon kívül más gyógyszert a betegek nem kaptak. A vesepótló kezelések alatt az artériás vérnyomást nem invazív módszerrel mértük. A véráramlás sebessége $338 \pm 11,6$ ml/perc volt, s e tekintetben a két modalitás között szignifikáns különbség nem volt ($p > 0,05$).

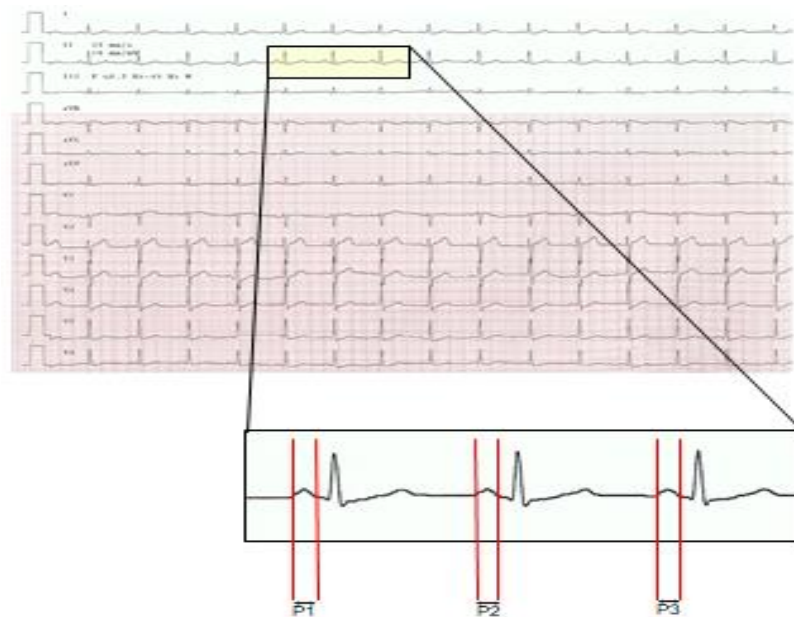
5.3. 12-elvezetéses elektrokardiográfia a vesepótló kezelések során

Vizsgálataink során összesen 5 alkalommal készítettünk 12-elvezetéses, felületi elektrokardiogramot (EKG): a vesepótló kezelés kezdetekor, a 15. és a 30. percben, a 240. percben és a kezelés befejezését követően 2 órával. A szimultán 12-elvezetéses elektrokardiogramokat Hewlett Packard Page Writer 200i típusú, 12-csatornás EKG készülékkel rögzítettük. 25 mm/sec papírfutási sebességet alkalmaztunk, a betegek háton feküdtek, nem beszéltek és nyugodtan lélegeztek. Az ún. „inter-obszerver” variabilitás elkerülése érdekében, a számítások során egy, az adott regisztrátum eredetét nem ismerő vizsgáló által mért adatokat használtuk. A regisztrátumokat háromszoros méretűre nagyítottuk. Minden egyes elvezetésben, három egymást követő P-hullám időtartamot körzővel megmértünk, az értékeket átlagoltuk és az így kapott eredményt az adott elvezetés P-intervallumaként definiáltuk (**6. ábra**). A statisztikai vizsgálatok során a 12 elvezetés leghosszabb P-távolságát P_{max} -nak, a legrövidebb P-távolságot P_{min} -nek jelöltük. A kettő különbségéből pedig a P -diszperziót (Pd) származtattuk. Az alapfrekvenciához korrigált P-intervallum (P_{maxc}) méréséhez a Bazett-formulát használtuk ($P_{maxc} = P / \sqrt{RR}$ (msec)). A

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

6. ábra. P-hullám intervallum mérések a 12 elvezetéses felületi elektrokardiogramon

Minden elvezetésben három egymást követő P-hullám időtartamot körülbelül megmértünk, majd a kapott értékeket átlagoltuk. Az így nyert P-távolságok közül, a 12 elvezetés leghosszabb értékét *P_{max}*-nak definiáltuk. A leghosszabb és a legrövidebb P-intervallum (*P_{min}*) különbsége jelentette a *P*-diszperzió értékét (*Pd*).



5.4. Vesebetegeink Holter elektrokardiográfiás vizsgálata

A pitvari aritmiák kvantitatív és kvalitatív vizsgálata érdekében minden betegnél Holter EKG vizsgálat is történt (GE Medical SEER Light). A készülék felhelyezése a vesepótló kezelés megkezdése előtt történt; a regisztráció időtartama összesen 24 óra volt, így az intra-, és interdialitikus periódusok alatt előforduló ritmuszavarok gyakoriságát és típusát is vizsgálni tudtuk. A pitvari extraszisztolék abszolút száma mellett az extraszisztolék összes kamrai ütéshez viszonyított arányát is megadtuk. Ennek célja az volt, hogy a vizsgálatok időtartamának rövid (néhány perces) eltéréseiből adódó különbségeket kiküszöböljük.

5.5. Laboratóriumi vizsgálatok a vesepótló kezelések során

A vesepótló kezelések során összesen négy alkalommal (0. perc, 15. perc, 30. perc, 240. perc) és a kezelés befejezését követően 2 órával számos ion koncentrációját mértük. Vizsgáltuk a szérum nátrium-, kálium-, totál kalcium-, ionizált kalcium-, foszfát-, és magnézium-szinteket.

5.6. Echokardiográfiás vizsgálatok vesebetegekben

A vesepótló kezelések előtt és után, minden esetben 2 alkalommal (M-mód, 2 D) transthoracalis 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 segítségével a bal kamrai tömegindexet is kiszámoltuk ($\{1,04 \times [(bal\ kamra\ végdiasztolés\ átmérő + interventrikuláris\ szeptum\ vastagság + bal\ kamra\ poszterior\ falvastagság)^3 - bal\ kamra\ végdiasztolés\ átmérő^3] - 14\} / testmagasság$). A bal kamra szisztolés funkcióját reprezentáló ejekciós frakciót (EF) a csúcsi négyüregi metszetből 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 (A). Az E-hullám decelerációs lejtőjének csúcsa és vége közötti időt decelerációs időként (angolul: deceleration time - DT) definiáltuk. Szöveti Doppler vizsgálat (angolul: Tissue Doppler Imaging - TDI) során meghatároztuk a mitrális anulus szeptális longitudinális elmozdulási sebességét (Ea) és az E/Ea hányados alapján megbecsültük a bal pitvari töltőnyomást is.

5.7. Statisztikai elemzés

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

6. Eredmények

6.1. P-hullám és vesepótló modalitások

Hemodiafiltráció során, már a kezelés kezdetén, a P_{max} és a P_{maxc} értéke szignifikánsan magasabb volt, mint a konvencionális kezelés során (P_{max} : 102 msec vs. 88,66 msec, $p = 0,0036$; P_{maxc} : 114,83 msec vs. 99,4 msec, $p = 0,0036$). Mindazonáltal a kezdeti értékek mindegyike a fiziológias tartományon belül volt. A vizsgált pitvari elektrokardiográfiás markerek (P_{max} , P_d , P_{maxc} és P_{dc}) a hemodialízis során, már a kezelés 30. percében, a kiindulási értékhez képest szignifikáns mértékű megnyúlást mutattak ($p < 0,05$). Hasonló, szignifikáns változást hemodiafiltráció alkalmával nem tapasztaltunk.

A P_{max} 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 P_d értékét a hemodialízis kezdetekor 37,3 msec-nak találtuk, mely már a kezelés első fél órájában 52 msec-ra nyúlt ($p < 0,05$).

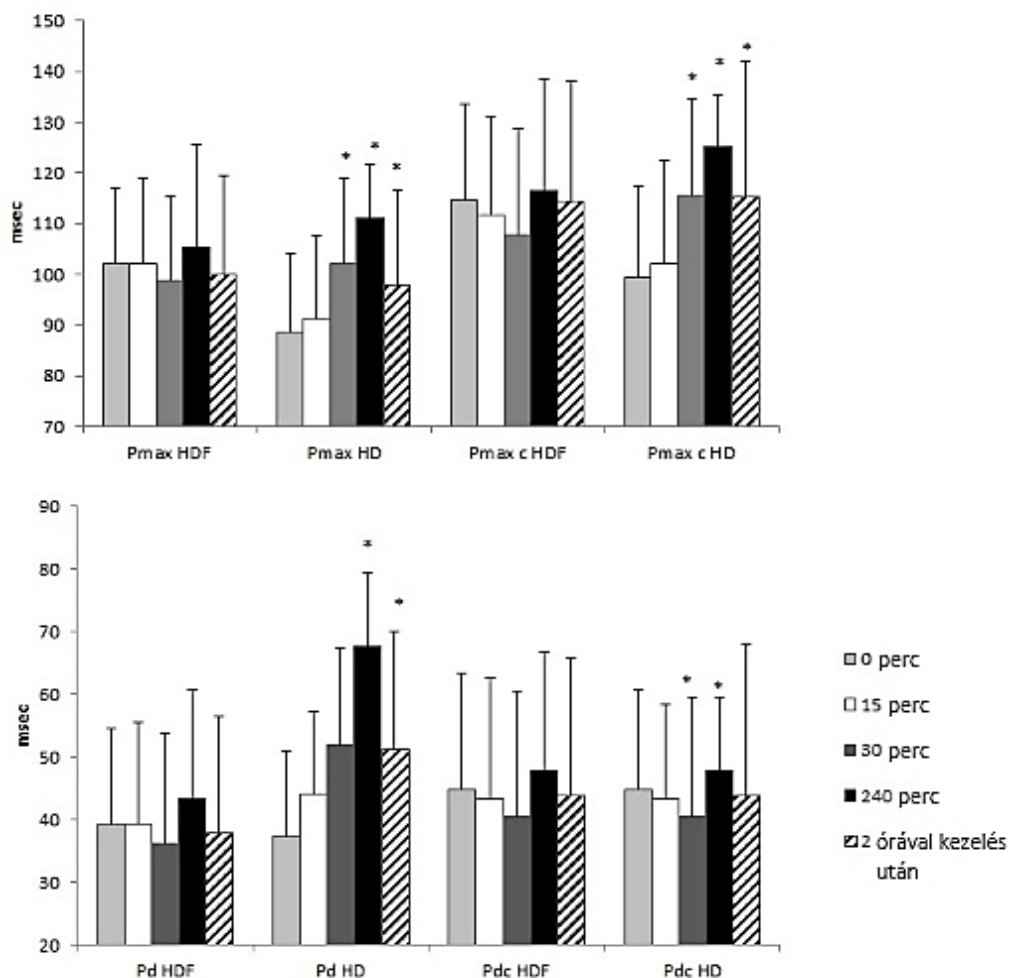
A P_{maxc} 99,4 msec kiindulási értékről 115,5 msec-ra nőtt ($p < 0,05$) és a hemodialízis befejezését követő 2 órával is emelkedett értéket mutatott (115,3 msec).

A *Pdc* a hemodialízis első fél órájában nem változott szignifikáns mértékben (44 msec), azonban később 40,4 msec-ra csökkent ($p < 0,05$), majd a kezelés végére nőtt az értéke (48 msec, $p < 0,05$). Két órával később, a *Pdc* értéke a kiindulási érték szintjére csökkent (43,9 msec).

A fentiekkel ellentétben, hemodiafiltráció során, ezen P-hullám paraméterek tekintetében, szignifikáns mértékű változást nem detektáltunk (7. a. és b. ábra).

7. a. és b. ábra. HD és HDF során mért pitvari elektrokardiográfias markerek

Hemodialízis során szignifikáns mértékű megnyúlást észleltünk minden pitvari elektrokardiográfias paraméter tekintetében. Ezzel szemben, a konvektív terápia alkalmazásával nem jelentkezett szignifikáns változás (HD: hemodialízis, HDF: hemodiafiltráció, * $p < 0,05$).



6.2. Vesebetegeink laboratóriumi paramétere

A szérumban a kalcium (tCa)-, és ionizált kalcium (iCa²⁺)-szintje emelkedett, míg a kálium-, magnézium-, foszfát-koncentrációk csökkenést mutattak mindkét kezelési típus esetén. Hemodiafiltráció során a nátrium-szint nem változott szignifikáns mértékben; a hemodialízis 15. és 30. percében átmeneti csökkenés volt megfigyelhető (p < 0,05), majd a kezelés végére a nátrium-szint a kiindulási értékére visszaemelkedett (4. táblázat).

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

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

	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 szérumban a glükóz koncentrációját mindkét vesepótló kezelés kezdetén és végén meghatároztuk, és szignifikáns emelkedést tapasztaltunk (HD: 5,69 ± 1,16 mmol/l vs. 6,81 ± 1,53 mmol/l, p = 0,0079; HDF: 5,25 ± 0,72 mmol/l vs. 7,07 ± 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 (K: állandó, t: kezelési idő, V: eltávolított volumen) értéke hemodialízis során 1,35 ± 0,17, míg hemodiafiltráció alkalmazásával

1,39 ± 0,21 volt. Ezek a paraméterek a két kezelési típus tekintetében nem különböztek szignifikáns mértékben (p = 0,3).

6.3. A pitvari elektrokardiográfiás markerek és laboratóriumi paraméterek összefüggései

Hemodiafiltráció során a szérum nátrium-koncentráció változása szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a *Pd* és *Pdc* értékével. Érdekes, hogy a hagyományos hemodialízis során az ionizált kalcium volt pozitív kapcsolatban a *Pd* és *Pdc* paraméterekkel (5. táblázat).

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

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).

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*

A vesepótló kezelések megkezdésekor a szérum bikarbonát értékeket ugyancsak meghatároztuk, azonban e paraméter tekintetében szignifikáns különbséget a két vesepótló modalitás vonatkozásában nem találtunk (HD: 19,6 ± 2,1 vs. HDF: 20,7 ± 2,8, p = 0,14).

A dializáló oldat bikarbonát koncentrációját minden esetben egyénre szabottan 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. Hemodialízis során szignifikáns negatív összefüggést észleltünk a kezelés végi *Pmax*, *Pd* és *Pdc*, illetve a kezelés eleji bikarbonát értékek között (6. táblázat). A fentieken kívül további szignifikáns korrelációt az ionok és a pitvari elektrokardiográfiás markerek között nem tapasztaltunk.

6. táblázat. Pearson korrelációs teszt során nyert koefficiensek (r értékek)

A hemodialízis elején mért szérumbikarbonát (HCO_3^-)-koncentráció szignifikáns negatív korrelációt mutatott a vizsgált P-hullám paraméterekkel. 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, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$).

	HD			HDF		
	<i>Pmax</i>	<i>Pd</i>	<i>Pdc</i>	<i>Pmax</i>	<i>Pd</i>	<i>Pdc</i>
HCO_3^-	-0,3955*	-0,5376**	-0,4669**	-0,1303	-0,1926	-0,1288

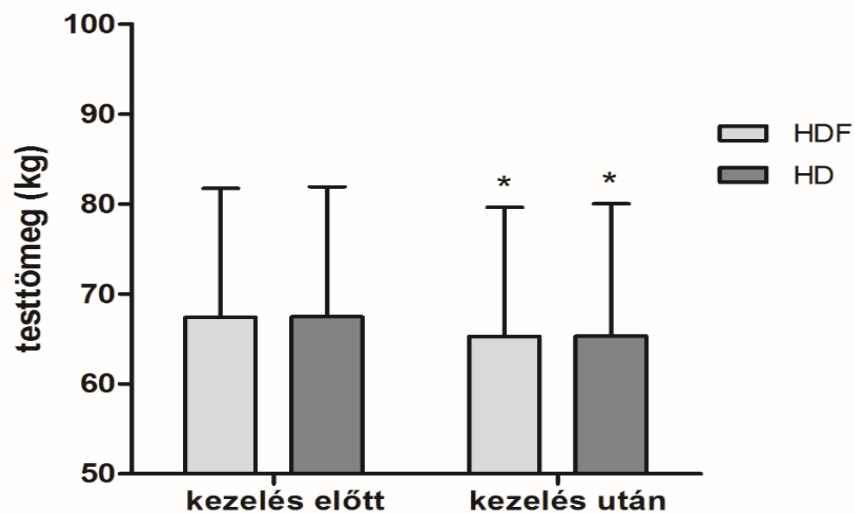
6.4. A testtömeg és a volumenstátusz változása az eltérő vesepótló modalitások során

A testsúly és a testtömegindex (angolul: Body Mass Index - BMI) mindkét vesepótló modalitás során szignifikáns mértékben csökkent (átlagos BMI csökkenés HD: $24,39 \pm 4,19 \text{ kg/m}^2$ vs. $23,59 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$, $p < 0,05$; átlagos BMI csökkenés HDF: $24,37 \pm 4,12 \text{ kg/m}^2$ vs. $23,6 \pm 4,14 \text{ kg/m}^2$, $p < 0,05$). A testsúly változását a nemek szerint külön meghatároztuk, s 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 is jelenti, hogy az effektív

volumencsökkenés mértéke a két vesepótló kezelési típus tekintetében nem különbözött szignifikáns mértékben (8. ábra).

8. ábra. A testtömeg változása HD és HDF során

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

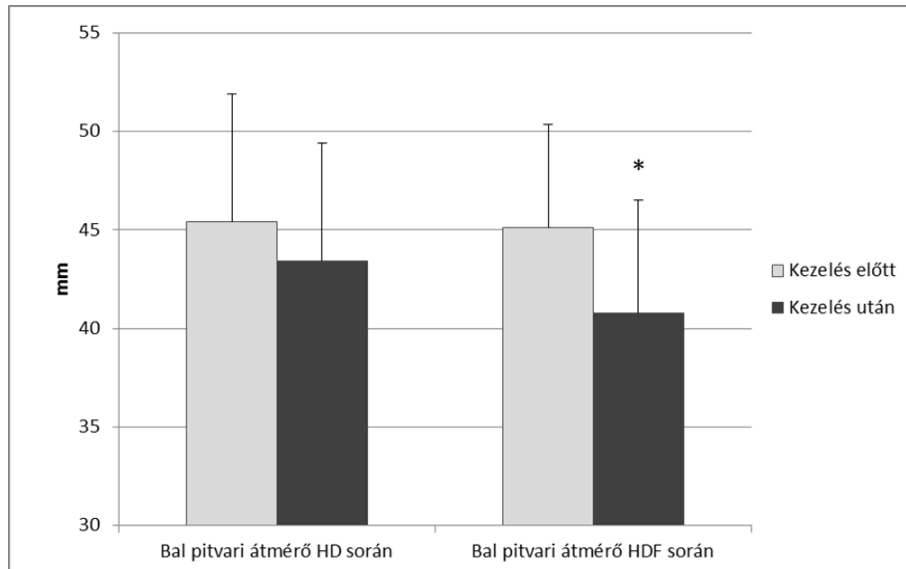


6.5. Vesebetegek és echokardiográfia

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, $p = 0,000166$). Bár HD során is csökkent a bal pitvari harántátmérő, azonban ez a változás nem volt szignifikáns mértékű ($p = 0,11$) (9. ábra).

9. ábra. A bal pitvari harántátmérő változása HD és HDF során

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



A kezelés előtti és utáni bal kamrai ejekciós frakció és bal kamrai tömegindex szignifikáns mértékben nem módosult (EF HD: $56,57 \pm 9,2$ % vs. $56 \pm 7,7$ %; EF HDF: $56,47 \pm 8,7$ % vs. $54,57 \pm 6,8$ %, bal kamrai tömegindex HD: 211 ± 69 g/m² vs. 193 ± 64 g/m²; bal kamrai tömegindex HDF: 188 ± 62 g/m² vs. 185 ± 65 g/m²). A bal kamrai végszisztolés és végdiasztolés átmérők sem változtak szignifikánsan. Ezek a változók a vizsgált paraméterek egyikével sem mutattak statisztikailag szignifikáns korrelációt (7. táblázat).

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

A bal pitvari harántátmérő mellett az E/A hányados szignifikáns csökkenése csupán hemodiafiltráció során volt megfigyelhető (HD: hemodialízis, HDF: hemodiafiltráció, E: koradiasztolés mitrális áramlási csúcssebesség, A: késődiasztolés mitrális áramlási csúcssebesség, Ea: a mitrális anulus elmozdulási sebessége, LAD: bal pitvari harántátmérő, EF: ejekciós frakció, LVMI: bal kamrai tömegindex, LVESD: a bal kamra végszisztolés átmérője, LVEDD: a bal kamra végdiasztolés átmérője, VCI: vena cava inferior, *p < 0,05).

	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*

6.6. Vesebetegeink Holter EKG eredményei

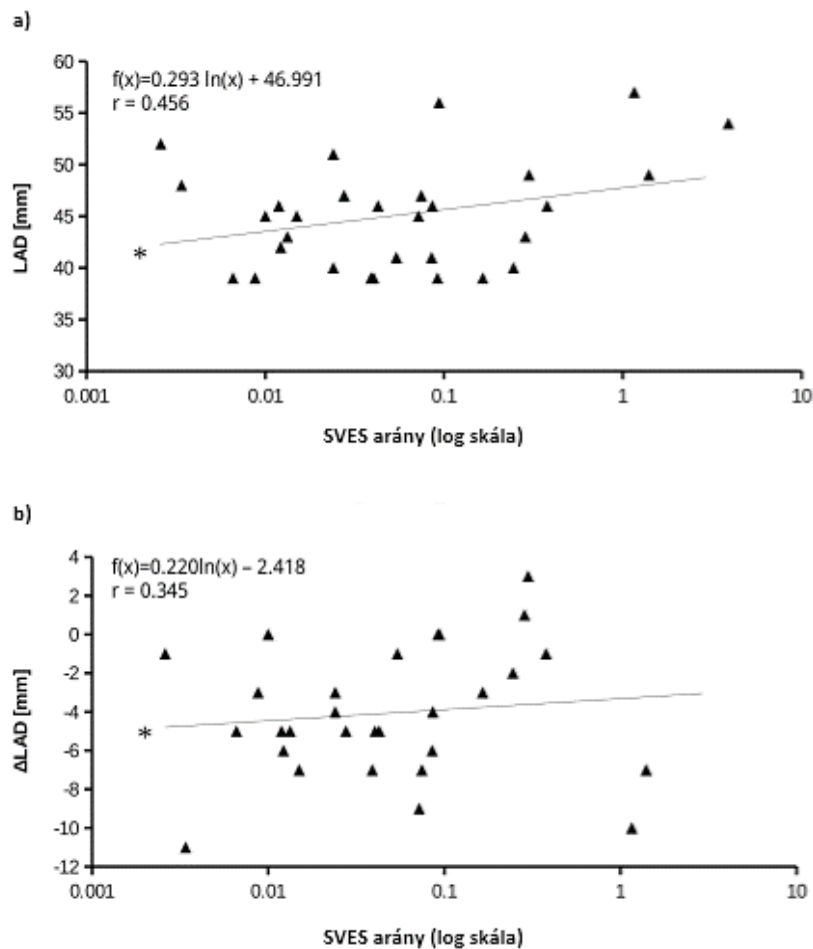
Bár hemodialízis során szupraventrikuláris extraszisztolék gyakrabban jelentkeztek, statisztikailag szignifikáns különbség a két vesepótló modalitás között nem mutatkozott (p = 0,14). Ugyan pitvarfibrillációt egyik vizsgálati periódusban sem rögzítettünk betegeinknél, a szupraventrikuláris extraütések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

6.7. A pitvari elektrokardiográfiás markerek és echokardiográfiás paraméterek összefüggései

Hemodiafiltráció során a kiindulási bal pitvari harántátmérő és a szupraventrikuláris extraszisztolék száma között pozitív korrelációt találtunk ($r = 0,4556$, $p = 0,011$). Érdekes, hogy hemodiafiltráció során a bal pitvari harántátmérő csökkenése negatív korrelációban állt a szupraventrikuláris extraütések gyakoriságával ($r = -0,43$, $p = 0,016$) (10. a. és b. ábra).

10. a. és b. ábra. A LAD és a SVES-k közötti összefüggések

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

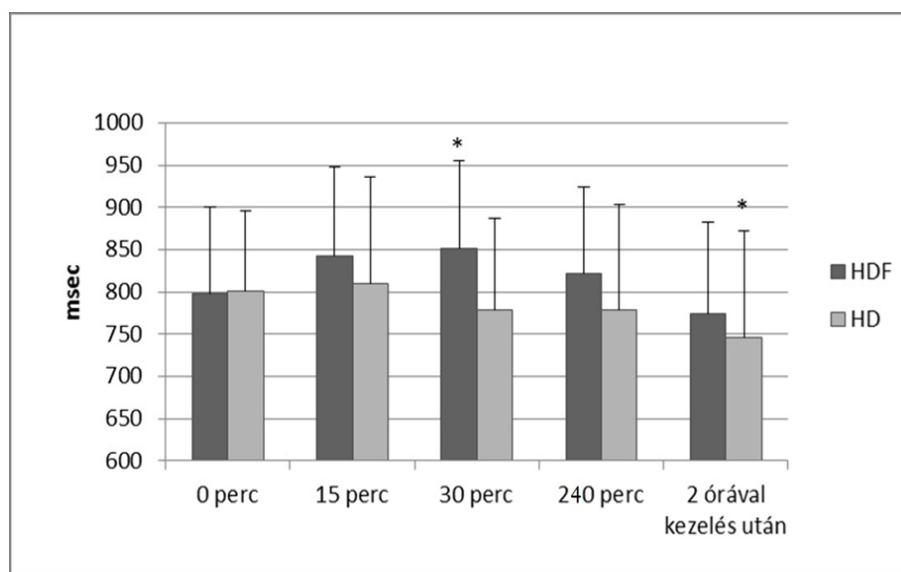


6.8. A szívfrekvencia és a vérnyomás változása a vesepótló kezelések során

A szívfrekvencia változását két, egymást követő R-hullám csúcsa által kijelölt szakasz hosszával (az ún. RR-ciklushosszal) jellemeztük. A hemodiafiltráció 30. percében az RR-távolság a kiinduláskor mért értékhez képest - átmeneti szívfrekvencia-csökkenést jelezve - megnyúlt ($852 \pm 104,3$ msec, $p < 0,05$), majd később ismét rövidült. Hemodialízis során az RR-ciklushossz a kezelések befejezését követő 2. órában a kezdeti értékhez képest csökkent (0. perc: $800,6 \pm 96,2$ msec; kezelés után 2 órával: $746,6 \pm 125,5$ msec, $p < 0,05$ (**11. ábra**)).

11. ábra. RR-ciklushossz HD és HDF során

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



A vérnyomás tekintetében megállapítható, hogy mindkét vesepótló modalitás esetén, már a kezelés első 15 percében szignifikáns mértékű ($p < 0,001$) tenziócsökkenés jelentkezett. Ezt követően a szisztolés vérnyomás egyik esetben sem változott jelentősen, azonban a diasztolés értékek a kezelések végeztével kismértékű emelkedést mutattak. A konvektív terápia alkalmazásával már a kezelés kezdetekor emelkedett szisztolés és diasztolés vérnyomás-értékeket

észleltünk (HDF: szisztolés RR: 152 ± 24 Hgmm, diasztolés RR: 83 ± 19 Hgmm; HD: szisztolés RR: 144 ± 22 Hgmm, diasztolés RR: 79 ± 14 Hgmm), azonban a két kezelési modalitás vonatkozásában ez a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns mértékű.

A vizsgálatba bevont betegek adatainak gyűjtését, a 12-elvezetéses EKG, a Holter EKG során nyert eredmények értékelését, a laboratóriumi paraméterek elemzését magam végeztem. Az echokardiográfiás vizsgálatokat témavezetőm, Dr. Szabó Zoltán végezte.

7. Anxiolitikum elvonás klinikai következményei egy esetünk elemzése kapcsán

2014. januárjában, egy 55 éves nőbeteg a következő tünetekkel érkezett Klinikánk Sürgősségi Osztályára: paroxizmális hipertenzió, fejfájás, szédülés, tachikardia, könnyezés, hányinger, valamint a rohamok alatt megfigyelhető alterált tudatállapot. A beteg kórelőzményében császármetszés (1984), mechanikus ileus miatti hasi műtét, laparoszkópos kolecisztektómia (1995), gasztro-oesophagealis reflux és benignus, non-toxikus multinoduláris golyva miatti totális tiroidectomia, valamint hipotireózis miatti hormon-szubsztitúció szerepeltek. 2008-ban, emelkedett éhomi vércukor-értékek alapján 2-es típusú diabétesz mellitust diagnosztizáltak. A betegnél legelőször 2003-ban jelentkeztek vérnyomáskiugrással és szinusz tachycardiával járó rohamok, mely miatt számos alkalommal vizsgálták, azonban a háttérben egyértelmű organikus okot nem tudtak azonosítani; szívritmuszavar, iszkémiás szívbetegség nem igazolódott. A hipertenzív krízist okozó endokrin kórképeket - különösképp - a pheochromocytomát több alkalommal kizárták. A rohamok alatt megfigyelhető, romló tudatállapotot magyarázó intrakraniális tumort, cerebrovaszkuláris iszkémiát/vérzést, epilepsziát nem találtak. 2004-ben - számos diagnosztikus procedúra után - pánik-szindrómát véleményeztek, majd anxiolitikus és antidepresszáns terápia indult. A pszichiátriai utánkövetéses vizsgálatok során a rohamok számának csökkenését tapasztalták, azonban gyógyszerhozzászokás 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 naponta 2x100 mg, esomeprazole napi 40 mg, levothyroxin napi 100 ug, allopurinol napi 100 mg, naponta 3x rövid hatású inzulin, naponta 1 alkalommal intermedier hatású inzulin.

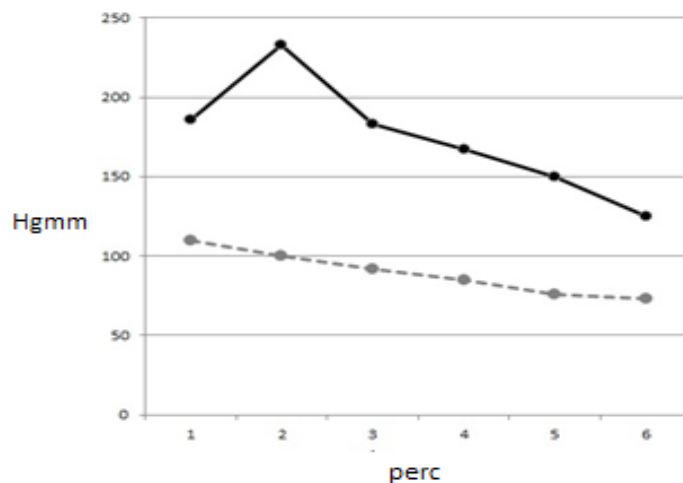
A rosszulletek okának pontos tisztázása érdekében a páciens 2014-ben Klinikánk Ritka Betegségek Tanszékén jelentkezett, ahol várakozás közben 230/100 Hgmm-es tenzióval (**12. ábra**), 160-180/perc szívfrekvenciával, valamint eszméletvesztéssel járó rosszullete zajlott. A

beteg arcának bal oldalán fokális izomrángást és könnyezést észleltünk. A páciens instabil állapota miatt további obszerválását és kezelését Klinikánk Intenzív Osztályán folytattuk, ahol gyógyszeres terápia nélkül, pár perc alatt, a roham spontán oldódott, a beteg állapota rapidan javult. A rosszullét megszűntével a beteg szívfrekvenciája 90/percre csökkent, vérnyomása normalizálódott.

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

(Folyamatos vonal: szisztolés vérnyomás, szaggatott vonal: diasztolés vérnyomás)

Forrás: 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), 7, 2014 (100).*

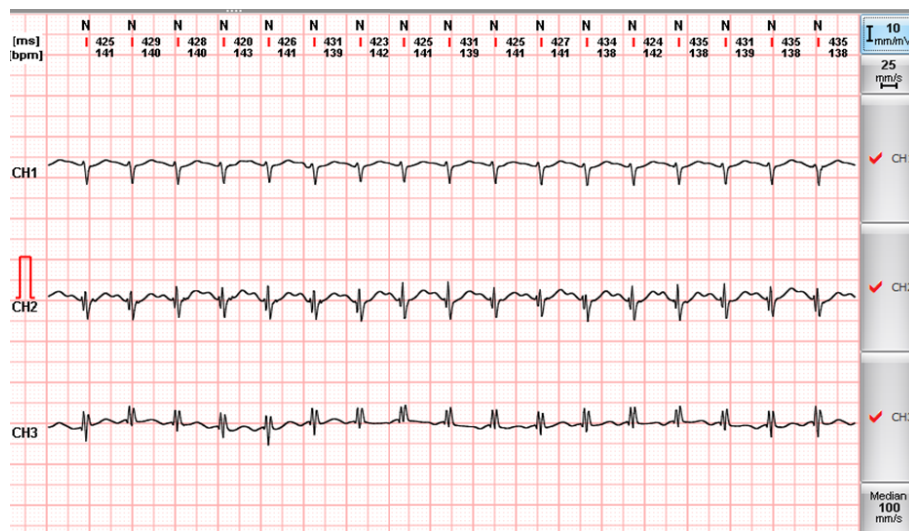


A krízist követően aritmiát, neurológiai deficitet vagy egyéb jelentős klinikai abnormalitást nem észleltünk. A beteg megfigyelésének első hetében e rosszullétek naponta kb. 2-4 alkalommal fordultak elő. A rohamokban jelentkező tenziókiugrás és a társuló szinusz tahikardia rendszerint kb. 3-5 percig tartott, gyógyszeres beavatkozás nélkül, spontán szűnt. Két roham között a páciens teljesen tünet-, és panaszmentes volt. A halmozódó rohamok miatt kombináltan α (doxazosin naponta 4 mg)-, és β -receptor blokkoló (bisoprolol naponta 2x5 mg) készítményeket alkalmaztunk, melyek hatására a maximum vérnyomásérték, és a maximum

szívfrekvencia csökkent, de a rohamok gyakorisága érdemben nem változott. A rohamok alatt fellépő szinusz tachikardiát felületi, 12-elvezetéses elektrokardiogram, valamint 24 órás, Holter EKG segítségével sikerült regisztrálni, ugyanakkor más pitvari-, vagy kamrai aritmiát nem detektáltunk (13. ábra).

13. ábra. Egy roham alkalmával, Holter EKG segítségével rögzített szinusz tachikardiás epizód

Forrás: 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), 7, 2014 (100).



A fenti tünetegyüttes etiológiájának tisztázása érdekében számos vizsgálatot végeztünk. Renális Doppler ultrahang alapján a renovaszkuláris eredetet kizártuk. Mindkét veseartériában fiziológiás áramlást mértünk, a két oldal rezisztencia indexe (RI) között nem volt szignifikáns különbség (0,6 vs. 0,7). Annak ellenére, hogy korábban a malignus hipertenziót okozó, endokrin kórképeket kizárták, pheochromocytoma és karcinoid irányában ismételt vizsgálatok történtek. Ezen laboratóriumi paramétereket a **8. táblázat** tartalmazza. Egy alkalommal magasabb kromogranin A-szintet mértünk, azonban ez az eredmény fals pozitívnek bizonyult,

ugyanis a beteg a mintavétel ideje alatt protonpumpa-gátló készítményt szedett. Ennek kihagyása utáni mintavétel során már fiziológiás kromogranin A-szintet detektáltunk.

8. táblázat. A beteg laboratóriumi adatai

(GFR: glomeruláris filtrációs ráta, HgbA1c: Hemogloblin A1c, GOT: glutamát oxálcetsav transzamináz, GPT: glutamát piroszőlősav transzamináz, LDH: laktát-dehidrogenáz, AP: alkalikus-foszfataz, CRP: C-reaktív protein, MCV: angolul - mean corpuscular volume, a vvt-k átlagos térfogata, MCH: angolul - mean corpuscular hemoglobin, egy vvt. átlagos hemoglobin tartalma)

Laboratóriumi paraméterek	Eredmény	Referencia 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 m ²
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
Fehérvérsejt	8,66	4,8-10,8	Giga/l
Vörösvértest	3,97	4,2-5,4	Tera/l
Hemoglobin	123	115-150	g/l
Hematokrit	0,35	0,35-0,47	
Vérlemezke	277	150-400	Giga/l
MCV	88,9	80-99	fl
MCH	31	27-31	pg

Meglepő módon, CT vizsgálat során a bal mellékvesében egy adenómára jellemző képlet került leírásra. Ugyanakkor a vizeletben normál 5-hidroxi-indolecetsav-, metanefrin-, normetanefrin-, és dopamin-szinteket mértünk. Egy alkalommal, - egy, a roham alatt levett vérmintában - mérsékelten emelkedett noradrenalin-, és dopamin-koncentrációt találtunk, ez azonban nem merítette ki a pheochromocytoma kritériumait (**9. táblázat**).

9. táblázat. A beteg hormon szintjei

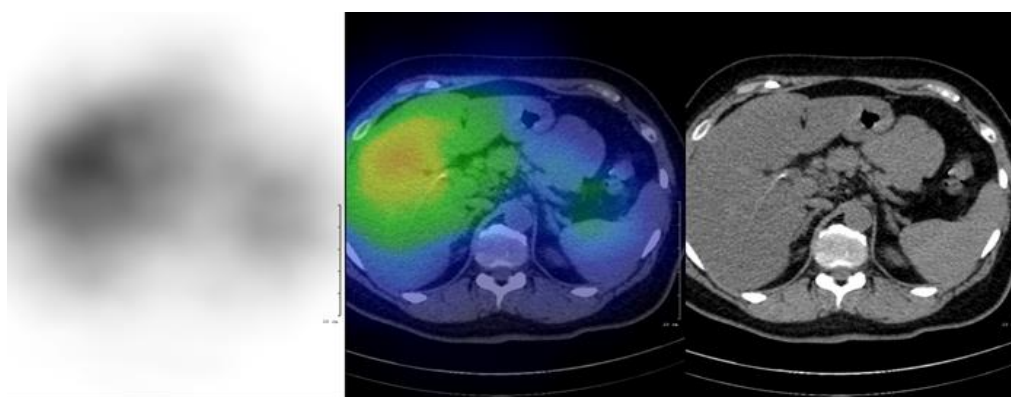
(TSH: tiroidea stimuláló hormon, ACTH: adrenokortikotróp hormon, PPI: protonpumpa-gátló, 5-HIAA: 5-hidroxi indolecetsav)

Hormonok	Eredmények	Referencia tartomány	
Plazma minta			
TSH	2,3	0,3-4,2	mU/l
ACTH (8 h)	< 19	< 75	ng/l
Kortizol (8 h)	245,8	138-690	nmol/l
Plazma renin (állva)	nem volt mérhető	0,5-1,9 x óra	ug/l
Plazma aldosteron (állva)	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

Végül a pheochromocytoma lehetőségét ^{131}I -MIBG scan alapján sikerült teljes mértékben kizárni (14. ábra).

14. ábra. ^{131}I -MIBG scan

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 adrenális régiókban kóros nem ábrázolódtott (MIBG: meta-iodo-benzyl-guanidin).



Az általunk elvégzett laboratóriumi tesztek alapján az egyéb, paroxizmális hipertenziót okozó endokrin abnormalitásokat (hiperaldoszteronizmus, adrenális adenoma) is elvetettük. Betegünk pajzsmirigy hormonvizsgálati eredményei fiziológiásak voltak, a korábbi tireoidectomia miatt állandó hormon-szubsztitúcióban részesült. Ezután figyelmünk az anxiolitikus terápia felé fordult. Pszichiáterrel egyetértésben a korábban szedett *alprazolamot* újraindítottuk napi 1 mg (2x0,5 mg) dózisban, melyet követően a beteg állapotában javulást tapasztaltunk; az α -, és a β -blokkoló készítmények napi dóziséban is csökkenteni lehetett. Később - mivel az alprazolam álmoságot, fáradtságot okozott - annak dóziséban napi 0,5 mg-ra redukáltuk, azonban a hipertenzív epizódok ismételt megjelenése miatt, adagját kénytelenek voltunk 1 mg-ra visszaemelni.

Összességében a beteg 4 hetet töltött Klinikánk Intenzív Osztályán. Elbocsájtásakor a jelentősen javult állapot mellett még mindig voltak enyhébb rosszullétei. A beteg távozásakor mért vérnyomás-, és pulzusértékeket a **10. táblázat** tartalmazza.

10. táblázat. A beteg vérnyomásának és szívfrekvenciájának alakulása hazabocsájtása után

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

8. Az anxiolitikum megvonás okozta pseudopheochromocytoma és a neurogén kolecisztokinin kapcsolata

Amennyiben a rohamokban jelentkező, hipertenzív epizódok hátterében nem sikerül egyértelmű organikus okot találni és nincs bizonyíték a pheochromocytoma (101) létezésére, akkor a *pseudopheochromocytoma* lehetőségére is gondolni kell. Fontos megjegyezni, hogy e klinikai szindróma tüneteiernt nem emocionális stressz, hanem *szimpatoadrenális vegetatív idegrendszeri túlsúly* tehető felelőssé. Ugyan néhány betegnél felfedezhetők szorongásos szimptomák, azonban ezek inkább a rohamoktól való félelemből származnak. Megtévesztő lehet, hogy egy közönséges pánikroham alatt is észlelhető tenzióemelkedés, azonban az jóval enyhébb, mint pseudopheochromocytoma esetén (102-104).

A benzodiazepinek (így az alprazolam) közismerten szorongásoldó, szedatív, hipnotikus, antikonvulzív és izomrelaxáns hatással bírnak. Hatásukat a GABA_A-receptoron keresztül fejtik ki. A GABA_A-receptor egy ionotróp receptor, tulajdonképpen egy ligandfüggő

Cl⁻-csatorna. Az endogén ligand maga a GABA, ami a központi idegrendszer egyik fő gátló neurotranszmittere (105).

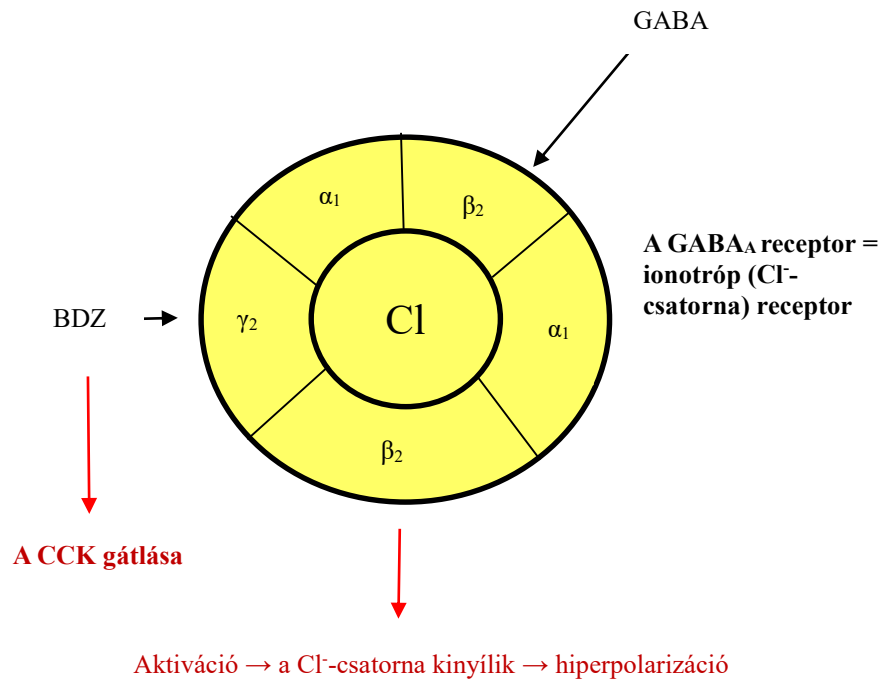
A fentiek mellett - ezen kórkép kialakulásában - a *neurogén kolecisztokinin (CCK)-receptornak* is szerepe lehet. Ugyanis a CCK-receptorok aktivációja bizonyítottan kulcsfontosságú a félelem és a pánik létrejöttében. A benzodiazepinek abbahagyása a CCK-receptorok gátlásának felszabadulását eredményezi (**15. ábra**), s ezáltal fokozódik a vaszkuláris tónus, mely paroxizmális vérnyomás-emelkedést, tahikardiát okozhat (106, 107).

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

A fenti beteg kivizsgálásában, az elvégzett labor-, és képalkotó vizsgálatok eredményeinek értékelésében, valamint a beteg kezelésében részt vettem. Az echokardiográfiás vizsgálatot témavezetőm, Dr. Szabó Zoltán végezte. A hasi SPECT/CT vizsgálat elemzését Dr. Barna Sándor végezte.

15. ábra. A kolecisztokinin szerepe a pánik genezisében

A CCK-receptorok aktivációja szerepet játszik a félelem és a pánik kialakulásában. A benzodiazepinek abbahagyása a CCK-receptorok gátlásának felszabadulását eredményezi, s ezáltal fokozódik a vaszkuláris tónus, mely paroxizmális vérnyomás-emelkedést, tahikardiát eredményezhet (BDZ: benzodiazepin, CCK: kolecisztokinin).



9. Megbeszélés

9.1. Pitvari aritmia vulnerabilitás és a vesepótló kezelés

A miokardium strukturális és elektrofiziológiai heterogenitása fontos szerepet játszik a regionális depolarizációs és/vagy repolarizációs inhomogenitás létrejöttében, melynek köszönhetően az elektromos ingerületet csupán egy adott irányba vezető szívizomterületek jelenhetnek meg (ún. unidirekcionális blokk) (15). E jelenség többek között olyan aritmia mechanizmusoknak kedvez, mint a reentry és az extraszisztolé. Nem meglepő, hogy e kórfolyamatok eredményeként megnő mind a pitvari-, mind a kamrai ritmuszavarok kialakulásának veszélye (25).

Vesebetegekben a fenti aritmia mechanizmusok gyakorisága fokozott, s ebben a kedvezőtlen folyamatban maga a vesepótló kezelés is szerepet játszhat (40). Az utóbbi évek tanulmányai rávilágítottak arra, hogy az egyes vesepótló modalitások eltérően befolyásolják a végstádiumú vesebetegek mortalitási mutatóit. Kiderült ugyanis, hogy a konvektív transzport elvén alapuló hemodiafiltráció - a hagyományos hemodialízishez viszonyítva - 35 %-kal csökkenti a kardiovaszkuláris mortalitást (52). A hemodiafiltrációban észlelt kedvező statisztikai adatok háttérében a konvektív transzport által biztosított - a kis-, és a középnagy molekulású toxinokat is érintő - hatékonyabb clearance, ill. az ún. high-flux membránok alkalmazása valamint a konvekciós volumen optimalizálása egyaránt szerepet játszanak. Hemodiafiltráció során az akut fázis fehérjék koncentrációja nem emelkedik, továbbá - a β_2 -mikroglobulin hatékonyabb eltávolítása következtében - az amiloidózis incidenciája is kb. 50 %-kal csökken (61). Ismert, hogy hemodiafiltráció során csökken az oxidatív stressz, az eritropoetint igénylő vérszegénység gyakorisága (58), valamint javulhat a vesebetegek lipid profilja (60).

Mindezen előnyös tulajdonságok alapján, a közelmúltban felvetették, hogy a konvektív transzport által nyújtott kedvező hatások lassíthatják a kardiális célszerv-károsodások progresszióját, valamint csökkenthetik az aritmiák kialakulásával összefüggő mortalitást.

A hemodiafiltrációval kapcsolatban tapasztalt előnyök és irodalmi adatok alapján munkacsoportunk célul tűzte ki, hogy a konvektív terápia és a hagyományos hemodialízis pitvari aritmia hajlamra kifejtett hatását vizsgáljuk.

A pitvarfibrilláció előrejelzése érdekében az elmúlt évtizedekben számos vizsgálat született. Az eddigi tanulmányok eredményei alapján elmondható, hogy a paroxizmális pitvarfibrillációban szenvedő betegekben - szinusz ritmus során - a P-hullám időtartam és diszperzió megnyúlhat, mely egy újabb aritmia epizód kialakulásának megbízható prediktora lehet (22-24).

Jelen vizsgálataink azt bizonyították, hogy hemodiafiltráció során a pitvari elektrokardiográfiai paraméterek szignifikáns mértékben nem változtak. Ezzel szemben, hemodialízis során a vizsgált aritmia markerek tekintetében szignifikáns megnyúlást tapasztaltunk. Ezen eredmények pontos háttere még nem teljesen tisztázott, azonban felvetődik az intrakardiális, intravaszkuláris és intersticiális folyadékterek disztribúcióját érintő különbség a két vesepótló modalitás között. A folyadékterek eltérő viselkedését erősíti a bal pitvari harántátmérő mérése során észlelt szignifikáns különbség is. A hemodiafiltráció során következményesen megjelenő és nagyobb mértékben mérséklődő pitvari falfeszülés, valamint a csökkent pitvari aritmia vulnerabilitás magyarázatul szolgálhat a pitvari extraszisztolék számának alacsonyabb gyakoriságára, mely a pitvarfibrilláció kialakulásának kisebb esélyét is előrevetíti. Fontos kiemelni, hogy mindezen eltérések úgy alakultak ki, hogy az effektív volumeneltávolítás tekintetében a két vesepótló módszer között nem volt különbség. A kálium-, magnézium-, foszfát-szintek és a pitvari markerek vonatkozásában nem észleltünk szoros

kapcsolatot, így ezen elektrolitok aritmogenezisben betöltött szerepét jelen vizsgálataink során nem tudtuk bizonyítani. Ellenben, a pitvari EKG paraméterek és a nátrium-, kalcium-szint tekintetében tapasztalt szoros korrelációk felvetik, hogy az ezen ionokat érintő hirtelen koncentrációváltozások nagyban fokozhatják a veszélyt jelentő pitvari aritmiák kialakulását. Az elektrolitok aritmogenezisben betöltött szerepét bizonyítja az az eredményünk is, miszerint a vesepótló kezelés elején mért bikarbonát-koncentráció hemodialízis során szignifikáns negatív korrelációt mutatott a pitvari aritmia markerekkel. Az eddigiek alapján arra következtethetünk, hogy a fentiekben részletezett elektrolitok szoros követése, a klinikai gyakorlatban alkalmazott ionprofilozás, nagyban hozzájárulhat a pitvari aritmia hajlam csökkenéséhez az egyes vesepótló modalitások alkalmazása során.

A 24-órás EKG monitorozás eredményei alapján elmondható, hogy bár pitvarfibrillációt egyik modalitás során sem észleltünk, a pitvari extraszisztolék száma hagyományos hemodialízis esetén gyakoribb volt, ami a konvencionális terápia folyamán fellépő fokozott ritmuszavar vulnerabilitást jelzi, s egyben a hemodiafiltráció aritmia prevenciót szolgáló előnyös hatását sugallja.

A konvektív transzport előnyeit magyarázó eredményeinket a folyadékterek eltérő disztribúciójából és az intrakardiális/intravaszkuláris nyomásviszonyok heterogenitásából adódó különbségek magyarázhatják. A hemodiafiltráció hatékonyabb detoxikáló kapacitása és az ebből fakadó - a korábbi nemzetközi vizsgálatok eredményein alapuló, már bizonyított - előnyök is nagy valószínűséggel szerepet játszhattak az aritmia hajlam vonatkozásában jelen munkánk során megfigyelt eltérések létrejöttében.

9.2. Az anxiolitikum megvonás következményeinek tanulságai

Számos klinikai kórkép okozhat rohamszerűen emelkedő vérnyomást. Amennyiben a kórfolyamat a szimpatikus idegrendszer tónusfokozódása következtében alakul ki, úgy a hipertenzió mellett rendszerint a szív ingerképzési frekvenciájának növekedése (ún. fiziológias mechanizmusú automácia változás) is megjelenik (85, 87, 88). Pseudopheochromocytoma esetén az α_1 - és a β -receptorok sűrűsége megnő, amit jól bizonyít az a klinikai megfigyelés is, hogy az e betegségben szenvedők az α - és a β -receptor-blokkoló terápiára többnyire jól reagálnak. Ugyanakkor, egyes esetekben e gyógyszerek mégsem fejtik ki a várt terápiás hatást, s ilyenkor a kiegészítő pszichoterápia (pszichológiai és farmakoterápiás gondozás) hozhatja meg a kezelés sikerét. A kombinációs kezelés hatékonyságát támasztja alá az a tanulmány is, melyben egyes antidepresszánsok (desipramin, paroxetin) és anxiolitikumok adása mellett alkalmazott pszichoterápia során additív terápiás előnyről számoltak be (105). Fontos azonban megjegyezni, hogy ezek a kezelési módszerek csupán a tüneteket és a vegetatív idegrendszeri instabilitás mértékét befolyásolják, ugyanakkor az alapmechanizmust, azaz magát a betegséget nem képesek gyógyítani.

A rapid állapotromlást eredményező pseudopheochromocytoma kialakulási mechanizmusának megértése és kezelési hatékonyságának javítása által vezérelve, munkánk második részében egy nőbetegünk kórtörténetén keresztül mutattuk be a vegetatív idegrendszer e súlyos klinikai tünetegyüttes kialakulásában betöltött szerepét (100). A páciens a pánikbetegsége miatt korábban elrendelt anxiolitikus hatású benzodiazepint, az alprazolamot elhagyta. A terápiamegszakítás következményeként vegetatív idegrendszeri instabilitás, szimpatikus aktiváció lépett fel, s ez súlyos paroxizmális hipertenziót, agyi keringészavart és szinusz tahikardiát okozott. Kiemelendő, hogy mindezek nem a pánikbetegség következményei voltak, s nem pszichés megterhelés provokálta a rosszulléteket. A szekunder hipertóniát okozó

kórképek kizárását követően a pseudopheochromocytoma diagnózisa nyilvánvalóvá vált. Az elsődlegesen bevezetett α - és β -receptor-blokkoló gyógyszeres kezelés nem hozta meg a várt terápiás sikert, továbbra is rohamokban jelentkező, súlyos állapotrosszabbodást okozó epizódok következtek. Ekkor realizálódott, hogy az alprazolam megvonásának a klinikai tünetegyüttes kialakulásában szerepe lehet. A benzodiazepin kezelés újratekadését követően a beteg státusza és életminősége rapid javulást mutatott. Az alprazolam dózisának átmeneti csökkentésekor ismételten megjelenő vérnyomás-emelkedés és tachikardia hajlam (a farmakológiában gyakran alkalmazott ún. pozitív challenge teszt) is a benzodiazepin elhagyásának kóroki szerepét támasztotta alá (97-99). Tudomásunk szerint esetünk a szakirodalomban elsőként hívta fel a figyelmet egy anxiolitikum megvonásából származó súlyos klinikai következményre, s egyben megerősítette a vegetatív idegrendszeri tónusváltozás (szimpatikus aktiváció) vérnyomáskontrollban és a szív ingerképésében betöltött kardinális szabályozó szerepét. Betegünk gyors állapotrosszabbodásának hátterében egy lehetséges mechanizmusként azonosítottuk a *kolecisztokinin-receptor aktivációját*, melyről ismert, hogy összefüggést mutat a félelem és a pánik genezisével. A benzodiazepinek hirtelen megvonása következtében a kolecisztokinin-receptorok felszabadulnak a gátlás alól, ezáltal szimpatikus idegrendszeri aktivációt okoznak, ami e súlyos klinikai tünetegyüttes megjelenését magyarázhatja (106, 107). Megállapítható, hogy a pseudopheochromocytoma kezelésével kapcsolatos irodalmi adatokkal egybehangzóan saját megfigyeléseink is azt igazolták, hogy e betegség gyógyításának az α - és a β -receptor-blokkolók alkalmazása mellett az időben megkezdett és személyre szabottan kialakított pszichológiai, pszicho-farmakológiai terápia is fontos elemét képezi.

10. Összefoglalás

1. Hemodiafiltráció során a P-hullám intervallum és diszperzió nem változott jelentős mértékben, míg a konvencionális hemodialízis esetén e pitvari aritmia markerek szignifikáns mértékű megnyúlást mutattak.
2. Hemodialízis során a pitvari extraszisztolék ugyan nem szignifikáns mértékben, de gyakrabban jelentkeztek, mint hemodiafiltráció esetén. Ez az eredmény a hagyományos vesepótló kezelés pitvari aritmia vulnerabilitás létrejöttében játszott fokozott szerepét sugallja.
3. A P-hullám intervallum és diszperzió, valamint a szérum nátrium, és kalcium vonatkozásában észlelt szignifikáns korrelációk, az ezen ionokat érintő koncentrációváltozások, a pitvari aritmogenezisben betöltött kóroki szerepükre hívják fel a figyelmet.
4. A hemodiafiltráció esetén észlelt szignifikáns mértékű bal pitvari harántátmérő csökkenés a két vesepótló modalitás során tapasztalt eltérő folyadéktér-disztribúció következménye lehet.
5. A pseudopheochromocytoma egy lehetséges mechanizmusaként azonosítottuk a kolecisztoxinin-receptor aktivációját, melyről ismert, hogy összefüggést mutat a félelem és a pánik genesisével. A benzodiazepinek hirtelen megvonása a kolecisztoxinin-receptorok felszabadulását okozva, a szimpatikus idegrendszeri aktiváció révén vérnyomás-emelkedést és fokozott aritmia hajlamot válthat ki.
6. Pseudopheochromocytoma esetén az alprazolam dózisának átmeneti csökkentésekor ismételten megjelenő vérnyomás-emelkedés és tachikardia hajlam (a farmakológiában gyakran alkalmazott ún. pozitív challenge teszt) a benzodiazepinek elhagyásának kóroki szerepét igazolta.

7. A pseudopheochromocytoma kezelésével kapcsolatos megfigyeléseink alapján megállapítható, hogy e betegség gyógyításának az α -, és a β -receptor-blokkolók alkalmazása mellett az időben megkezdett és személyre szabottan kialakított pszichológiai, pszicho-farmakológiai terápia is fontos elemét képezi.

11. Summary

1. During hemodiafiltration, the P-wave duration and dispersion did not change significantly, while in the case of conventional hemodialysis these atrial arrhythmia markers showed significant prolongation.
2. During hemodialysis atrial premature beats occurred more frequently, even though to an insignificant extent, than in the case of hemodiafiltration. This result implies the enhanced role of conventional hemodialysis in the development of atrial arrhythmias.
3. The P-wave duration and dispersion and the significant correlation observed with respect to serum sodium and calcium, the concentration changes affecting these ions, draw attention to the pathogenic role of the former in atrial arrhythmogenesis.
4. The significant decrease of the left atrial cross diameter in the course of hemodiafiltration may follow from the difference of the distribution of fluid spaces between the two types of renal replacement therapies.
5. We have identified the activation of the cholecystokinin receptor, which is known to show a correlation with the genesis of fear and panic, as a potential mechanism of pseudopheochromocytoma. The sudden withdrawal of benzodiazepine, causing the release of cholecystokinin receptors, may trigger, through the sympathetic nervous system activation, a rise in blood pressure and enhanced propensity to arrhythmias.
6. In the case of pseudopheochromocytoma the rise in blood pressure and the propensity to tachycardia as consequences of the temporary decrease of the dose of alprazolam (the positive challenge test often applied in pharmacology) confirmed the pathogenic role of benzodiazepine withdrawal.
7. On the basis of our observations regarding the treatment of pseudopheochromocytoma it can be established that in addition to the application of α - and beta-receptor blockers,

a timely and tailor-made psychological and psycho-pharmacological therapy, too, constitutes an important element of curing this disease.

12. Irodalomjegyzék

1. Rostás L.: Pitvarfibrilláció. Hippocrates I/4. 1999; 220-226.
2. Baily D.: J Am Coll Cardiol. 1992; 19 (3): 41 A.
3. 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; 112: 1142–1147.
4. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S.: Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. J Clin. Epidemiol. 2014; 213-220.
5. Rajat Deo, Christine M. Albert.: Epidemiology and Genetics of Sudden Cardiac Death. Circulation. 2012; 125: 620-637.
6. Józán P.: Fordulat a halandóságban és az életkilátásokban, epidemiológiai korszakváltás Magyarországon? Orvosi Hetilap. 2003; 144: 451-460.
7. Shapira OM, Bar-Khayim Y.: ECG changes and cardiac arrhythmias in chronic renal failure. Electrocardiol. 1992; 25 (4): 273–279.
8. Abe S, Yoshizawa M, Nakanishi N, Yazawa T, Yokota K, Honda M, Sloman G.: Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. Am Heart J. 1996; 131 (6): 1137–1144.
9. Narula AS, Jha V, Bali HK, Sakhuja V, Sapru RP.: Cardiac arrhythmias and silent myocardial ischemia during hemodialysis. Ren. Fail. 2000; 22 (3): 355–368.
10. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A.: Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. Circulation. 2010; 121: 1904–1911.
11. Fazekas T, Czuriga I: Pitvarfibrilláció. In Kardiológia. Alapok és irányelvek (szerk.: Préda I, Czuriga I, Édes I, Merkely B). Medicina Könyvkiadó Zrt., 2009, 493-527.
12. Allesie M, Ausma J, Schotten U.: Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. Cardiovascular Res. 2002; 54: 230-246.
13. Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic K, Mewis C, Kühlkamp V.: Ionic mechanism of electrical remodeling in human atrial fibrillation. Cardiovasc Res. 1999; 44: 121-131.
14. Bosch RF, Scherer CR, Rüb N, et al.: Molecular mechanism of early electrical remodeling: transcriptional downregulation of ion channel subunits reduces $I_{Ca,L}$ and I_{to} in rapid atrial pacing in rabbits. J Am Coll Cardiol. 2003; 41: 858-869.

15. Brandt MC, Priebe L, Bohle T, Südkamp M, Beuckelmann DJ.: The ultrarapid and transient outward K⁺ current in human atrial fibrillation. Their possible role in postoperative atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol.* 2000; 32: 1885-1896.
16. Prystowsky EN, Katz A.: Atrial fibrillation. In: Topol EJ: *Textbook of Cardiovascular Medicine.* Philadelphia: Lippincott-Raven pp. 1998; 1661-1693.
17. Tanigawa M, Fukatani M, Kanoe A, Isomoto S, Kadena M, Hashiba K.: Prolonged and fractionated right atrial electrograms during sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation and sick sinus node syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 17: 403-408.
18. Centurion OA, Isomoto S, Fukatani M, Shimizu A, Konoe A, Tanigawa M.: Relationship between atrial conduction defects and fractionated atrial endocardial electrograms in patients with sick sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1993; 16: 2022-2033.
19. Guidera SA, Steinberg JS.: The signal-averaged P wave duration: a rapid and noninvasive marker of risk of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 21: 1645-1651.
20. 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; 129: 895-901.
21. 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; 20: 211-220.
22. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris S.: Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J.* 1998; 135: 733-738.
23. Aytimir K, Ozer N, Atalar E.: P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000; 23: 1109-1112.
24. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Andrikopoulos GK.: Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000; 23: 352-358.
25. 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; 39: 168-177.
26. Boineau JP, Schuessler RB, Mooney CR, Miller CB, Wylds AC, Hudson RD, Borremans JM, Brockus CW.: Natural and evoked atrial flutter due to circus movement in dogs.

Role of abnormal atrial pathways, slow conduction, nonuniform refractory period distribution and premature beats. *Am J Cardiol.* 1980; 45: 1167-1181.

27. Olgin JE, Kalman JM, Fitzpatrick AP, Lesh MD.: Role of atrial endocardial structures as barriers to conduction during human type I atrial flutter: Activation and entrainment mapping guided by intracardiac echocardiography. *Circulation.* 1995; 92: 1839-1848.
28. Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW, McBride R, Webel R, Zabalgoitia M, Pennock GD, Safford RE, Rothbart RM, Halperin JL, Hart RG.: Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: an echocardiographic study. *Am Heart J.* 1999; 137: 494-499.
29. Papageorgiou P, Monahan K, Boyle NG, Seifert MJ, Beswick P, Zebede I.: Site-dependent intra-atrial conduction delay: relationship to initiation of atrial fibrillation. *Circulation.* 1996; 94: 384-389.
30. Cheema AN, Ahmed MW, Kadish AH, Goldberger JJ.: Effects of autonomic stimulation and blockade on signal averaged P wave duration. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 497-502.
31. Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn MI, Jacobson AK, Singer DE.: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest.* 1998; 114: 579.
32. Lengyel M.: A stroke prevenciója pitvarfibrillációban. *Lege Artis Med.* 1998; 8: 660.
33. 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; 36: 1115-1119.
34. Jaspal S, Taggar, Francisco Marín, Gregory Y. H. Lip.: Mortality in patients with atrial fibrillation: improving or not? *Europace.* 2008; 10: 389-390.
35. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS.: Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007; 298 (17): 2038-2047.
36. Leier CV, Boudoulas H.: Renal disorders and heart disease. In: Braunwald, F. (ed.). *Heart Disease.* 5th ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia. 1997.
37. 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; 17 (7): 2034-2047.
38. USRD. 2010.
39. 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; 18 (5): 977-982.

40. Emma H.: Early Chronic Kidney Disease Associated With Atrial Fibrillation. *Am Heart J.* 2010; 145: 690-694.
41. Atar I, Konas D, Acikel S, Külah E, Atar A, Bozbaş H, Gülmez O, Sezer S, Yildirir A, Ozdemir N, Müderrisoğlu H, Ozin B.: Frequency of atrial fibrillation and factors related to its development in dialysis patients. *Int J Cardiol.* 2006; 106: 47-51.
42. Morrison G, Michelson EL, Brown S, Morganroth J.: Mechanism and prevention of cardiac arrhythmias in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1980; 17: 811–819.
43. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS.: Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int.* 1995; 47: 884–890.
44. Suzuki Y, Narita M, Yamazaki N.: Effects of L-carnitine on arrhythmias during hemodialysis. *Jpn Heart J.* 1982; 23: 349–359.
45. Bernard P, Crest M, Rinaudo JB, et al.: A study of the cardiotoxicity of uremic middle molecules on embryonic chick hearts. *Nephron.* 1982; 31: 135–140.
46. Deppisch R M, Beck W, Goehl H, et al.: Complement components as uremic toxins and their potential role as mediators of microinflammation. *Kidney Int Suppl.* 2001; 78: 271-277.
47. Abdenasser Drighil, John E Madias, Hanane El Mosalami, Nadia El Badaoui, Bahija Mouine, Wafae Fadili, Beenyouness Ramdani, Ahmed Bennis: Impact of hemodialysis on P-wave amplitude, duration, and dispersion. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2007; 7 (2): 85–96.
48. Khaled A. Sherif, Elsayed Abo-Salem, Ragesh Panikkath, Musab Nusrat, Meryem Tuncel: Cardiac repolarization abnormalities among patients with various stages of chronic kidney disease. *Clin Cardiol.* 2014; 37 (7): 417-421.
49. Kollu K, Altintepe L, Duran C, Topal M, Ecirli S.: The assessment of P-wave dispersion and myocardial repolarization parameters in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2018; 40 (1): 1-7.
50. Kimura K, Tabei K, Asso Y, Hosoda S.: Cardiac arrhythmias in hemodialysis patients. A study of incidence and contributory factors. *Nephron.* 1989; 53: 201-207.
51. 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.* 2002; 17 (9): 1634-8.
52. Locatelli F, Manzoni C, Di Filippo S.: The importance of convective transport. *Kidney Int.* 2002; 61: 115–120.

53. Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, Strippoli GFM.: Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Library*. 2015.
54. Maduell F, Varas J, Ramos R et al.: Hemodiafiltration reduces all-cause and cardiovascular mortality in incident hemodialysis patients: a propensity-matched cohort study. *Am. J Nephrol*. 2017; 46 (4): 288-297.
55. Blankestijn PJ.: Haemodiafiltration: becoming the neward? *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28 (1): 1-2.
56. Imamović G, Hrvačević R, Kapun S, et al.: Survival of incident patients on high-volume online hemodiafiltration compared to low-volume online hemodiafiltration and high-flux hemodialysis. *Int Urol Nephrol*. 2014; 46 (6): 1191-1200.
57. 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; 18 (8): 1616-1622.
58. Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, Surian M.: Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared. *Blood Purif*. 2002; 20 (4): 357-363.
59. Ward RA, McLeish KR.: Oxidant stress in hemodialysis patients: what are the determining factors? *Artif Organs*. 2003; 27: 230-236.
60. Blankestijn PJ, Vos PF, Rabelink TJ, Rijn van HJ, Koomans J.: High-flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1995; 5 (9): 1703-1708.
61. Schwalbe S, Holzhauer M, Scaeffler J, et al.: Beta 2-microglobulin associated amyloidosis: a vanishing complication of long-term hemodialysis? *Kidney Int*. 1997; 52 (4): 1077-1083.
62. Tattersall JE, Cramp M, Shannon M, Farrington K, Greenwood RN.: Rapid high-flux dialysis can cure uraemic peripheral neuropathy. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur Ren Assoc*. 1992; 7: 539-540.
63. Armour JA.: Cardiac neuronal hierarchy in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004; 287: 262-271.
64. Janes RD, Brandys JC, Hopkins DA, Hopkins DA, Johnstone DE, Murphy DA, Armour JA.: Anatomy of human extrinsic cardiac nerves and ganglia. *Am J Cardiol*. 1986; 57: 299-309.

65. 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; 31: 602-607.
66. Coumel P, Attuel P, Lavallee J, Flammang D, Leclercq JF, Slama R.: The atrial arrhythmia syndrome of vagal origin. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1978; 71: 645-656.
67. Coccagna G, Capucci A, Bauleo S, Boriani G, Santarelli A.: Paroxysmal atrial fibrillation in sleep. *Sleep.* 1997; 20: 396-398.
68. 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; 82: 869-874.
69. Bormann J.: The ABC of GABA receptors. *Trend Pharmacol Sci.* 2000; 21: 16-19.
70. Sieghart W.: Structure and pharmacology of γ -aminobutyric acid(A) receptor subtypes. *Pharmacol Rev.* 1995; 47: 181-234.
71. 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 γ -aminobutyric acid (A) receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacol Rev.* 1998; 50: 291-313.
72. Sigel E.: Mapping of the benzodiazepine recognition site on GABA(A) receptors. *Curr Top Med Chem.* 2002; 2: 833-839.
73. Bentzen BH, Grunnet M.: Central and peripheral GABAA receptor regulation of the heart rate depends on the conscious state of the animal. *Adv Pharmacol Sci.* 2011; 10.
74. Wang JM, Irnaten RA, Neff, et al.: Synaptic and neurotransmitter activation of cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 940: 237-246.
75. DiMicco JA, Gale K, Hamilton B, Gillis RA.: GABA receptor control of parasympathetic outflow to heart: characterization and brainstem localization. *Science.* 1979; 204: 1106-1109.
76. Matsuyama N, Saito K, Taniyama and C. Tanaka: γ -aminobutyric acid is a neuromodulator in sinus node of guinea pig heart. *Am J Physiol.* 1991; 261: 1437-1442.
77. Bitter I.: Nyugtatók, altatók és szorongáscsökkentő szerek. In: Fürst Zs. (szerk.): *Farmakológia.* 2. kiadás. Medicina. 2004; 338-353.
78. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's: *The pharmacological basis of therapeutics.* 11th Ed. McGraw-Hill, New York. 2006.

79. Bateson A.: Basic pharmacologic mechanisms involved in benzodiazepine tolerance and withdrawal. *Curr Pharm Des.* 2002; 8 (1): 5-21.
80. Stephens DN.: A glutamatergic hypothesis of drug dependence: extrapolations from benzodiazepine receptor ligands. *Behav Pharmacol.* 1995; 6 (5): 425-46.
81. Rickels Karl, 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; 45 (5): 444-50.
82. 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. *Eu J Neurosci.* 2000; 12 (4): 1501-8.
83. 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.
84. Kuchel O.: Pseudopheochromocytoma. *Hypertension.* 1985; 7: 151-158.
85. 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; 25: 2286-2295.
86. Hunt J, Lin J.: Paroxysmal hypertension in a 48-year-old woman. *Kidney Int.* 2008; 74: 532-535.
87. Mann SJ.: Severe paroxysmal hypertension (pseudopheochromocytoma). *Curr Hypertens Rep.* 2008; 10: 12-18.
88. Seck SM, Ka EF, Niang A, Diouf B.: Pseudopheochromocytoma: An uncommon cause of malignant hypertension. *Indian J Nephrol.* 2009; 19: 122-124.
89. Manger WM, Gifford RW.: Pheochromocytoma: A clinical overview. In: *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, 2nd ed, Laragh JH, Brenner BM (Eds), Raven Press, Ltd, New York City. 1995.
90. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS.: Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 315.

91. 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; 25: 266-271.
92. 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 J Am Med Assoc*. 2002; 287: 1427-1434.
93. Mackenzie IS, Brown MJ.: Pseudopheochromocytoma. *J Hypertens*. 2007; 25: 2204-2206.
94. 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 (Phila)*. 2009; 41: 173-177.
95. Bravo EL.: Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev*. 1994; 15: 356-368.
96. White WB, Baker LH.: Episodic hypertension secondary to panic disorder. *Arch Intern Med*. 1986; 146: 1129-1130.
97. Krentz AJ, Mikhail S, Cantrell P, Hill GM.: Drug Points: Pseudophaeochromocytoma syndrome associated with clozapine. *BMJ*. 2001; 322.
98. Zornitzki T, Knobler H, Schattner A.: Reboxetine treatment and pseudopheochromocytoma. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2007; 100: 61-62.
99. Arpaci D, Tocoglu GA, Gunduz Y, Korkmaz S, Tatli L, Isiloglu B, Tamer A.: A case of pseudopheochromocytoma associated with clozapine therapy. *J Psychiatry*. 2014; 7: 138.
100. 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*. 19 (1), 7, 2014.
101. Manger WM, Gifford RWJ, Hoffman BB.: Pheochromocytoma: a clinical and experimental overview. *Curr Probl Cancer*. 1985; 9.
102. Cameron OG, Lee MA, Curtis GC, McCann DS.: Endocrine and physiological changes during "spontaneous" panic attacks. *Psychoneuroendocrinology*. 1987; 12: 321-331.
103. Katon W, Roy-Byrne PP.: Panic disorder in the medically ill. *J Clin Psychiatry*. 1989; 50.
104. Fogarty J, Engel C, Russo J.: Hypertension and pheochromocytoma testing: The association with anxiety disorders. *Arch Fam Med*. 1994; 3: 55-60.

105. Zwanzger P, Rupprecht R.: Selective GABAergic treatment for panic? Investigations in experimental panic induction and panic disorder. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2005; 30: 167-175.
106. Rotzinger S, Vaccarino FJ.: Cholecystokinin receptor subtypes: role in the modulation of anxiety-related and reward-related behaviours in animal models. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2003; 28: 171-181.
107. Bowers ME, Choi DC, Ressler KJ.: Neuropeptide regulation of fear and anxiety: Implications of cholecystokinin, endogenous opioids, and neuropeptide Y. *Physiol Behav*. 2012; 107 (5): 699-710.

13. Tárgyszavak

Pitvarfibrilláció, krónikus veseelégtelenség, hemodialízis, hemodiafiltráció, vegetatív idegrendszer, GABA-rendszer, benzodiazepinek, pseudopheochromocytoma, kolecisztokinin.

Atrial fibrillation, chronic kidney disease, hemodialysis, hemodiafiltration, autonomic nervous system, system of GABA, benzodiazepines, pseudophaeochromocytoma, cholecystokinin.

14. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Dr. Paragh György Professzor Úrnak, hogy a Belgyógyászati Intézetben folytatott tudományos munkámat lehetővé tette és az ehhez szükséges feltételeket számomra biztosította.

Köszönettel tartozom Dr. Szilvássy Zoltán Professzor Úrnak a benzodiazepinek farmakológiájával kapcsolatos kérdések megválaszolásáért, értékes tanácsaiért.

Köszönöm Dr. Balla József Professzor Úrnak a szakmai iránymutatást, mely nagyban elősegítette a vesebetegek vizsgálatainak megtervezését, kivitelezését.

Köszönettel tartozom Dr. Kovács Péter Professzor Úrnak a klinikai farmakológiai vonatkozású kérdések megválaszolásában nyújtott segítségéért.

Köszönöm témavezetőmnek, Dr. Szabó Zoltán Tanár Úrnak, hogy folyamatos iránymutatásával, támogatásával jelentősen segítette kutatói és klinikai munkámat, ezzel hozzájárulva tudományos és gyógyító tevékenységem sikeréhez.

Köszönettel tartozom Dr. Lőrincz István Tanár Úrnak az elektrokardiográfiás paraméterek mérése során nyújtott tanácsaiért.

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

Köszönöm Dr. Czifra Árpádnak, hogy az aritmogenezissel kapcsolatos adatok gyűjtésében, értelmezésében és a vizsgálati eredmények feldolgozásában 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 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 a betegek adatainak gyűjtésében és feldolgozásában nyújtott segítségükért.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm családom támogatását, mely nélkül e munka nem készülhetett volna el.

A vesebetegekkel kapcsolatos munka elkészítését a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0045 számú projekt segítette. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

Az eredmények összesített elemzése a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 projekt támogatásával történt.



Nyilvántartási szám: DEENK/302/2018.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Páll Alida
Neptun kód: F7H8IF
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Páll, A.**, Czifra, Á., Sebestyén, V., Becs, G., Kun, C., Balla, J., Paragh, G., Lőrincz, I., Páll, D., Padra, J. T., 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.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-015-1144-4>
IF: 1.564
2. **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

További közlemények

3. **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.
DOI: <http://dx.doi.org/10.15761/TEC.1000142>
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. Barta, K., Czifra, Á., Kun, C., **Páll, A.**, Kulcsár, J., Paragh, G., Lőrincz, I., Padra, J. T., 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.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-014-0950-9>
IF: 2.02
6. **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
7. Czifra, Á., **Páll, A.**, Kulcsár, J., Barta, K., Kertész, A. B., 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.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-14-76>
IF: 1.52

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 9,092

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
3,059**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2018.09.12.

