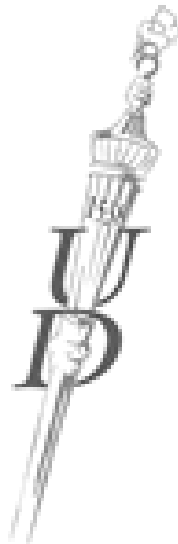


Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**A KAMRAI REPOLARIZÁCIÓ ELEKTROKARDIOGRÁFIÁS JELLEMZÉSE ÉS
ECHOKARDIOGRÁFIÁS PARAMÉTEREK VIZSGÁLATA HEMODIALÍZIS ÉS
HEMODIAFILTRÁCIÓ SORÁN**

Dr. Czifra Árpád

Témavezető: Dr. Szabó Zoltán



DEBRECENI EGYETEM
Egészségtudományok Doktori Iskola
Debrecen, 2016

**A KAMRAI REPOLARIZÁCIÓ ELEKTROKARDIOGRÁFIÁS JELLEMZÉSE ÉS
ECHOKARDIOGRÁFIÁS PARAMÉTEREK VIZSGÁLATA HEMODIALÍZIS ÉS
HEMODIAFILTRÁCIÓ SORÁN**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
az egészségtudományok tudományágban

Írta: Dr. Czifra Árpád, okleveles általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Egészségtudományok Doktori Iskolája (Anyagcsere es
endokrin betegségek megelőzése es kontrollja doktori program) keretében

Témavezető: Dr. Szabó Zoltán, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Ádány Róza, az MTA doktora

tagok: Dr. Clemens Marcell, PhD

Dr. Márk László, PhD

A doktori szigorlat időpontja:

Debreceni Egyetem NK, Népegészségügyi Iskola tárgyalóterme

2016. május 19. 11:00 óra

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Borbola József, kandidátus

Dr. Szabó Tamás, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Ádány Róza, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Borbola József, kandidátus

Dr. Clemens Marcell, PhD

Dr. Márk László, PhD

Dr. Szabó Tamás, PhD

Az értekezés védésének időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet, „A” épület tanterme

2016. május 19. 13:00 óra

1. Bevezetés

1.1. A ritmuszavarok előfordulási gyakorisága

A kamrai ritmuszavarok incidenciája az életkorral arányosan növekszik, előfordulása jelentősen ritkább a 30 év alatti populációban, mint a 35 év feletti betegekben. Az egészségügyi ellátórendszer diagnosztikus és terápiás készségének folyamatos fejlődése következtében a lakosság életkora világszerte növekszik, így a kamrai szívritmuszavarok és a hirtelen szívhalálhoz vezető, illetve életveszélyt okozó ventrikuláris aritmiák gyakorisága is emelkedő tendenciát mutat. Az Amerikai Egyesült Államokban és Európában, a hirtelen szívhalálban évente elhunyt betegek száma eléri az évi 450 ezret, hazánkban 25 ezernél több esetet regisztrálnak.

1.2. A ritmuszavarok kialakulásának mechanizmusai

A kamrai aritmiák kialakulásában számos tényező játszik szerepet. Az örökletes faktorok és a férfi nem kockázatonövelő hatása mellett fontos kiemelni a szerzett kóroki tényezők patofiziológiai szerepét is. Ebből a szempontból nagy jelentőségű a koszorúér-betegség, az iszkémiás kardiomiopátia, a magasvérnyomás-betegség és a szövődményes hipertenzív szívbetegség, továbbá a lipid anyagcsere zavarai és a következményesen progrediáló érelmeszesedés aritmogenezisben játszott szerepe, melyek többségének kialakulásában a mozgásszegény életmód, a dohányzás, a mértéktelen alkoholfogyasztás, az egészségtelen táplálkozás fontos szerepet játszanak. Mindezek mellett a különféle aritmia mechanizmusok megjelenésében átmeneti tényezők is felelősséggel bírnak.

A szívritmuszavarok kiváltásában a vesebetegség jelentős kóroki faktor. A vesefunkció-zavar és a vesepótló kezelések aritmogenezisben játszott szerepére rávilágít az a tény, hogy a hirtelen szívhalál előfordulási gyakorisága hemodializált betegcsoportban 1,4-25% közötti, melynek hátterében elsősorban kamrai tachycardia áll. Vesebetegekben a kamrai aritmiák kialakulásáért leggyakrabban a vegetatív idegrendszer funkciózavara (szimpatikus túlsúly), a szövetek katekolaminok iránti érzékenységének növekedése, a baroreceptor aktivitás módosulása mellett a kamrai miokardium fokozott falfeszülése (intermittáló volumen túlterhelés), hipertrófiás kardiomiopátia, intersticiális kollagén felszaporodás, a mitrális billentyű prolapsusa, ill. iszkémiás szívbetegség felel. A kamrai ektópiás aktivitás hemodialízis során észlelt incidenciája 18-76% közötti, melyet a kezelés során megjelenő hipokalémia, a kalcium és magnézium szérumszintjének változása, a keringő térfogat

csökkenése, a metabolikus acidózis gyors korrekciója, a szekunder hiperparatireózis és a szabad zsírsav emelkedett szintje magyarázhat.

1.3. Kamrai repolarizáció és szívritmuszavarok

Mіндеzen tényezők eredményeként a kamrai szívizomsejtek elektrofiziológiai tulajdonsága megváltozhat, az ioncsatorna-funkció módosulása következtében pedig az adott sejt típusra jellemző monofázisos akciós potenciál alakja és időtartama eltérhet a fiziológiástól, így ingerületvezetési és repolarizációs inhomogenitás, anizotrópia jöhet létre, mely a különféle ritmuszavarok elektrofiziológiai szubsztrátumaként (pl. reentry mechanizmus) szolgálhat.

A részletezett pathomechanizmus jelenlétének bizonyítékaul szolgálhat az a megfigyelés is, hogy urémiás betegekben, illetve végstádiumú vesebetegek hemodialízise során a kamrai repolarizáció inhomogenitását reprezentáló QT diszperzió megnyúlik.

2. A kamrai repolarizáció elektrokardiográfiai módszerrel történő jellemzése

A szívritmuszavarok növekvő gyakoriságának ismeretében nem meglepő, hogy az elmúlt évtizedek során folyamatos intenzív klinikai kutatómunka folyt azzal a céllal, hogy széles körben alkalmazható, könnyen kivitelezhető elektrokardiográfiai (EKG) paramétereket azonosítsanak, melyek segítségével a különféle aritmiák megelőzése megvalósulhat. Mivel a kamrai repolarizáció inhomogenitásának fokozódása arányos a kamrai szívritmuszavarok és a hirtelen szívhalál fokozott rizikójával, a tudományos vizsgálatok és erőfeszítések többsége elsősorban a repolarizációs abnormalitások elektrokardiográfiai jellemzésére irányult.

2.1. QT intervallum

A kamrai aritmogenitás jellemzése szempontjából az egyik legnagyobb jelentőséggel bíró EKG paraméter a QT intervallum, mely a kamrai szívizomzat elektromos repolarizációját jeleníti meg. Hossza az egyes elektrokardiográfiai elvezetésekben eltérő lehet. A QT távolság megnyúlása számos kórképben megfigyelhető, mint például a Romano-Ward, Jervell-Lange-Nielsen szindróma esetén, akut miokardiális infarktust követően, továbbá szívelégtelenségben, diszlipidémiában, miokardiális infarktust követően, májcirrhosisban, cukorbetegségben, hirtelen bekövetkező szimpatikus idegrendszeri aktiváció esetén (ún. adrenerg-dependens utódepolarizáció és triggerelt aktivitás talaján) és veseelégtelenségben.

2.2. Az M sejtek és a repolarizációs inhomogenitás

A QT szakasz gyakran különféle gyógyszerek hatásának eredményeként is megnyúlik, így mutatva az ún. proaritmia veszélyének fokozódását. E mechanizmus kialakulását az a megfigyelés is alátámasztja, miszerint az emberi szív bal kamra falának kb. 40 %-át úgynevezett mid- miokardiális M sejtek alkotják, melyek szerepet játszanak a transzmurális repolarizációs diszperzió növekedésében. E sejtpopuláció ugyanis eredendően hosszú repolarizációs idővel jellemezhető (a Purkinje sejthez hasonló monofázisos akciós potenciál megjelenés jellemzi) és egyes repolarizációt növelő gyógyszerek (pl. amiodaron, sotalol) hatására az endo-, és epikardiális munkaizomsejtekénél lényegesen nagyobb mértékű akciós potenciál időtartam megnyúlással válaszol. Ennek eredményeként kamrai transzmurális repolarizációs egyenetlenség jöhet létre, mely egyes kamrai aritmiák elektrofiziológiai alapjául szolgálhat (pl. intramuralis reentry mechanizmus). Az elmélet alapján a kamrai repolarizáció fiziológiásan is meglévő transzmurális egyenetlensége alapvetően a szívkamrák falát alkotó egyes sejtrétegek tömegétől és arányától függ.

2.3. QT diszperzió

Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a felületi 12 - elvezetéses elektrokardiogramon mért leghosszabb és legrövidebb QT intervallumok közötti különbség - melyet QT-diszperzióként definiálunk - arányos az epikardiális szívizomsejtből nyerhető monofázisos akciós potenciál időtartamával. A QT diszperzió a kamrai miokardium repolarizációjának regionális eltéréseit reprezentálja és a reentry típusú ritmuszavarok kiválthatóságát is jellemzi. Minél jobban növekszik a QT diszperzió, annál inkább fokozódik a malignus kamrai ritmuszavarok és a hirtelen szívhalál kialakulásának kockázata. A QT diszperzió jobban korrelál a kamrai repolarizáció inhomogenitásával, mint a QT intervallum, így a kamrai aritmia hajlam növekedését is hatékonyabban jelzi. Emellett a QT-diszperzió mérése fontos szerepet játszhat az antiaritmiás terápia követésében, különösen amiodaron- és sotalol kezelés esetén, továbbá megnyúlása perkután transzluminális koronária angioplasztikát követően visszatérő iszkémiára (restenosisra) hívhatja fel a figyelmet Pinsky és munkatársai vizsgálatai igazolták, hogy a QT diszperzió alkalmas a szívtranszplantációra váró betegek prognózisának becslésére is.

2.4. Az EKG értékelésének módszerei és nehézségei

A QT intervallum mérése olykor nehézségbe ütközik, ugyanis a 12-elvezetéses felszíni EKG T- hullámának morfológiája, valamint az U-hullám jelenléte egyaránt befolyásolhatja értékét. A szívfrekvencia növekedésekor a P-hullám is megváltoztathatja a T-hullám végső szakaszát. További nehézséget okoz, hogy a QT intervallum mérésére manuális és automatikus módszerek egyaránt alkalmazhatók. A manuális módszer hátrányát a vizsgálok közötti eltérés, az ún. inter-obszerver variabilitás adja a mérés során. Ugyan az automatikus mérés ezt a hibalehetőséget kiküszöböli, azonban az ehhez szükséges technikai háttér sokszor nem áll rendelkezésre. Mivel a QT intervallum értéke függ a szívfrekvenciától is (minél szaporább a kamrafrekvencia, annál inkább rövidül a QT távolság) a mindennapi klinikai gyakorlatban értékét a szívfrekvenciához korrigálják (QTc). Ennek érdekében több matematikai képlet is használatos, melyek közül a leggyakrabban az ún. Bazett-formulát alkalmazzák ($QTc = QT / \sqrt{RR}$). A korrigált QT intervallum 450 msec-ot meghaladó értéke a kamrai aritmiák kialakulására nézve prediktív jelentőségű.

3. Szívelégtelenség és vesebetegség

Krónikus vesebetegekben a mortalitási statisztika kedvezőtlen alakulásában fontos szerepet játszik a szívelégtelenség, amely a hemodialízis programba kerülő betegek 36%-nál megjelenik. A szívelégtelenség klinikai tünetegyüttesének gyakorisága minden vesepótló kezeléssel töltött év során 7%-kal növekszik. A szívelégtelenség mortalitásra gyakorolt kedvezőtlen hatását jól mutatta az a tanulmány, melyben a hemodialízis programban résztvevő betegek körében észlelt 62 hónapos átlagos túlélés a szívelégtelenség egyidejű fennállásával 36 hónapra csökkent. Krónikus vesebetegekben – az átlagpopulációhoz hasonlóan – leggyakrabban az előrehaladott életkor, a női nem, cukorbetegség, ateroszklerózis, valamint az iszkémiás és strukturális szívbetegségek vezetnek szívelégtelenséghez. A renoparenchymás hipertónia kóroki jelentőségét igazolja, hogy vesepótló kezelésben részesülő betegekben csaknem 90 % gyakoriságú. A nefronok hiperfiltrációja és a következményes adaptív mechanizmusok, valamint a hipervolémia által kiváltott hipertenzió célszervkárosító hatásai közül kiemelt fontosságú a bal kamra hipertrófia megjelenése, amely kontraktilitási (szisztolés) és telődési (diasztolés) kamrafunkciós zavarhoz vezethet. A hirtelen szívhalált az eGFR nagymértékben befolyásolja, ugyanis a 45-59 ml/perc GFR értékkel bíró betegek szignifikánsan jobb túlélést mutattak, mint a 4. stádiumú 30mm/percnél kisebb eGFR-rel bíró betegek.

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

4. Hemodialízis és hemodiafiltráció

A vesebetegek nefrológiai ellátásának javítása érdekében az utóbbi évtized során világszerte egy új vesepótló kezelési eljárást, az ún. hemodiafiltrációt vezették be. E modalitás különös jelentőségét az adja, hogy a hemodiafiltráció kezelésben részesülők mortalitási rátája 35 %-kal kisebb, mint a hagyományos hemodialízis programban résztvevő betegeké.

4.1. Konvektív transzport

A konvencionális hemodialízissel szemben - amely az urémiás toxinokat elsősorban azok molekulásúlyától függően diffúzióval eliminálja a szervezetből- a hemodiafiltráció az ún. konvektív transzport révén a középnagy molekulásúlyú (beta-2 mikroglobulinnal jellemezhető) toxikus polipeptidok eltávolítását is szolgálja. Ellentétben a konvencionális hemodialízissel, a hemodiafiltráció során nagy ultrafiltrációs koefficienssel jellemzett ún. high-flux filtereket alkalmaznak, 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 juttatjuk vissza a vénás rendszerbe. Egy átlagosan négy órás kezelés során kb. 18-24 liter dializáló oldat pótlására van szükség. 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 életminőség.

4.2. A hemodiafiltráció előnyeit magyarázó tényezők

A jelenség háttere pontosan még nem tisztázott, azonban felvetődik a vazodilatatív ágensek hatékonyabb eltávolításának, ezáltal a perifériás vazomotor aktivitás kedvező modulációjának szerepe. A vérnyomás csökkenés megelőzésében a szubsztitúciós folyadék magas nátrium tartalma is oki tényező lehet. A kezelést követő fáradtságérzés fenti mechanizmusok révén mérséklődik, mely elsősorban a nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegek esetén jár nagy klinikai előnnyel. Bebizonyosodott, hogy a hemodiafiltráció a konvencionális hemodialízishez hasonlítva szignifikánsan magasabb clearance-t biztosít a kis-, és középnagy molekulású anyagok (urea, kreatinin, foszfát, beta-2 mikroglobulin, complement, leptin, citokinek, homocisztein) tekintetében. A high-flux membránok alkalmazása növeli a biokompatibilitást, az akut fázis fehérjék, gyulladásos mediátorok (C-reaktív protein, interleukin-1, interleukin-6, reuma faktor) koncentrációja a kezelés során, és azt követően sem emelkedik. A beta-2 mikroglobulin koncentrációjának csökkentése révén az amyloidosis incidenciája kb. 50 %-kal mérsékelhető. High-flux membrán és ultrasteril dializáló oldat alkalmazásával csökkenthető az oxidatív stressz, javul a lipid profil. Fontos, hogy a kezelés során ugyancsak eltávolított C és E vitamin, valamint szelén pótlása folyamatos legyen. A hemodializált betegek 80-100 %-ban eritropoietin (EPO) alkalmazását indokló vérszegénység fejlődik ki, mely hemodiafiltráció alkalmazásával mérsékelhető és az EPO igény is csökkenthető. A jelenség pontos mechanizmusa még nem tisztázott, felvetődik, hogy hemodiafiltráció során vérképzést gátló faktorok távoznak a szervezetből. A vérszegénység gyakoriságának kedvező változásához a gyulladásos szövödmények visszaszorítása is hozzájárulhat. A konvencionális vesepótló kezelés mellett ritkán perifériás urémiás neuropátia alakul ki, mindazonáltal a konvektív kezelés során a neurológiai tünetek enyhüléséről számoltak be. Mindezen kedvező hatások és a mortalitási mutatók javulása alapján napjainkban a hemodiafiltrációt tartják a leghatékonyabb és legmodernebb vesepótló kezelési eljárásnak.

Mindazonáltal, a hemodiafiltráció kamrai aritmia hajlamra kifejtett hatását ezidáig nem tisztázták, ezért az sem ismert, hogy a hagyományos hemodialízishez viszonyított mortalitás csökkentő hatásért a kamrai aritmia hajlam változása milyen mértékben felel.

5. Kérdésselvetés

A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézetében PhD hallgatóként kezdtem foglalkozni a szívritmuszavarok pathomechanizmusával, diagnosztikájával, kezelésével és az aritmiák rizikóbecslésének nem invazív lehetőségeivel. Orvosi munkám során gyakran gyógyítok olyan végstádiumú vesebetegségben szenvedő vesepótló kezelésben részesülő betegeket, akik kórtörténetében szívritmuszavar is található. E betegcsoport életminőségének, illetve mortalitási mutatóinak javítása érdekében fordult érdeklődésem a kardiológia és nefrológia e határterületi kérdése felé. Vizsgálataim megkezdését leginkább az a tény ösztönözte, hogy a hemodiafiltráció kamrai aritmia hajlamra kifejtett hatása még nem tisztázott, ezért az sem ismert, hogy a hagyományos hemodialízishez viszonyított mortalitás csökkentő hatásában a kamrai aritmia hajlam változása szerepet játszik-e. Korábban azt sem vizsgálták, hogy a hemodiafiltráció és a konvencionális hemodialízis eltérően befolyásolja-e a bal kamra szisztolés és diasztolés funkcióját, illetve, hogy a hemodiafiltráció esetén kedvezőbb mortalitási mutatók megjelenésében a kamrafunkciónak és az intrakardiális nyomásviszonyok változásának van-e szerepe.

6. Tudományos célkitűzések

A vesepótló kezelésben részesülő végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek szívritmuszavar-megelőzése érdekében, illetve az aritmia mechanizmusok pontos feltárása okán vizsgálataim során az egyes témakörökben az alábbi kérdésekre kerestem választ.

6.1. Kamrai repolarizációs elektrokardiográfiai markerek tanulmányozása

hemodialízis és hemodiafiltráció során

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

koncentrációjának változása tekintetében a különböző vesepótló kezelések alkalmával?

6.2. Echokardiográfiás markerek elemzése hemodialízis és hemodiafiltráció során

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

⇒ bal pitvari harántátmérő mérése a kezelések kezdete előtt és befejezése után

⇒ bal kamrai szisztolés funkció becslése (ejekciós frakció) Simpson-formula segítségével

⇒ bal kamrai diasztolés funkció megítélése Doppler technika alkalmazásával

- mitrális beáramlási sebesség meghatározása kora-diasztolében (E) és késő-diasztolében (A) pulzatis hullámú Doppler technikával
- mitrális anuláris longitudinális elmozdulási sebesség (Ea) jellemzése szöveti Doppler technika segítségével
- a bal pitvari töltőnyomás becslése az E/Ea hányados segítségével

⇒ a kamrai falvastagság (interventrikuláris szeptum és a bal kamra hátsó fala) mérése és a bal kamrai tömegindex meghatározása

b) Az echokardiográfiás paraméterek változásának megfigyelése az adott vesepótló kezelés során.

c) Van-e összefüggés a szívultrahang során mért paraméterek és az elektrokardiográfia során nyert kamrai repolarizációs markerek között?

d) Az echokardiográfiás változók illetve az NO és az ADMA vonatkozásában észlelhető-e összefüggés?

7. Betegek és módszerek

7.1. Betegadatok

Vizsgálatainkba harminc végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő beteget vontunk be (18 férfi, 12 nő, átlagéletkor $60,57 \pm 13,62$ év, 23-tól 85 éves korig). Vizsgálataink első periódusában legalább három hónapja hemodiafiltráció kezelésben részt vevő pácienseink vizsgálati eredményeit elemeztük egy regulárisan következő vesepótló kezelés alkalmával. Ezt követően ugyanezen betegek vesepótló kezelését több mint 3 hónapon keresztül konvencionális hemodialízissel folytattuk, majd a soron következő kezelés alkalmával újbóli adatgyűjtést és elemzést folytattunk. A szív ingerképzetését és ingerületvezetését befolyásoló

kórállapotok (cukorbetegség, hemokromatózis, szarkoidózis, amiloidózis, Parkinson-kór, karcinoid) a vizsgálatba történő betegbevonást kizárták, továbbá a QT távolság hosszát megnyújtó gyógyszeres kezelés (pl. amiodaron, sotalol, szelektív szerotonin reuptake gátlók, makrolid antibiotikumok, haloperidol, gomba elleni szerek) is kizáró ok volt. A pajzsmirigy diszfunkciója (hiper-, és hipotireózis egyaránt), továbbá a kalcium anyagcsere zavarai sem tették lehetővé a vizsgálatba történő betegbeválasztást. Egyik páciensünk anamnézisében sem szerepelt pitvari fibrilláció, s amennyiben aktuálisan pitvarfibrillációt észleltünk, úgy a vizsgálatba történő bevonás nem volt lehetséges. A vizsgálatba bevont páciensek végstádiumú veseelégtelensége (5. stádium) többségében hipertenzív és vaszkuláris nefropátia, illetve krónikus glomerulonefritisz miatt alakult ki.

A páciensek közül 27 hipertónia betegségben (artériás vérnyomás > 140/90 Hgmm), 5 betegünk diszlipidémiában (szérum koleszterin > 5,2 mmol/L), hárman pedig kerékpár ergometriával igazolt iszkémiás szívbetegségben szenvedtek. Egy páciens aorta sztenózis miatt korábban műtéti kezelésben részesült.

A betegek – miután a vizsgálatról részletes felvilágosítást kaptak – részvételi szándékukat írásban igazolták. A Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága a vizsgálati protokollt jóváhagyta.

7.2. Hemodialízis és hemodiafiltráció kezelések

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 alkalmával poszt-dilúciós módszert alkalmaztunk. A dializáló, bikarbonát oldat 138 mmol/l nátriumot, 13 esetben 2 mmol/l, 17 betegünkönél 3 mmol/l káliumot, 1,5 mmol/l kalciumot, 0,5 mmol/l magnéziumot és 1 g/l glükózt tartalmazott. A vizsgálatok napján nátrium-heparinon kívül más gyógyszert a betegek nem kaptak. A korábbi gyógyszeres terápián (digitális, nitrát, bétareceptor-blokkoló és kalcium-antagonista, angiotenzin konvertáz enzim gátló, angiotenzin receptor blokkoló) nem módosítottunk. A kezelések alkalmával az artériás vérnyomást nem invazív módszerrel mértük. A véráramlás sebessége $338 \pm 11,6$ ml/perc volt, s e tekintetben a két művese kezelési típus vonatkozásában nem volt szignifikáns különbség ($p < 0,05$).

7.3. 12-elvezetésű felületi elektrokardiográfia

A vizsgálatok során öt alkalommal regisztráltunk 12-elvezetésű felületi elektrokardiogramot (EKG): a vesepótló kezelés kezdetekor, a 15. és 30. percben, a 240. percben és a kezelés befejezését követő két órával. A szimultán 12 elvezetésű elektrokardiogramokat Hewlett Packard Page Writer 200i típusú 12-csatornás EKG készülékkel rögzítettük. Az EKG regisztrálás során 25 mm/sec papírfutási sebességet alkalmaztunk, illetve a betegek háton feküdtek, nem beszéltek és nyugodtan lélegeztek. Miután a regisztrátumokat háromszoros méretűre nagyítottuk, minden elvezetésben három QT szakasz hosszát körzővel mértük meg. Az ún. „inter-observer” variabilitás elkerülése okán a számítások során egy, az adott regisztrátum eredetét nem ismerő vizsgáló által mért adatokat használtuk. A T hullám végének a TP szakasz kezdetét adtuk meg, U hullám esetén a T és U hullám közötti legmélyebb pont jelentette a QT szakasz végét. Három egymás után következő QT szakaszt mértünk meg, melyeket átlagoltunk és az így kapott eredményt az adott elvezetés QT távolságaként definiáltuk. A statisztikai vizsgálatok során a 12 elvezetés leghosszabb QT távolságát QT intervallumnak neveztük (QTmax), a leghosszabb és legrövidebb QT intervallum különbségéből pedig a QT diszperziót (QTd) származtattuk.

Az alapfrekvenciához korrigált QT intervallum (QTmaxc) méréséhez a Bazett-formulát használtuk ($QT_{maxc} = QT / \sqrt{RR}$ (msec)), a korrigált QT diszperziót (QTdc) pedig ugyancsak a Bazett-formula segítségével számoltuk ki ($QT_{dc} = QTd / \sqrt{RR}$ (msec)).

7.4. Echokardiográfiás vizsgálatok

A vesepótló kezelések előtt és után minden esetben 2 alkalommal (M-mód, 2 D) transztorakális echokardiográfiát végeztünk. A Doppler vizsgálatok alkalmával pulztilis és folyamatos hullámú technikát használtunk (Philips ATL HDI 5000 képalkotó rendszer és 3,5 MHz-es transzducer segítségével). Paraszternális hossztenyelyi metszetből megadtuk a bal pitvari harántátmérőt, az interventrikuláris szeptum és a bal kamra hátsó falának vastagságát, majd a Devereux-Reichek képlet alkalmazásával a bal kamrai tömegindexet is meghatároztuk ($\{1,04 \times [(bal\ kamra\ végdiasztolés\ átmérő + interventrikuláris\ szeptum\ vastagság + bal\ kamra\ poszterior\ falvastagság)^3 - bal\ kamra\ végdiasztolés\ átmérő^3] - 14\} / testmagasság$). A bal kamra szisztolés funkcióját reprezentáló ejekciós frakciót a csúcsi négyüregi metszetből a Simpson-formula alapján határoztuk meg. A bal kamra diasztolés funkciójának vizsgálata során pulztilis hullámú Doppler technika segítségével jellemeztük a kora-diasztolés mitrális csúcssebességet (E), illetve megmértük a pitvari kontrakció során késő diasztolében észlelt

áramlási sebesség maximális értékét (A). Az E hullám decelerációs lejtőjének csúcsa és vége közötti időt decelerációs időként definiáltuk (DT).

Szöveti Doppler (TDI) technikával a mitrális anulus szeptális részén meghatároztuk a bal kamrai relaxációt jellemző kora-diasztolés longitudinális anuláris elmozdulási sebességet (Ea). A bal kamrai töltőnyomás becslése céljából kiszámítottuk a mitrális E és a szöveti Ea arányát (E/Ea). Betegeinket a diasztolés funkciózavar súlyosságának szempontjából három csoportba soroltuk. A vena cava inferior harántátmérőjét két alkalommal, a kezelések kezdetekor és azt követően a subcostalis metszetből mértük meg.

7.5. Holter-elektrokardiográfiás vizsgálatok

A kamrai aritmiák kvalitatív és kvantitatív vizsgálata érdekében minden betegünkönél Holter-EKG vizsgálat történt (GE Medical SEER Light). Az EKG regisztrációt az extrakorporális terápia megkezdése előtt indítottunk és 24 órával azt követően fejeztünk be. Így az intra- és interdialitikus periódusok vizsgálata is lehetővé vált, továbbá a kamrai 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.

7.6. Laboratóriumi vizsgálatok

A vesepótló kezelések során négy alkalommal (0. perc, 15. perc, 30. perc, 240. perc) és a kezelés befejezését követően 2 órával számos ion koncentrációját adtuk meg. Vizsgálatuk a szérum nátrium, kálium, összkalcium, ionizált kalcium, foszfát és magnézium szinteket. A szervpótló terápia megkezdése előtt és azt követően két órával a szérum NO koncentrációját a módosított Navarro-Gonzalez módszerrel, míg az ADMA szérumszintjét ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) teszt során határoztuk meg.

7.7. 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-rank teszttel elemeztük. Vizsgálataink során a $p < 0,05$ valószínűségi szintet tekintettük szignifikánsnak.

8. Eredmények

8.1. Elektrokardiográfiai paraméterek változása az eltérő vesepótló kezelések során

A QT intervallum és diszperzió egyaránt szignifikáns megnyúlást mutatott HD során a kiindulási értékekhez viszonyítva, azonban HDF esetén szignifikáns mértékű változást nem észleltünk. Már a kiindulási EKG paraméterek is szignifikánsan hosszabbak voltak HDF esetén ($p=0,0017$). A QTmax és a QTd, illetve a szívfrekvenciához korrigált paraméterek (QTmaxc és QTdc) hemodialízis során nem mutattak szignifikáns változást a kezelés első 30 percéig, ekkor azonban mindegyik változó vonatkozásában szignifikáns növekedést találtunk. A HD kezdetekor a QTmax $388,66\pm 31,81$ msec volt, mely a kezelés 30. percére $400,66\pm 39,12$ msec-ra változott ($p=0,0078$), a kezelés 240. percére pedig elérte csúcsertékét ($418,67\pm 46,07$ msec) ($p<0,0001$), s a hemodialízis utáni második órában a kiindulási értékhez képest megnyúlt maradt ($391,33\pm 43,2$ msec) ($p<0,0174$). A hemodialízis kezdetekor regisztrált QTd értéke $31,33\pm 10,08$ msec volt, mely a kezelés 30. percében szignifikánsan megnyúlt ($38,33\pm 12,34$ msec) ($p=0,0073$), a HD 240. percében elérte maximális értékét ($51,33\pm 14,56$ msec, $p<0,0001$) továbbá a kiinduláskor észlelthez viszonyítva a kezelést követően két órával is megnyúlást mutatott ($34,66\pm 12,79$ msec; $p=0,108$). A hemodialízis 30. percében a QTmaxc a $435,4\pm 28,42$ msec-os kiindulási értékről $454,93\pm 32,76$ msec-ra nyúlt ($p<0,006$), majd a 240. percig folyamatosan növekedett ($472,87\pm 29,17$ msec) ($p<0,0001$). Ugyan ezt követően értéke csökkent, a kiinduláshoz képest még így is szignifikáns megnyúlást regisztráltunk (kezelés után 2 órával $453,26\pm 28,00$ msec, $p=0,0002$).

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

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

8.2. Laboratóriumi paraméterek és veseptlő modalitások

A szérum összkalcium és ionizált kalcium emelkedést, míg a kálium, foszfát és magnézium csökkenést mutatott mindkét veseptlő modalitás esetén ($p<0,05$). A nátrium szérumszintje hemodiafiltráció alkalmával nem változott szignifikáns mértékben, ellenben konvencionális hemodialízis során (a kiindulási értékhez hasonlítva a 15. és 30. percben) átmeneti csökkenést regisztráltunk ($p<0,05$), majd ezt követően a kiindulási érték közelébe emelkedett. Az urea és kreatinin értékek mindkét kezelési modalitás tekintetében szignifikánsan csökkentek. Hemodiafiltráció során a szérum ionizált kalcium ($r=-0,51$, $p<0,05$), összkalcium ($r=-0,54$, $p<0,05$) szintje és a QTmaxc mutatott szignifikáns negatív összefüggést, míg HD alkalmával a nátrium és a QTmaxc között találtunk pozitív korrelációt ($r=0,46$, $p<0,05$).

A korrelációs vizsgálatok során egyes ionok és elektrokardiográfiás markerek között észlelt szignifikáns összefüggések (r értékek). QTmax: QT intervallum, QTmaxc: korrigált QT intervallum, QTd: QT diszperzió, QTdc: korrigált QT diszperzió, tCa: összkalcium, iCa²⁺: ionizált calcium ($p<0,05$)*

HDF	QTmax	QTmaxc	QTd	QTdc
tCa	-0,27192	-0,54647*	-0,03585	-0,04488
iCa ²⁺	-0,30389	-0,50775*	-0,09232	-0,09422
HD	QTmax	QTmaxc	QTd	QTdc
Na ⁺	0,36653	0,46199*	0,13464	0,0578

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

8.3. A volumenstátusz változása hemodialízis és hemodiafiltráció során

A testsúly és a testtömegindex (BMI- Body Mass Index) mindkét vesepótló modalitás során szignifikáns mértékben csökkent (átlagos BMI csökkenés HD: $24,39 \pm 4,19$ kg/m² vs. $23,59 \pm 4,2$ kg/m², $p < 0,05$, HDF: $24,37 \pm 4,12$ kg/m² vs. $23,6 \pm 4,14$ kg/m² ($p < 0,05$)). A testsúly változását a nemek szerint külön meghatároztuk, s megállapítható, hogy mindkét esetben szignifikáns csökkenés következett be ($p < 0,05$). Kiemelendő, hogy a testtömeg (effektív volumencsökkenés) és a BMI változásának vonatkozásában a két vesepótló módszer között szignifikáns eltérés nem mutatkozott. Így megállapítható, hogy az effektív volumencsökkenés mértéke a két vesepótló kezelési típus tekintetében nem különbözött szignifikáns mértékben.

8.4. Szívfrekvencia és vérnyomás változása a vesepótló kezelések során

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

A vérnyomás tekintetében megállapítható, hogy mindkét kezelési típus esetén a kezdést követően gyors tenziócsökkenés jelentkezett, mely már a 15. percben szignifikáns mértékű volt ($p < 0,001$). Ezt követően a szisztolés vérnyomás egyik esetben sem változott jelentősen,

azonban a diasztolés értékek a kezelések végeztével kismértékű emelkedést mutattak. A konvektív terápia alkalmazásával már a kezelés kezdetekor emelkedett szisztolés és a diasztolés értékeket észleltünk (HDF: szisztolés 152±24 Hgmm, diasztolés 83±19 Hgmm, HD: szisztolés 144±22 Hgmm, diasztolés 79±14 Hgmm), azonban a két kezelési típus vonatkozásában ez a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns mértékű.

8.5. Echokardiográfiás paraméterek és vesepótló kezelések

Az eltérő vesepótló kezelések során nyert szignifikáns változást mutató szívultrahang paramétereket az alábbi táblázatban foglaltuk össze.

*HD: hemodialízis, HDF: hemodiafiltráció, E: koradiasztolés mitralis áramlási csúcssebesség, A: késődiasztolés mitralis áramlási csúcssebesség, Ea: mitralis anulus elmozdulási sebessége, LA: bal pitvar, EF: ejekciós frakció, LVMI: bal kamrai tömegindex, LVESD: bal kamra szisztolés átmérője, LVESD: bal kamra diasztolés átmérője, VCI: vena cava inferior (*p<0,05)*

	HD		HDF	
	Kezelés előtt	Kezelés után	Kezelés előtt	Kezelés után
E (cm/s)	103,4±26,5	77,9±22,6*	106±26,5	72±22*
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*
LA (mm)	45,4±6,5	43,4±6	45,1±5,25	40,8±5,8*
VCI (mm)	18,7±2,8	16,2±2,6*	19,7±3	15,1±2,8*

Az E és E/A értéke mindkét kezelési modalitás esetén pozitív korrelációt mutatott a testtömeg változásával ($p<0,05$), azonban a bal kamrai töltőnyomást reprezentáló E/Ea és testtömeg tekintetében csak HDF alkalmazásával találtunk szignifikáns pozitív korrelációt ($r=0,38$, $p=0,04$). Ugyanez mondható el a bal pitvari átmérők és E/Ea értékek összefüggéséről is, hiszen a kezelés során csökkenő bal pitvari átmérő HDF esetén szoros kapcsolatban állt az E/Ea csökkenésével ($r=0,46$, $p=0,001$), míg ilyen kapcsolatot konvencionális hemodialízis során nem találtunk. A vena cava inferior kiindulási átmérője szignifikáns korrelációt mutatott az E/Ea csökkenéssel, de csak HDF esetén ($r=0,46$, $p=0,01$). A kezelés előtti és utáni bal kamrai ejekciós frakció (HD: 56,57±9,2 vs. 56±7,7, HDF: 56,47±8,7 vs. 54,57±6,8, bal kamrai tömegindex, HD: 211±69 g/m² vs. 193±64 g/m², HDF: 188±62 g/m² vs. 185±65 g/m²),

továbbá a bal kamrai végszisztolés és végdiasztolés átmérők nem változtak szignifikánsan és a vizsgált paraméterek egyikével sem mutattak statisztikailag szignifikáns korrelációt. A bal kamrai ejekciós frakció a veseptlő kezelés típusától függetlenül mindkét esetben szignifikáns negatív korrelációt mutatott a kamrai extraszisztolék számával. Mindkét művese kezelési típus esetén pozitív korrelációt találtunk a bal kamrai tömegindex és a QTmax, QTmaxc és a QTd között ($p < 0,05$).

9. Megbeszélés

A QT diszperzió a kamrai miokardium repolarizációjának regionális eltéréseit jellemzi és megnyúlása a reentry típusú ritmuszavarok, a malignus kamrai aritmiák és a hirtelen szívhalál kialakulásának kockázatát jelzi. A QT távolság növekedése egyes örökletes betegségekben is megjelenhet, mint például a Romano-Ward, Jervell-Lange-Nielsen szindróma esetén. Egyes gyógyszerek hatásának eredményeként, továbbá akut miokardiális infarktus esetén, illetve szívelégtelenségben, diszlipidémiában is számolhatunk a QT távolság megnyúlásával. A QT szakaszt számos élettani tényező is befolyásolja, mint pl. a szívfrekvencia és a katekolamin kiáramlás. Ismert, hogy a hemodiafiltrációval kezelt végstádiumú veseelégtelenségben szenvedők halálozási aránya 35%-kal kisebb, mint a hemodialízisben részesülők esetén. E kedvező eredmény háttérében számos ok állhat. Bebizonyosodott, hogy a hemodiafiltráció a konvencionális hemodialízishez hasonlítva lényegesen magasabb clearance-t biztosít a kis-, és középnagy molekulású anyagok (urea, kreatinin, foszfát, beta-2 mikroglobulin, complement, leptin, citokinek, homocisztein és az ún. urémiás toxinok) vonatkozásában. A high-flux membránok alkalmazása növeli a biokompatibilitást, az akut fázis fehérjék és egyes gyulladáshoz köztartós mediátorok (pl.: interleukin-1, interleukin-6, C-reaktív protein, reuma faktor) plazmakoncentrációja a kezelése során nem emelkedik. A béta-2 mikroglobulin koncentrációjának effektív mérséklése következtében a vesebetegséghez társuló amiloidózis incidenciája is kb. 50%-kal mérsékelhető. A napjainkban már széles körben alkalmazott high-flux membránok és ultrasteril dializáló oldatok alkalmazásával csökkenthető az oxidatív stressz, és a lipid profil is javul. A hagyományos hemodialízisben részesülő betegek csaknem 100%-ánál eritropoetin adását igénylő anémia jelentkezik, azonban a hemodiafiltráció megjelenésével ez jelentősen mérséklődött és az EPO igény is csökkenthető volt. Az anémia gyakoriságának kedvező változásához a gyulladáshoz köztartós szövődmények mérséklése is hozzájárul. A számos már ismert és publikált faktor mellett azonban felvetődött, hogy a hemodiafiltráció kezelésben részesülő vesebetegek a kardiális

célszervkárosodás lassúbb progressziójából adódó előnyöket is nyerhetnek, s ezt a közelmúltban megjelent tanulmányok is igazolni látszanak. Jelen eredményeink szerint hemodiafiltráció alkalmával nem észleltünk olyan szignifikáns mértékű elektrokardiográfiai eltéréseket, mint a konvencionális hemodialízis során. Felvetődik, hogy e kedvező tendencia hátterében - a méregtelenítő, antioxidáns és gyulladáscsökkentő folyamatokat mérséklő tényezők mellett - a konvektív kezelés alkalmával effektívebben balanszírozott szérum nátrium koncentráció, az ozmotikus viszonyok és volumendeplició egyenletesebb, de kifejezettebb változása játszhat szerepet. Ezt erősítheti az a megfigyelésünk is, hogy hemodiafiltráció során a bal pitvari harántátmérő nagyobb mértékben csökkent, jelezvén az intrakardiális és intravaszkuláris nyomás mérséklődését. A szívfrekvencia hemodialízis során megjelenő jelentősebb emelkedése is az intrakardiális volumen dinamikájának két veseptöltő modalitás közti eltéréseiből származhat. Mindezt megerősíteni látszik, hogy vizsgálataink során az effektív volumeneltávolítás tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget az eltérő veseptöltő típusok között. A szérum kálium, magnézium és foszfát koncentrációjának csökkenését, míg az összkalcium és ionizált kalcium emelkedését mindkét terápiás módszer esetén érvényesnek találtuk, azonban ezen ionok változásának tekintetében sem volt szignifikáns különbség a két veseptöltő modalitás között. Ebből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a részletezett elektrokardiográfiai eltéréseket elsősorban nem ezek az ionkoncentráció változások okozták. A hemodiafiltráció során QTmaxc és összkalcium, ionizált kalcium tekintetében megjelenő szignifikáns negatív korreláció, továbbá a konvencionális terápia alkalmával észlelt QTmaxc és szérum nátrium közötti pozitív összefüggés az adott veseptöltő kezelés során jelentkező ionkoncentráció változás kamrai repolarizáció módosulásában betöltött szerepére utalhat. Eredményeink azt sugallják, hogy a kérdéses ionok fokozott ellenőrzése, a veseptöltő kezelések során olykor indokolt ion-profilozás révén a szívritmuszavarok megjelenésének kockázata mérsékelhető. A bal kamrai tömegindex és a QTmax, QTmaxc, QTd mindkét kezelési modalitás esetén - függetlenül a veseptöltő kezelés fajtájától - pozitív korrelációt mutatott, amely a kamrai miokardium tömegnövekedésének aritmogenezisben betöltött szerepét bizonyítja. A szisztolés diszfunkció és a kamrai aritmia hajlam közötti összefüggést jelen vizsgálati eredményeink is megerősítették, s ezt mindkét veseptöltő kezelési típus esetén érvényesnek találtuk. A 24-órás EKG monitorozás eredményei alapján elmondható, hogy bár malignus kamrai aritmiát egyik modalitás alkalmazásakor sem észleltünk, azonban a kamrai extraszisztolék száma a hagyományos hemodialízis során gyakoribb volt, ami fokozott kamrai vulnerabilitást igazol.

A szívvultrahang vizsgálatok során a bal kamrai diasztolés funkciót és intrakardiális nyomásviszonyokat becsülő paraméterek tekintetében jelentős eltérések mutatkoztak a két veseptlő modalitás között, annak ellenére, hogy az effektív volumen eltávolítás mértékében a két kezelési típus vonatkozásában nem volt különbség. A bal kamrai töltőnyomást megjelenítő E/Ea hányados és testtömeg között csak a konvektív kezelés során találtunk pozitív korrelációt, továbbá a bal pitvari átmérő változása hemodiafiltráció esetén szignifikáns kapcsolatban állt az E/Ea csökkenésével. Ennek hátterét a konvektív transzport adta előnyökből származó szöveti folyadékdisztribúció különbözősége magyarázhatja. Az NO és ADMA szérumszintje mindkét veseptlő kezelési típus során csökkent, mely a vegyületek metabolizmusának hasonlóságát igazolja, ugyanakkor a mitrális áramlási változók (A és E/A), illetve az NO tekintetében csak hemodiafiltráció során jelentkező szignifikáns korreláció. Ez a jelenség a konvektív kezelés alkalmával bekövetkező intrakardiális nyomáscsökkenés bal kamrai diasztolés funkcióra gyakorolt kedvező hatására hívja fel a figyelmet.

Mindezek alapján arra következtethetünk, hogy az elektrokardiográfiai és ultrahang paraméterek vonatkozásában leírt változások hátterét a hemodiafiltráció során megjelenő effektív intrakardiális volumen- és nyomáscsökkenés mellett a konvektív transzport nyújtotta hatékonyabb méregtelenítés magyarázhatja.

10. Összefoglalás

1. Hemodiafiltráció során a QT intervallum és QT diszperzió nem változott szignifikáns mértékben, azonban hagyományos hemodialízis alkalmával mindkét repolarizációs elektrokardiográfiai marker szignifikánsan megnyúlt.
2. Hemodiafiltráció során a kalcium és QT intervallum között észlelt negatív korreláció és a hemodialízis alkalmával észlelt szérumszint nátrium és QT intervallum közötti pozitív összefüggés felhívja a figyelmet az adott vesepótló kezelés során jelentkező ionkoncentráció változás kamrai repolarizációra gyakorolt hatására, s egyben az egyénre szabott ionprofil terápia létjogosultságát sugallja.
3. Hemodialízis során a kamrai repolarizációt jellemző elektrokardiográfiai markerek megnyúlása mellett a kamrai extraszisztolék is szignifikánsan gyakrabban jelentkeztek, mely a hagyományos vesepótló terápia fokozott kamrai sérülékenységet, vulnerabilitást kiváltó hatását jelzi.
4. A konvektív terápia során észlelt E/A arány csökkenés, az E/Ea és testtömeg közötti pozitív korreláció, a bal pitvari harántátmérő és E/Ea összefüggése, illetve a véna cava inferior kiindulási átmérője és E/Ea közötti szignifikáns korreláció a hemodiafiltráció során megvalósuló intrakardiális nyomáscsökkenés diasztolés funkcióra gyakorolt kedvező hatását bizonyítja.
5. Az NO és ADMA szérumszintje mindkét vesepótló modalitás során csökkent, azonban a mitrális áramlási paraméterek (A és E/A), illetve az NO szérumszint között csak hemodiafiltráció során jelentkezett szignifikáns korreláció. Ez az összefüggés is a hemodiafiltráció bal kamrai diasztolés funkcióra gyakorolt előnyös hatására hívja fel a figyelmet.
6. A konvektív kezelés során észlelt jelentős bal pitvari harántátmérő csökkenés az intrakardiális volumenstátusz, illetve a folyadékterek disztribúciójának két vesepótló kezelési típus közti eltéréseiből adódhat. Ezt támasztja alá az a megfigyelés is, hogy vizsgálatunk során az effektív volumeneltávolítás tekintetében a különböző vesepótló kezelések között szignifikáns különbséget nem találtunk.
7. Vizsgálataink alapján mindkét vesepótló modalitásra érvényes a szisztolés diszfunkció és a fokozott kamrai aritmia hajlam közötti korreláció.
8. A bal kamrai tömegindex és a repolarizációs markerek között mindkét kezelési mód esetén pozitív korrelációt találtunk, mely a kamrai miokardium tömegnövekedésének aritmogenezisben játszott, a terápia típusától független kóroki szerepét mutatja.

11. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Dr. Paragh György Professzor Úrnak, hogy lehetővé tette a Belgyógyászati Intézetben folytatott tudományos munkámat, biztosította számomra az ehhez szükséges feltételeket, továbbá értékes tanácsaival hozzájárult kutatási eredményeimhez.

Köszönettel tartozom Dr. Balla József Professzor Úrnak szakmai támogatásáért, amellyel jelentősen segítette a vizsgálatok megtervezését, kivitelezését és az eredmények tudományos igényű közlését.

Köszönöm témavezetőmnek, Dr. Szabó Zoltán Tanár Úrnak, hogy kitartó támogatásával, szakmai és baráti tanácsaival folyamatosan segítette kutatói és klinikai munkámat, ezzel jelentősen hozzájárulva tudományos és gyógyító tevékenységem sikeréhez.

Köszönöm Dr. Lőrincz Isván Tanár Úrnak az elektrokardiográfiai paraméterek vonatkozásában nyújtott hasznos szakmai segítségét.

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

Köszönettel tartozom a Fresenius Medical Care Szervpótló Centrum orvosainak és nővéreinek, továbbá a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézet Kutató Laboratórium munkatársainak, akik mindvégig támogatták tudományos tevékenységemet.

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

A 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.



Nyilvántartási szám: DEENK/397/2015.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

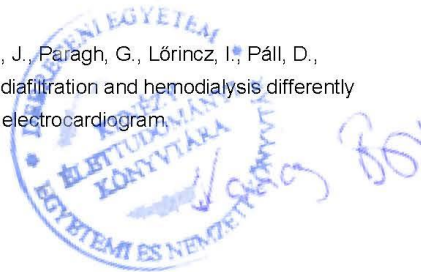
Jelölt: Czifra Árpád
Neptun kód: WPD456
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10043226

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. 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
2. **Czifra, Á.**, Páll, A., Kulcsár, J., Barta, K., Kertész, A., Paragh, G., Lőrincz, I., Jenei, Z., Agarwal, A., Zarjou, A., Balla, J., Szabó, Z.: Hemodialysis and hemodiafiltration differently modulate left ventricular diastolic function.
BMC Nephrol. 14 (1), 76-82, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-14-76>
IF:1.52

További Közlemények

3. 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. [Epub ahead of print] (2015)
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-015-1144-4>
IF:1.519 (2014)





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. 12, 2015.
5. 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 p., 2014.
IF:1.495
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

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 8,756

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre): 3,54

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

Debrecen, 2015.11.18.

