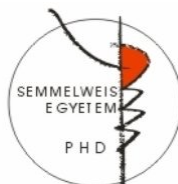


A megtartott ejectiós frakciójú szívelégtelenség
(HFpEF) patomechanizmusával és a hypertoniás
szívbetegség HFpEF-be történő átmenetével kapcsolatos
újabb megfigyeléseink

Doktori tézisek

Dr. Szelényi Zsuzsanna

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Vereckei András PhD, med.habil., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Giricz Zoltán PhD, tudományos munkatárs
Dr. Sepp Róbert PhD, med.habil., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Kempler Péter DSc, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Madách Krisztina PhD, egyetemi docens
Dr. Sallai László PhD, főorvos

Budapest
2016

Bevezetés

A szívelégtelenség korunk igen jelentős cardiovascularis megbetegedése, mely a fejlett országok felnőtt lakosságának 1-2%-át érinti. A csökkent ejectiós frakciójú szívelégtelenséggel (HF_rEF) ellentétben - melynek patogenezise jól ismert, a hatékony terápia és megelőzés következtében morbiditása és mortalitása csökkent; a megtartott ejectiós frakciójú szívelégtelenség (HF_pEF) mortalitása, morbiditása nem csökkent, prevalenciája emelkedik, patogenezise feltáratlan, egyértelműen bizonyított, hatékony terápiaja nem ismert. Bár számos vegyülettel történt, illetve zajlik jelenleg is klinikai vizsgálat, nagy randomizált vizsgálat által bizonyított terápia egyelőre nem áll rendelkezésre HF_pEF-ben.

A HF_pEF-hez vezető társbetegségek közül leggyakrabban a hipertonia áll a háttérben, így ez a HF_pEF prekursor állapotának tekinthető.

A HF_pEF kialakulása és a társbetegségek között az alábbi összefüggést feltételezzük: 1) a HF_pEF háttérben leggyakrabban álló társbetegségek szisztémás proinflammatorikus, prothrombotikus állapothoz, illetve oxidatív stresszhez vezetnek; 2) ennek következtében a koszorúér-rendszer kiseréiben az endothel sejtek reaktív oxigénszármazékokat kezdenek termelni, korlátozva a nitrogén-monoxid (NO) biohasznosíthatóságát a környező cardiomyocyták számára; 3) csökken a szolubilis guanilat-cikláz (sGC) aktivitás, a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) termelés és a protein-kináz G (PKG) aktivitás a cardiomyocytákban; 4) az alacsony PKG aktivitás a titin hipofoszforilációján keresztül a cardiomyocyták hypertrophiájához, koncentrikus bal kamrai remodelling-hez és a cardiomyocytá merevség fokozódásához vezet; 5) a merev cardiomyocyták és a myofibroblastok fokozott kollagén depozíciója következtében diastolés bal kamra diszfunkció jön létre.

Fontos szerepet játszik a hypertoniás szívbetegségből HF_pEF-be való átmenetben a myocardialis NOS szétkapcsolódás következtében felerősödő oxidatív stressz. A NOS szétkapcsolódás fő oka az enzim kofaktorának, a tetrahydrobiopterinnek (BH₄) az oxidatív depléciója. A myocardialis NOS szétkapcsolódás döntő szerepére utal a HF_pEF patogenezisében, hogy hypertoniás HF_pEF állatmodellben a BH₄ adása visszafordította a bal kamra hypertrophiát, a fibrosist és a diastolés diszfunkciót, ugyanakkor a csak vérnyomáscsökkentő hatású hydralazinnal vagy a NOS szétkapcsolódást nem befolyásoló nem specifikus antioxidáns Tempollal és tetrahydroneopterinnel nem lehetett ezt a hatást elérni.

Mind a HF_pEF prekursor állapotának tekinthető megtartott ejectiós frakciójú hypertoniás betegekben, mind HF_pEF esetén leírták a bal kamra systolés funkció

enyhe-mérsékelt fokú csökkenését, azonban a mechanizmust magyarázó elméletek ellentmondásosak. MacIver a bal kamra contractio matematikai modellje alapján feltételezte, hogy HFpEF-ben a normális EF-ért nem a csökkent longitudinális systolés bal kamra funkciót kompenzáló fokozott radialis systolés funkció a felelős, ahogy ezt eddig gondolták, hanem a kompenzáló mechanizmusként létrejövő bal kamra hypertrophia következtében kialakuló megtartott abszolút radialis falvastagodás. Ez alapján felmerült, hogy a HFpEF-ben gyakran kimutatható diastolés bal kamra dysfunctio jelenléte nem elengedhetetlen tényező a HFpEF patomechanizmusában.

Az oxidatív stresszt, a BH₄ metabolizmust és a NOS működését befolyásoló és az oxidatív stressz elleni védelemben egymással összefüggésben működő enzimeket kódoló gének közé tartozik a BH₄ de novo bioszintézisének sebesség meghatározó (rate-limiting) enzimét, a GTP ciklohidroláz-1-et (GTPCH-1) kódoló GCH1 gén, az endothelialis nitrogén-monoxid-szintáz (eNOS) kódoló gén és a mangán-szuperoxid-dizmutáz (MnSOD) enzimet kódoló SOD2 gén.

Célkitűzések

Munkánk során a következő célokat tűztük ki:

1. Az oxidatív stressz, a gyulladás, a procoaguláns állapot és a neuroendocrín aktiváció szerepének vizsgálata a hypertóniás szívbetegség HFpEF-be történő átmenetében.
2. A MacIver-Townsend hypothesis vizsgálata hypertóniás, megtartott ejectiós frakciójú betegeknél.
3. Egy rutin echocardiographia során is alkalmazható bal kamra systolés funkciós paraméter kifejlesztése, amely HFpEF-ben és prekursor állapotaiban is jól jelzi az enyhe systolés bal kamra dysfunctiót.
4. A hypertóniás, megtartott ejectiós frakciójú betegek genetikai predispozíciójának vizsgálata oxidatív stresszre, illetve annak vizsgálata, hogy ez a genetikai predispositio összefügg-e a bal kamra diastolés dysfunctióval.

Módszerek

A vizsgálatot 2007 és 2012 között folytattuk a Semmelweis Egyetem III. Belgyógyászati Klinikáján. 112 beteget vontunk be prospektív módon, akik ≥ 60

évesek és megtartott ejectió frakciójuk (EF >50%) voltak. 94 beteget soroltunk a hypertoniás csoportba, 18 korban, nemből illesztett személyt pedig a normotensiós egészséges kontrollcsoportba. Kizárási kritériumként szerepelt a korábbi vagy aktuális szívelégtelenség, a diabetes mellitus, az enyhénél súlyosabb billentyű eltérés vagy kongenitális szívbetegség, a pacemaker vagy implantálható cardioverter defibrillátor, a korábbi cardiovascularis műtét, a koszorúér-betegség, a pitvari tachyarrhythmia, a malignus vagy immunológiai betegség, az anticoaguláns vagy antioxidáns kezelés, az akut gyulladás. A szívelégtelenség jelenlétét vagy hiányát a Framingham kritériumok alapján határoztuk meg.

Az utánkövetési idő átlagosan $23,3 \pm 12,5$ hónap volt, a tervezett 3 éves követés 44 betegnél valósult meg, de minden beteget legalább 1 évig követtünk. Az évente történő kontrollok alkalmával fizikális vizsgálatot, EKG-t, részletes szívultrahang, carotis ultrahang, mellkasröntgen és laborvizsgálatokat végeztünk, illetve pulzushullám terjedési sebességet (PWV) mértünk.

1. Biokémiai mérések

1) Az oxidatív stresszt jellemző paraméterek közül a protein karboniláció (PK) (fotometrikus módszerrel), a plazma BH₄ szintek (nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával); 2) a gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek közül a C-reaktív protein (CRP) koncentráció (ultraszenzitív részecskékkel fokozott immunturbidimetriás módszerrel), az IL-6 és a TNF- α szintek (magas szenzitivitású szendvics ELISA módszerrel); 3) a coagulációs paraméterek közül a von Willebrand faktor antigén (vWF: Ag) szint (nyúl poliklonális anti-humán vWF antitestet használó szendvics ELISA módszerrel), a humán szöveti plazminogén aktivátor inhibitor-I (PAI-I) koncentráció (ELISA kit használatával), a plazma fibrinogén szint (ACL TOP coagulometerrel); 4) a neuroendocrin paraméterek közül pedig a chromogranin A (cGA) szint (chromogranin A assay használatával) és a B-típusú nátriuretikus peptid (BNP) szint (immunfluoreszcens módszerrel) került meghatározásra az adott gyártó útmutatásai alapján.

2. Szívultrahang

A szívultrahang vizsgálat során 1) hagyományos paramétereket [üregméretek, falvastagságok, bal kamrai izomtömeg (LVM), bal kamrai végdiastolés (EDV) és végsystolés volumen (ESV), verővolumen (SV), bal pitvari volumen (LAV), radialis falvastagodás, EF (Quinones), EF (2D Simpson biplane), bal kamrai kiáramlási pálya sebesség-idő integrál (LVOT-VTI), mitralis annulus M-mód

kitérés (MAPSE), mitralis beáramlás E/A, decelerációs idő (DT), A hullám időtartam, isovolumetriás relaxációs idő (IVRT), vena pulmonalis flow systolés, diastolés sebesség, pitvari reverz flow csúcsebesség és időtartam]; 2) online szöveti Dopplerrel myocardialis sebességeket [mitralis annulus systolés csúcsebesség, mitralis annulus maximális kora diastolés telődési sebesség (E'), mitralis annulus maximális késő diastolés telődési sebesség (A'), isovolumetriás sebesség (IVV), isovolumetriás gyorsulás (IVA), pitvari contractió, relaxációs csúcsebesség]; 3) offline szöveti Dopplerrel myocardialis strain (S) és strain rate (SR) értékeket (maximális longitudinális bal kamrai systolés S, végsystolés S, maximális systolés, kora diastolés és késő diastolés SR, maximális pitvari contractió periódus, pitvari reservoir periódus és pitvari conduit periódus S és SR); illetve 4) speckle tracking módszerrel globális longitudinális (GLS), circumferenciális és radialis strain értékeket mértünk.

A bal kamrai diastolés funkciózavar súlyosságának leírására a Seward JB et al.: The Echo Manual 3rd Edition (2006) által közölt módosított Nishimura és Tajik osztályozást használtuk: 1. fokú = relaxációs zavar normális bal pitvari töltőnyomással, 1a fokú = relaxációs zavar emelkedett bal pitvari töltőnyomással, 2. fokú = pseudonormalizáció, 3. fokú = restriktív funkciózavar.

3. Pulzushullám terjedési sebesség mérése

A pulzushullám terjedési sebességet PulsePen tonométerrel mértük.

4. Carotis ultrahang

A betegeknél mindkét oldali arteria carotis communis, interna és externa ágakban végeztünk méréseket. Az eredményeket az alábbiak szerint osztályoztuk: 0 pont: nincs plakk, az intima-média vastagság (IMT) <1mm; 1 pont: az IMT \geq 1 mm; 2 pont: <50%-os szűkületet okozó plakk; 3 pont: \geq 50%-os szűkületet okozó plakk.

5. Molekuláris biológiai módszerek

A GTPCH-1 négy single nucleotide polymorphismusának (SNP) (rs841 C>T, rs3783641 A>T, rs10483639 C>G, rs8007267 G>A), az eNOS gén egy SNP-jének (rs1799983 G>T) és az MnSOD gén egy SNP-jének (rs4880 T>C) prevalenciáját vizsgáltuk.

A minor allél frekvenciát (MAF) úgy számítottuk ki, hogy minden csoportban a minor allélek számát elosztottuk az összes allél számával.

A vizsgált SNP-k MAF-jai alapján kidolgoztunk egy genetikai pontrendszert, amely a betegek oxidatív stresszre való hajlamát jellemzi.

A vizsgált négy GTPCH-1 SNP szoros kapcsolatban öröklődik és a betegek 91%-át két haplotípus reprezentálja, ezért egy haplo4 pontszámot számoltunk a következő módon: ha a GTPCH-1 minor allélek száma 0 vagy 1 volt, 0 pontot adtunk; ha a GTPCH-1 minor allélek száma ≥ 2 volt, akkor 1 pontot adtunk.

Az rs1799983 eNOS SNP esetén a minor allél jelenléte oxidatív stresszre hajlamosít, így a major allél homozigóták 0 pontot, a minor allél heterozigóták 1 pontot, a minor allél homozigóták 2 pontot kaptak.

Az rs4880 MnSOD SNP esetén a minor allél jelenléte véd az oxidatív stresszel szemben, így inverz pontrendszert használtunk - a major allél homozigóták kaptak 2 pontot, a minor allél heterozigóták 1 pontot, a minor allél homozigóták 0 pontot.

A lehetséges genetikai pontszám 0 és 5 között változott. A betegeket a genetikai pontszámuk alapján két csoportba osztottuk: oxidatív stressz szempontjából alacsony kockázatú (0 és 1 pont) és magas kockázatú (≥ 2 pont) csoportba.

6. Statisztikai értékelés

A biokémiai és az echocardiographiás eredmények értékelésekor a folytonos változókat, ahol más megjelölés nem szerepel, átlag \pm SD (standard deviáció) formában, a kategorikus változókat arányként közöltük. A genetikai vizsgálatok eredményeinek értékelésekor minden változót átlag \pm SD formában adtunk meg.

A statisztikai elemzések során kétmintás t-próbát, Welch-féle módosított kétmintás t-próbát, egyszempontos varianciaanalízist (ANOVA), Tukey-féle post hoc tesztet, Bartlett tesztet, non-parametrikus Kruskal–Wallis egyszempontos ANOVA tesztet, kétszempontos ismétléses ANOVA tesztet, Bonferroni post hoc tesztet és Pearson-féle korrelációt alkalmaztunk. A szignifikancia szint határát $p < 0,05$ értéknél határoztuk meg.

ROC analízist végeztünk a bal kamra systolés dysfunctio kimutatására legalkalmasabbnak látszó paraméter kiválasztása és e paraméter bal kamra systolés dysfunctiót és normális bal kamra funkciót legnagyobb sensitivitással és specificitással elkülönítő cutoff pontjának meghatározása céljából. Többszörös lineáris regressziós analízist végeztünk korra, nemre, testtömegindexre (BMI), bal kamra diastolés dysfunctióra és bal kamrai izomtömeg/testfelszín (BSA) hányadosra mint önálló változókra vonatkozóan.

Az allélfrekvenciák csoportok közötti összehasonlítására, illetve annak megállapítására, hogy az allélfrekvenciák eltérnek-e a Hardy-Weinberg

egyensúlytól, a χ^2 tesztet alkalmaztuk. A vizsgált SNP-k MAF-ján alapuló oxidatív stressz mértékét jelző számított genetikai pontszám összefüggését a bal kamra diastolés dysfunctio jelenlétével a betegség esélyhányados (OR) 95%-os konfidencia intervallumának (CI) meghatározásával vizsgáltuk Bland és Altman módszere szerint. Többváltozós logisztikus regressziós analízist végeztünk korra, nemre, dohányzási szokásokra, obesitasra (BMI ≥ 30 kg/m²), HDL koleszterin-, LDL koleszterinszintekre és glomeruláris filtrációs rátára (GFR) történt illesztéssel. A páronkénti kapcsoltság statisztikai elemzése az Arlequin szoftvercsomaggal történt. Az eredményeket a HapMap adatbázis általános kaukázusi populációra vonatkozó legfrissebb adataival hasonlítottuk össze.

A statisztikai elemzéseket a GraphPad Prism5, a Statistica és a Statistical Package for the Social Sciences szoftverekkel végeztük.

Eredmények

A hypertoniás betegek közül 38/94 betegnek (40%) nem volt bal kamra diastolés dysfunctioja (HTDD- csoport), 56/94 betegnek (60%) volt bal kamra diastolés dysfunctioja (HTDD+ csoport). Az utóbbiak közül 54 betegnek 1. fokú, 2 betegnek 1a fokú bal kamra diastolés dysfunctioja volt. Ez alapján a vizsgálat résztvevőit három csoportra osztottuk: 1) kontrollcsoportra (n=18), 2) hypertoniás diastolés dysfunctio nélküli csoportra (HTDD- csoport) (n=38) és 3) hypertoniás diastolés dysfunctiót mutató csoportra (HTDD+ csoport) (n=56).

1. A betegcsoportok jellemzői

A kontrollcsoportban és a két hypertoniás csoportban a nemek aránya, a testmagasság, a testtömeg, a testfelszín, a diastolés vérnyomás, a szívfrekvencia, a GFR, a HDL koleszterinszint, a haemoglobin koncentráció és a hypertoniás betegek által szedett gyógyszerek tekintetében nem találtunk különbséget. A kontrollcsoport életkorát az összes hypertoniás betegéhez viszonyítva, illetve a HTDD- csoporthoz viszonyítva nem volt különbség, a HTDD+ csoport betegei azonban kissé idősebbek voltak a kontroll- és a HTDD- csoport betegeinél. A BMI a hypertoniás csoportokban magasabb volt a kontrollcsoportnál. A szérum kreatinin szint a HTDD+ csoportban meghaladta a kontrollcsoportét. A hypertoniás csoportokban magasabb systolés vérnyomásértékeket mértünk, mint a kontrollcsoportban. Az LDL koleszterinszint alacsonyabb trendet mutatott a HTDD- csoportban és szignifikánsan alacsonyabb volt a HTDD+ csoportban,

melyet a hypertoniás betegek gyakoribb statin szedése magyarázhatott (1. táblázat).

1. táblázat: A csoportok jellemzői

	Kontroll (n = 18)	HTDD- (n = 38)	HTDD+ (n = 56)
Kor (év)	66,1 ± 4,4	66,1 ± 5,6	76,1 ± 8,1* ^{##}
Nem (nő/férfi)	12/6	29/9	33/23
HT időtartama (év)	0	11,5 ± 11,6	14,4 ± 12,2
Testmagasság (cm)	169 ± 8	164 ± 8	165 ± 9
Testtömeg (kg)	70,1 ± 13,2	74,3 ± 18,0	80,2 ± 25,0
BMI (kg/m ²)	24,6 ± 3,7	27,6 ± 5,8*	28,0 ± 4,0** [#]
BSA (m ²)	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,3
Szérum kreatinin (μmol/l)	71,6 ± 14,8	70,3 ± 14,8	82,8 ± 25,2 [#]
eGFR (ml/min)	82,6 ± 19,9	88,4 ± 26,6	75,4 ± 27,1
HDL koleszterin (mmol/l)	1,6 ± 0,4	1,6 ± 0,4	1,5 ± 0,8
LDL koleszterin (mmol/l)	3,4 ± 0,7	3,0 ± 0,8	2,8 ± 1,1*
SBP (Hgmm)	130 ± 17	147 ± 16**	149 ± 18**
DBP (Hgmm)	84 ± 9	86 ± 11	89 ± 11
Szívfrekvencia (1/min)	71,1 ± 8,3	74,9 ± 9,3	72,2 ± 8,0
Haemoglobín koncentráció (g/l)	140,9 ± 12,6	137,2 ± 13,1	138,9 ± 14,8
Gyógyszerek (betegek száma)			
Béta-blokkoló	1	22	30
ACE-gátló	0	19	35
ARB	0	9	13
Kalcium csatorna blokkoló	0	15	27
Diuretikum	0	22	35
Aldoszteron-antagonista	0	0	0
Thrombocytá aggregáció gátló	0	14	24
Statin	3	13	29
Proton pumpa gátló	2	10	8
* p < 0,05, **p < 0,01 a kontrollhoz képest, [#] p < 0,05, ^{##} p < 0,01 a HTDD- csoporthoz képest. ARB: angiotenzin II receptor blokkoló, BMI: testtömegindex (body mass index), BSA: testfelszín (body surface area), DBP: diastolés vérnyomás (diastolic blood pressure), eGFR: becstült glomerulus filtrációs ráta (estimated glomerular filtration rate), HDL: high density lipoprotein, HT: hypertonia, HTDD-: hypertoniás bal kamra diastolés dysfunctio nélkül, HTDD+: hypertoniás bal kamra diastolés dysfunctióval, LDL: low density lipoprotein, SBP: systolés vérnyomás (systolic blood pressure)			

2. Biokémiai mérések eredményei

A biokémiai mérések eredményeit a 2. táblázat mutatja be. A vizsgált paraméterekben nem találtunk szignifikáns különbséget a HTDD+ és a HTDD-csoport között, ezért az alábbiakban ismertetett eredmények a kontrollcsoport vonatkozó eredményeihez hasonlítva értendők.

Az oxidatív stresszt jellemző paraméterek közül a PK és a plazma BH₄ szintek emelkedtek mindkét betegcsoportban. A plazma teljes biopterin szint (BH₄ + BH₂ + biopterin) a HTDD+ csoportban magasabb volt.

A gyulladásoz paraméterek tekintetében az IL-6 szint nem szignifikáns módon emelkedett a betegcsoportokban. A TNF- α szint mindkét betegcsoportban magasabb volt, a CRP szint a HTDD+ csoportban bizonyult magasabbnak.

A coagulációs paraméterek közül a fibrinogén és a VWF: Ag szintekben nem találtunk szignifikáns különbséget. Mindkét betegcsoportban magasabb PAI-I szinteket mértünk.

A neuroendocrin aktivációs paraméterek mérésekor a BNP szint mindkét betegcsoportban emelkedettnek bizonyult, a cGA szint csak a HTDD+ csoportban emelkedett szignifikáns mértékben, a HTDD- csoportban nem szignifikáns emelkedő trendet fityeltünk meg.

2. táblázat: Biokémiai eredmények

Paraméter	Kontroll (n = 18)	HTDD- (n = 38)	HTDD+ (n = 56)
PK ($\mu\text{mol/g}$)	0,19 \pm 0,13	0,31 \pm 0,21*	0,29 \pm 0,25*
Plazma BH ₄ ($\mu\text{mol/ml}$)	0,92 \pm 0,35	1,98 \pm 2,10**	2,04 \pm 1,99**
Összbiopterin ($\mu\text{mol/ml}$)	2,01 \pm 0,86	3,05 \pm 2,80	2,98 \pm 2,46*
CRP (mg/l)	1,97 \pm 1,67	2,91 \pm 2,63	4,17 \pm 4,21**
IL-6 (pg/ml)	1,88 \pm 1,04	2,40 \pm 2,91	3,00 \pm 4,49
TNF- α (pg/ml)	0,85 \pm 0,78	1,75 \pm 2,19*	2,26 \pm 4,62*
Fibrinogén (g/l)	4,03 \pm 0,61	4,46 \pm 0,93	4,56 \pm 0,95
PAI-I (ng/ml)	11,62 \pm 5,44	21,11 \pm 11,21**	21,23 \pm 16,16**
vWF:Ag (%)	168,03 \pm 57,59	148,27 \pm 39,15	156,58 \pm 48,93
cGA (ng/ml)	75,85 \pm 17,30	136,04 \pm 162,71	148,16 \pm 166,34**
BNP (pg/ml)	15,89 \pm 9,24	29,80 \pm 32,30*	43,49 \pm 69,41**

* p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001 a kontrollhoz képest. BH₄: tetrahydrobiopterin, BNP: B-típusú nátriuretikus peptid, cGA: chromogranin A, CRP: C-reaktív protein, HTDD-: hypertóniás bal kamra diastolés dysfunctio nélkül, HTDD+: hypertóniás bal kamra diastolés dysfunctióval, IL-6: interleukin-6, PAI-I: plazminogén aktivátor inhibitor-I, PK: protein karboniláció, TNF- α : tumor necrosis factor- α , vWF:Ag: von Willebrand faktor antigén

3. Echocardiographiás eredmények

A szívultrahang vizsgálatok során az alábbi paraméterekben nem találtunk különbséget a csoportok között: hagyományos bal kamra systolés funkciós paraméterek [EF (Quinones), EF (Simpson), SV, LVOT-VTI, MAPSE], szöveti Dopplerrel történő myocardiális sebesség mérésen alapuló bal kamra systolés funkciós paraméterek (mitralis annulus systolés csúcsebesség, IVV, IVA), bal kamrai volumenértékek (ESV, EDV), bal pitvari volumen (LAV), testfelszínre vonatkoztatott LAV (LAV/BSA), BMI-re vonatkoztatott LAV (LAV/BMI).

Az érzékenyebb myocardiális deformációs paraméterekkel (S, SR) azonban bal kamra systolés dysfunctiót igazoltunk a hypertoniás betegekben. A kontrollcsoporthoz képest az alábbi paraméterek abszolút értékei mindkét hypertoniás csoportban alacsonyabbak lettek: átlagos maximális longitudinalis bal kamrai systolés S, systolés és kora diastolés SR. A HTDD+ csoportban az átlagos maximális longitudinalis systolés SR abszolút értéke nagyobb volt, a longitudinalis bal kamrai kora diastolés SR csökkent a HTDD- csoporthoz képest.

3. táblázat: Echocardiographiás adatok szöveti Dopplerrel mért myocardiális deformációs paraméterekkel

Paraméter	Kontroll (n = 18)	HTDD- (n = 38)	HTDD+ (n = 56)
LVM (g)	166,20 ± 38,00	196,90 ± 77,60	226,40 ± 66,20 ^{***,#}
LVM/BSA (g/m ²)	91,60 ± 14,90	106,56 ± 35,90*	122,70 ± 31,00 ^{***,#}
LVM/BMI (g x m ² /kg)	6,78 ± 1,28	7,26 ± 2,61	8,25 ± 2,29 ^{**}
Átlagos maximális longitudinalis bal kamrai systolés S (%)	-16,5 ± 3,0	-14,7 ± 2,7*	-14,5 ± 2,0*
Átlagos maximális longitudinalis bal kamrai systolés SR (1/s)	-0,90 ± 0,14	-0,76 ± 0,16 ^{**}	-0,81 ± 0,12 ^{**,#}
Átlagos maximális longitudinalis bal kamrai kora diastolés SR (1/s)	1,12 ± 0,22	0,97 ± 0,20 ^{*##}	0,84 ± 0,16 ^{**}
Átlagos pitvari contractiós periódus SR (1/s)	-2,89 ± 0,65	-2,40 ± 0,59*	-2,45 ± 0,54*
Átlagos pitvari reservoir periódus SR (1/s)	1,95 ± 0,39	1,53 ± 0,42 ^{**}	1,55 ± 0,35 ^{**}
* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 a kontrollhoz képest, #p < 0,05, ##p < 0,01 a HTDD- csoporthoz képest. BMI: testtömegindex (body mass index), BSA: testfelszín (body surface area), HTDD-: hypertoniás bal kamra diastolés dysfunctió nélkül, HTDD+: hypertoniás bal kamra diastolés dysfunctióval, LVM: bal kamrai izomtömeg (left ventricular mass), S: strain. SR: strain rate			

Az LVM nőtt a HTDD+ csoportban a kontrollhoz képest és a HTDD-csoporthoz képest is. Az LVM/BSA magasabb volt mindkét hypertóniás betegcsoportban a kontrollhoz képest, és a HTDD+ csoportban a HTDD-csoporthoz képest. Az LVM/BMI nőtt a HTDD+ csoportban a kontrollhoz képest és magasabb tendenciát észleltünk a HTDD- csoporthoz képest.

Az átlagos maximális pitvari contractiós periódus és reservoir periódus SR abszolút értékei mindkét hypertóniás betegcsoportban alacsonyabbak voltak a kontrollcsoporthoz képest (3. táblázat).

A speckle tracking módszerrel mért GLS mindkét betegcsoportban csökkent a kontrollhoz képest. A circumferencialis és radialis bal kamrai maximális systolés strain értékek tekintetében nem találtunk a csoportok között különbséget. A BMI-re vonatkoztatott GLS (GLS/BMI) mindkét betegcsoportban csökkent a kontrollhoz viszonyítva. A radialis falvastagodás tekintetében nem volt különbség a csoportok között (4. táblázat).

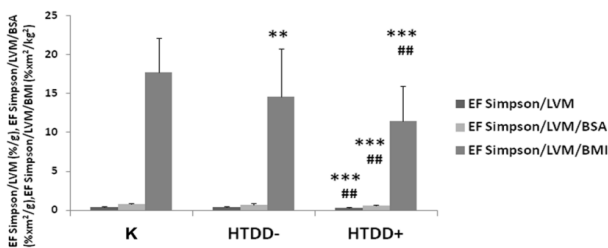
4. táblázat: Radialis falvastagodás és speckle tracking echocardiographiával mért myocardialis deformációs paraméterek

Paraméter	Kontroll (n = 18)	HTDD- (n = 38)	HTDD+ (n = 56)
Globális maximális bal kamrai longitudinális systolés S (%)	-17,3 ± 2,2	-15,7 ± 1,8*	-15,4 ± 1,9**
Globális maximális bal kamrai longitudinális systolés S/BMI (m ² /kg)	-0,72 ± 0,14	-0,59 ± 0,14**	-0,55 ± 0,10***
Átlagos maximális bal kamrai circumferencialis systolés S (%)	-20,3 ± 3,2	-21,1 ± 4,2	-20,4 ± 4,1
Átlagos maximális bal kamrai radialis systolés S (%)	29,0 ± 3,3	28,5 ± 5,9	27,1 ± 5,4
Radialis falvastagodás (mm)	9,8 ± 1,9	10,0 ± 1,9	10,8 ± 1,9
* p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001 a kontrollhoz képest. BMI: testtömegindex (body mass index), HTDD-: hypertóniás bal kamra diastolés dysfunctió nélkül, HTDD+: hypertóniás bal kamra diastolés dysfunctióval, S: strain			

A Simpson módszerrel mért ejectiós frakcióval [EF(S)] szemben az LVM-re, illetve az LVM-re és BSA-ra normalizált ejectiós frakció [EF(S)/LVM, illetve

EF(S)/LVM/BSA] alacsonyabb volt a HTDD+ csoportban a kontrollhoz és a HTDD- csoporthoz képest.

A BMI-re normalizált EF(S) [EF(S)/BMI] a HTDD+ csoportban, illetve az LVM-re és BMI-re normalizált EF(S) [EF(S)/LVM/BMI] mindkét hypertóniás csoportban csökkent a kontrollhoz képest, az EF(S)/LVM/BMI pedig a HTDD+ csoportban még alacsonyabb lett, mint a HTDD- csoportban (1. ábra).



1. ábra: Bal kamra systolés funkciót leíró, különböző paraméterekre normalizált EF paraméterek. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ a kontrollhoz képest, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ a HTDD- csoporthoz képest. BMI: testtömegindex (body mass index), BSA: testfelszín (body surface area), EF(S): Simpson módszerrel mért ejectiósi frakció, HTDD-: hypertóniás bal kamra diastolés dysfunctio nélkül, HTDD+: hypertóniás bal kamra diastolés dysfunctióval, LVM: bal kamrai izomtömeg (left ventricular mass), K: kontroll

A hypertóniás betegcsoportot bal kamra hypertrophia (LVH) nélküli (hypertóniás LVH-) és bal kamra hypertrophiás (hypertóniás LVH+) alcsoportokra osztottuk az LVM/BSA értékeik alapján. LVH-t állapítottunk meg $LVM/BSA >96 \text{ g/m}^2$ értéknél nők esetében és $>116 \text{ g/m}^2$ értéknél férfiaknál.

A hypertóniás LVH+ csoportot tovább osztottuk enyhe ($96\text{--}108 \text{ g/m}^2$ nőknél és $116\text{--}131 \text{ g/m}^2$ férfiaknál), közepes ($109\text{--}121 \text{ g/m}^2$ nőknél és $132\text{--}148 \text{ g/m}^2$ férfiaknál) és súlyos fokú ($\geq 122 \text{ g/m}^2$ nőknél és $\geq 149 \text{ g/m}^2$ férfiaknál) LVH-ás alcsoportokra. A GLS és a GLS/BMI abszolút értékei, valamint az EF(S)/LVM/BMI az LVH jelenlétével és mértékével párhuzamosan szignifikánsan vagy trendszerűen csökkentek. Szintén alacsonyabb értékeket kaptunk a hypertóniás LVH- csoportban a kontrollhoz képest (5. táblázat).

5. táblázat: A myocardialis deformációs paraméterek és az EF(S)/LVM/BMI kapcsolata a bal kamra hypertrophiával

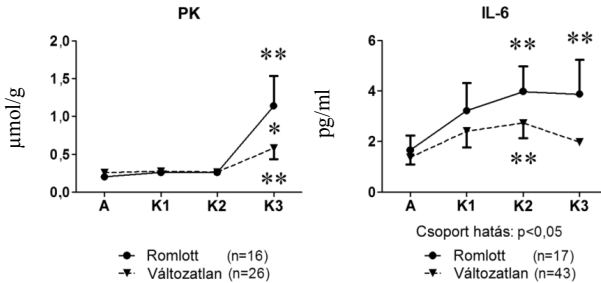
Paraméter	Kontroll (n = 18)	HT LVH- (n = 34)	HT LVH+ (n = 60)	HT LVH+		
				HT enyhe LVH (n = 23)	HT közepes LVH (n = 15)	HT súlyos LVH (n = 22)
GLS (%)	-17,25 ± 2,22	-15,49 ± 1,76*	-15,39 ± 1,93*	-15,51 ± 1,92	-15,31 ± 1,86	-15,06 ± 2,01*
GLS/BMI (m ² /kg)	-0,72 ± 0,14	-0,59 ± 0,13**	-0,55 ± 0,12***	-0,52 ± 0,11***	-0,54 ± 0,08**	-0,56 ± 0,15**
Circumferencialis strain (%)	-20,33 ± 3,23	-20,92 ± 3,95	-20,51 ± 4,35	-19,80 ± 3,97	-22,37 ± 3,81	-19,38 ± 4,45
Radialis strain (%)	28,95 ± 3,29	27,48 ± 5,34	27,96 ± 5,92	27,30 ± 5,68	28,53 ± 4,80	26,97 ± 6,54
EF(S)/LVM/BMI (m ² /kg ²)	17,65 ± 4,34	16,65 ± 5,11	10,54 ± 3,57***,###	12,23 ± 3,76**,#	11,26 ± 3,54**,#	8,70 ± 3,72***,###,§

* p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001 a kontrollhoz képest, #p < 0,05, ##p < 0,01, ###p < 0,001 a HT LVH- csoporthoz képest, § p < 0,05 a HT enyhe LVH alcsoporthoz képest. BMI: testtömegindex (body mass index), circumferencialis strain: átlagos maximális circumferencialis bal kamrai systolés strain, EF(S): Simpson módszerrel mért ejectiósi frakció, GLS: globális bal kamrai longitudinális strain (global left ventricular longitudinal strain), HT: hypertonia, LVH: bal kamra hypertrophia (left ventricular hypertrophy), LVM: bal kamrai izomtömeg (left ventricular mass), radialis strain: átlagos maximális radialis bal kamrai systolés strain

Többszörös logisztikus regressziós analízis során, ahol az életkort, a nemet és a bal kamra diastolés dysfunctiót tekintettük független változónak, a férfi nem és a bal kamra diastolés dysfunctio bizonyult az EF(S)/LVM/BMI-vel kifejezett bal kamra systolés dysfunctio független prediktorának. A hypertoniás betegekben a bal kamra diastolés dysfunctio lett a GLS/BMI-vel kifejezett bal kamra systolés dysfunctio független prediktora.

4. A bal kamra diastolés funkció és a biokémiai paraméterek összefüggései az utánkövetés során

Az utánkövetés során a bal kamra diastolés funkció 89 betegnél nem változott, 19 betegnél romlott, 4 betegnél javult. A romló bal kamra diastolés funkciójú betegeknél emelkedett PK és IL-6 szinteket találtunk mind saját kiindulási értékeikhez, mind a változatlan bal kamra diastolés funkciójú betegek értékeihez képest (2. ábra). Az egyéb biokémiai paraméterek tekintetében nem mutattunk ki különbséget a változatlan és a romló bal kamra diastolés funkciójú betegek között.

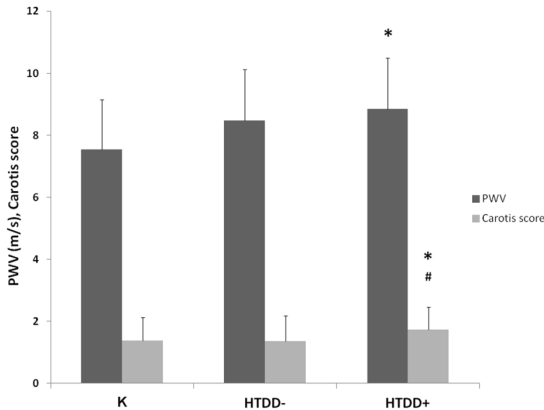


2. ábra: A protein karboniláció és az IL-6 szintek összehasonlítása az utánkövetés során azokban a betegekben, akiknél a bal kamra diastolés funkció változatlan maradt vagy romlott. *p < 0,05, **p < 0,01. A: alap (első) vizsgálat, IL-6: interleukin-6, K1: első követés, K2: második követés, K3: harmadik követés, PK: protein karboniláció

5. A PWV és a carotis pontrendszer

A PWV a HTDD+ csoportban magasabb volt, mint a kontrollcsoportban, amely a nagy arteriák atherosclerosisát jelzi. A PWV a két betegcsoportban együttesen nagyobb volt a kontrollcsoportéhoz képest.

A carotis pontrendszer alapján megállapított pontérték magasabb volt a HTDD+ csoportban mind a kontroll-, mind pedig a HTDD- csoportéhoz képest (3. ábra).



3. ábra: PWV és carotis score értékek a vizsgálati csoportokban. *p < 0,05 a kontrollhoz képest, #p < 0,05 a HTDD- csoportéhoz képest. HTDD-: hypertoniás bal kamra diastolés dysfunctio nélkül, HTDD+: hypertoniás bal kamra diastolés dysfunctióval, K: kontroll, PWV: pulzushullám terjedési sebesség = pulse wave velocity

6. Releváns korrelációk a vizsgált paraméterek között

Igen nagyszámú szignifikáns korrelációt találtunk a biokémiai és echocardiographiás paraméterek között. Jellemzően az oxidatív stressz, a gyulladásos paraméterek, a PAI-I, a BNP növekedése a systolés és diastolés bal kamra funkció csökkenésével, a BNP és a PK emelkedése a pitvari funkció csökkenésével korrelált.

A BH₄ és a PAI-I szintek inverz korrelációt mutattak a longitudinális bal kamra systolés és kora diastolés myocardialis deformációs paraméterek abszolút értékeivel.

A TNF- α és az IL-6 szintek szintén inverz korrelációban álltak a longitudinális bal kamra systolés myocardialis deformációs paraméterek abszolút értékeivel.

Az IL-6 szintek inverz korrelációt mutattak a longitudinális bal kamra kora diastolés myocardialis deformációs paraméterek (SR) abszolút értékeivel.

A cGA szintek és a carotis pontérték, valamint a pitvari átvezetési idő között pozitív korrelációt találtunk.

A plazma BNP szintek negatív korrelációt mutattak a pitvari deformációs paraméterek abszolút értékeivel és néhány hagyományosabb bal kamra systolés és diastolés funkciót jellemző paraméterrel, mint a MAPSE, mitralis annulus maximális systolés sebesség, E' átlag. A plazma BNP szint és az EF(S)/LVM, illetve az EF(S)/LVM/BSA között szintén negatív korrelációt találtunk. A plazma BNP szint pozitívan korrelált a LAV, a LAV/BSA, az LVM/BSA és az átlagos E/E' értékekkel.

A PWV erős inverz korrelációt mutatott a bal kamra systolés és kora diastolés deformációs paraméterek abszolút értékeivel és az EF(S)-nal. A PWV és az átlagos pitvari reservoir periódus maximális S, valamint SR között negatív korrelációt, a PWV és az ESV, LVM, valamint BNP között pozitív korrelációt találtunk.

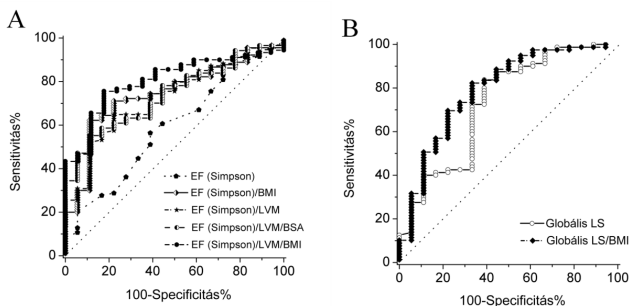
7. Az enyhe bal kamra systolés dysfunctio kimutatására alkalmas legjobb rutin echocardiographiás paraméter

A 4. ábra A része az LVM-re, BMI-re és/vagy BSA-ra normalizált EF(S) ROC görbéit mutatja [EF(S)/LVM, EF(S)/BMI, EF(S)/LVM/BSA, EF(S)/LVM/BMI], melyek a kontrollhoz képest vagy a HTDD+ csoportban vagy mindkét hypertoniás betegcsoportban csökkentek. Az EF(S)/LVM/BMI bizonyult a legjobb paraméternek a bal kamra systolés dysfunctio kimutatásában, és egyedül ez a paraméter korrelált a GLS értékkel ($p = 0,016$). Az EF/LVM/BMI legjobb cutoff

értéke $<15,73 \text{ m}^2/\text{kg}^2$ (AUC: görbe alatti terület = area under curve: 0,804, $p < 0,001$, sensitivitás: 75,6%, specificitás: 82,4%) lett.

A ROC analízis alapján a deformációs paraméterek közül a GLS/BMI jobbnak bizonyult a bal kamra systolés dyszfunkció jelzésében, mint a GLS (AUC: 0,79 vs. 0,73, $p < 0,001$ vs. $p < 0,01$, sensitivitás: 73,4% vs. 72,5%, specificitás: 72,2% vs. 66,7%; a GLS/BMI legjobb cutoff értéke $>-0,646 \text{ m}^2/\text{kg}$, a GLS esetén a legjobb cutoff érték $>-16,4\%$) (4. ábra B rész).

Eredményeink megerősítették, hogy az EF(S)/LVM/BMI ugyanolyan pontossággal jelzi az enyhe bal kamra systolés dyszfunkciót, mint a jóval bonyolultabb módszerrel mérhető legjobb bal kamra systolés myocardialis deformációs paraméter, a GLS/BMI.



4. ábra: LVM-re, BMI-re és/vagy BSA-ra normalizált EF(S) ROC görbék és GLS, valamint BMI-re normalizált GLS ROC görbék. A: Az EF(S) és a különböző paraméterekre normalizált EF(S) paraméterek közül az EF(S)/LVM/BMI bizonyult a bal kamra systolés dyszfunkciót legjobban jelző paraméternek. B: a GLS és a GLS/BMI ROC görbéi alapján a GLS/BMI jobbnak jelzi a bal kamra systolés dyszfunkciót, mint a GLS. BMI: testtömegindex (body mass index), BSA: testfelszín (body surface area), EF: ejekciós frakció, LS: longitudinális strain, LVM: bal kamrai izomtömeg (left ventricular mass)

8. A vizsgált individuális genetikai polimorfizmusok kapcsolata a hipertóniával és a bal kamra diastolés dyszfunkcióval

A hat vizsgált SNP alléljainak megoszlása megfelelt a Hardy–Weinberg egyensúlynak. Az individuális SNP-k a MAF-ok tekintetében nem különböztek egymástól.

A kapcsoltsági egyensúlytalansági analízis erős kapcsoltságot mutatott a négy vizsgált GTPCH SNP között a Doehring és munkacsoportja által publikált adatoknak és a HapMap adatbázisnak megfelelően.

A várakozásoknak megfelelően egyik vizsgált individuális SNP MAF-jai sem mutattak szignifikáns eltérést a kontrollcsoportétól, illetve nem voltak szignifikáns összefüggésben a hipertóniával vagy a bal kamra diastolés dysfunctióval sem.

A vizsgált SNP-k minor alléleinek számán alapuló, az oxidatív stresszre való predispozíciót jelző, általunk létrehozott genetikai pontrendszer alapján kapott pontszámokat a 6. táblázat mutatja. A hipertónia és a bal kamra diastolés dysfunctio jelenlétével párhuzamosan az oxidatív stressz szempontjából alacsony rizikójú betegek aránya csökkent, míg a magas rizikójú betegek aránya nőtt.

6. táblázat: A különböző csoportok genetikai pontszámai

Genetikai pontszám	Kontroll (n = 16)	HTDD- (n = 37)	HTDD+ (n = 54)
0	3	3	8
1	8	18	11
Oxidatív stressz szempontjából alacsony rizikó	11/16 (68,7%)	21/37 (56,8%)	19/54 (35,2%)
2	3	8	21
3	2	5	7
4	0	3	7
5	0	0	0
Oxidatív stressz szempontjából magas rizikó	5/16 (31,3%)	16/37 (43,2%)	35/54 (64,8%)
HTDD-: hipertóniás bal kamra diastolés dysfunctio nélkül, HTDD+: hipertóniás bal kamra diastolés dysfunctióval			

A magas genetikai pontszámú betegek szignifikánsan nagyobb kockázattal tartoztak a HTDD+ csoportba az életkorra, nemre, dohányzási státuszra, obesitasra, HDL és LDL koleszterinszintre és a GFR-re történt illesztés után is.

7. táblázat: Az oxidatív stressz genetikai kockázatának kapcsolata a bal kamra diastolés dysfunctióval

Betegcsoport	Alacsony rizikó (%)	Magas rizikó (%)	OR (95% CI)	p	Illesztett OR (95% CI)*	p
Kontroll (n = 16)	11 (68,7)	5 (31,3)			1	
HTDD- (n = 37)	21 (56,8)	16 (43,2)	1,68 (0,48-5,80)	0,544	1,66 (0,38-7,16)	0,498
HTDD+ (n = 54)	19 (35,2)	35 (64,8)	4,05 (1,23-13,40)	0,023	4,79 (1,12-20,54)	0,035
CI: konfidencia intervallum (confidence interval), HTDD-: hipertóniás bal kamra diastolés dysfunctio nélkül, HTDD+: hipertóniás bal kamra diastolés dysfunctióval, OR: esélyhányados (odds ratio), vastagon szedett p érték: szignifikáns különbség, *: életkorra, nemre, dohányzási státuszra, obesitasra, HDL és LDL koleszterinszintre és a GFR-re történt illesztés után						

A magas genetikai pontszámú betegek rizikójának emelkedése a bal kamra diastolés dysfunctio nélkül előforduló hypertoniára csak trendszerű volt (7. táblázat).

Következtetések

A HFpEF prekursor állapotának tekinthető hypertoniás, megtartott ejectiós frakciójú betegeken - normotensiós kontroll személyekkel történő összehasonlítással - végzett, a HFpEF patomechanizmusát kutató vizsgálatunk során az alábbi új megállapítások születtek:

1. Az oxidatív stressz - különösen a myocardialis NOS szétkapcsolódás következtében létrejövő myocardialis oxidatív stressz - és a gyulladás patogenetikai szerepet játszhat a hypertoniás betegeken a megtartott ejectiós frakció ellenére is kimutatható enyhe systolés bal kamra dysfunctio kialakulásában, a diastolés dysfunctio létrejöttében, valamint progressziójában. Az oxidatív stressz és a gyulladás emellett hozzájárulhat a nagy arteriákban fellépő atherosclerosis progressziójához is. Az enyhe systolés bal kamra dysfunctio és a diastolés funkció romlása progresszív bal kamra hypertrophiával, neuroendocrin aktivációval és pitvari dysfunctióval társulnak, melyek a hypertoniás szívbetegség HFpEF-be való átmenetének fontos meghatározói. Ezért az oxidatív stressz és a gyulladás fontos szerepet játszhat a hypertoniás szívbetegség HFpEF-be történő átmenetében is.
2. Bár korábbi humán vizsgálatokban is közöltek HFpEF-ben a megtartott ejectiós frakció mechanizmusát magyarázó, a MacIver-Townsend hypothesis egyes megállapításait részben támogató eredményeket, mi végeztünk először szisztematikus humán vizsgálatot a MacIver-Townsend hypothesis érvényességének tesztelése céljából. Eredményeink bizonyították a bal kamra contractio matematikai modelljén alapuló MacIver-Townsend hypothesis helyességét hypertoniás, megtartott ejectiós frakciójú betegeken, amely szerint az enyhén csökkent longitudinalis bal kamra systolés funkció ellenére megtartott ejectiós frakció nem a radialis és circumferencialis bal kamra systolés funkció kompenzatorikus növekedésének eredménye, hanem a bal kamra hypertrophia következtében megtartott abszolút radialis falvastagodásé.
3. Szemben az ejectiós frakcióval, a vizsgálatunkban alkalmazott, rutin echocardiographia során mérhető EF(S)/LVM/BMI a megtartott ejectiós

frakciójú hypertóniás betegekben képes volt kimutatni az enyhe – mérsékelt fokú longitudinalis bal kamra systolés funkció csökkenést ugyanolyan pontossággal, mint a bonyolultabb, echocardiographiás vizsgálatban rutinszerűen még nem alkalmazott myocardialis deformációs paraméterek (strain, strain rate). Ezáltal, amennyiben a jövőben nagyobb számú betegen végzett, HFpEF betegcsoportot is tartalmazó vizsgálatok szintén igazolják eredményeinket, egy új, egyszerű, rutin echocardiographiás paramétert fejlesztettünk ki, amely HFpEF-ben és prekursor állapotaiban is megbízhatóan alkalmazható a systolés bal kamra funkció vizsgálatára.

4. Vizsgálataink igazolták, hogy a HFpEF prekursor állapotának tekinthető normális ejectiós frakciójú, hypertóniás betegekben kimutatható fokozott oxidatív stressz legalább részben genetikai faktorok által meghatározott. A genetikai hajlam oxidatív stresszre a bal kamra diastolés dysfunctio mértékével párhuzamosan nő. Az általunk kidolgozott, az oxidatív stresszel, BH₄ metabolizmussal és NOS funkcióval összefüggésben álló enzimeket kódoló 6 gén SNP-inek MAF-jain alapuló genetikai pontrendszer a bal kamra diastolés dysfunctio és a pitvari dysfunctio markereivel, valamint a bal kamrai izomtömeggel együttesen hasznos lehet a hypertóniás szívbetegség HFpEF-be történő átmenetének jelzésében.

Saját publikációk jegyzéke

Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. **Szelényi Z***, Fazakas Á*, Szénási G, Kiss M, Tegze N, Fekete BC, Nagy E, Bodó I, Nagy B, Molvarec A, Patócs A, Pepó L, Prohászka Z, Vereckei A. (2015) Inflammation and oxidative stress caused by nitric oxide synthase uncoupling might lead to left ventricular diastolic and systolic dysfunction in patients with hypertension. *J Geriatr Cardiol*, 12: 1-10. **IF: 1,393** *Megosztott első szerző
2. **Szelényi Z**, Fazakas Á, Szénási G, Tegze N, Fekete B, Molvarec A, Hadusfalvy-Sudár S, Jánosi O, Kiss M, Karádi I, Vereckei A. (2015) The mechanism of reduced longitudinal left ventricular systolic function in hypertensive patients with normal ejection fraction. *J Hypertens*, 33: 1962-9. **IF: 5,062**

3. Fazakas Á*, **Szelényi Z***, Szénási G, Nyíró G, Szabó PM, Patócs A, Tegze N, Fekete BC, Molvarec A, Nagy B, Jakus J, Örsi F, Karádi I, Vereckei A. (2016) Genetic predisposition in patients with hypertension and normal ejection fraction to oxidative stress. *J Am Soc Hypertens*, 10: 124-32. **IF: 2,656**
*Megosztott első szerző

A disszertációtól független közlemények

1. Apponyi Gy, Pilecky D, **Szelényi Zs**, Horváth A, Heltai K, Szilágyi Sz, Becker D, Gellér L, Merkely B, Zima E. (2011) Terápiás hypothermia-indukálta EKG-változások retrospektív vizsgálata – Első tapasztalatok. *Cardiologia Hungarica*, 41: 225-230. **IF: N/A**
2. **Szelényi Z**, Duray G, Katona G, Fritúz G, Szegő E, Kovács E, Szénási G, Vereckei A. (2013) Comparison of the "real-life" diagnostic value of two recently published electrocardiogram methods for the differential diagnosis of wide QRS complex tachycardias. *Acad Emerg Med*, 20: 1121-30. **IF: 2,198**
3. **Szelényi Zs**, Vereckei A. Az oxidatív stressz és gyulladás patogenetikai szerepe a hypertoniás betegek bal kamra dysfunctiójában és a megőrzött ejectiós frakciójú szívelégtelenségben. In: Blázovics A, Mézes M, Róth E (szerk.), *Oxidatív stressz és betegségek*. Szent István Egyetemi Kiadó, Gödöllő, 2015: 89-95. **IF: N/A**
4. Szabolcs Z, **Szelényi Zs**. Szívátültetés. In: Tulassay Zs (szerk), *A belgyógyászat alapjai*. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2016: 609-610. **IF: N/A**
5. Vereckei A, Katona G, **Szelényi Z**, Szénási G, Kozman B, Karádi I. (2016) The role of electrocardiography in the elaboration of a new paradigm in cardiac resynchronization therapy for patients with nonspecific intraventricular conduction disturbance. *J Geriatr Cardiol*, 13: 118-25. **IF: 1,393**