

Opponensi vélemény

Vereckeai András

„A ritmuszavarok és a szívelégtelenség pathogenesisével, diagnosztikájával és terápiájával kapcsolatos új eredményeink”

című MTA doktori értekezéséről

Általános értékelés:

Vereckeai András benyújtott értekezésének témájáról a szívelégtelenség és a szívritmuszavarok kialakulásának egyes mechanizmusait, felismerésük, illetve kezelésük új lehetőségeinek vizsgálatát választotta. A modern kardiológia megoldásra váró alap problémáira keres választ a Jelölt, vitán felül áll a témaválasztás indokoltsága és időszerűsége. Kiemelendő, hogy céljai eléréséhez széles metodikai bázist használ fel, sikeresen ötvözi a kísérletes és a klinikai vizsgálatok adta lehetőségeket.

Formai szempontok:

Az értekezés 224 oldalnyi, magyar nyelven írott szövegből áll, az érdemi rész 178 oldalt tesz ki, melyet 271 jól válogatott irodalmi hivatkozás egészít ki. A disszertáció megértését 53 ábra és 30 táblázat segíti elő. Az értekezés logikusan szerkesztett, belső arányai megfelelőek, fejezetei kellő gondossággal íródtak, kivitelezése szemre tetszetős. Az értekezés nyelvezete gördülékeny, az előforduló gépelési hibák a disszertáció megértését érdemben nem befolyásolják, ezekre külön nem térek ki.

Tartalmi szempontok:

A bemutatott eredmények a Jelölt saját tudományos megfigyelésein nyugszanak, a Szerző meghatározó szerepét hangsúlyozza, hogy közleményei közül döntően első, illetve utolsó szerzős publikációkat használt fel az értekezés elkészítéséhez. Az alkalmazott módszertan megfelelően megválasztott, releváns kísérletes modelleken és betegcsoportokon vizsgáldott a modern elektrofiziológia/kardiológia elfogadott eljárásait felhasználva. Az értekezés egy gondosan megtervezett, koherens kutatási program megvalósítását mutatja be.

Szcientometriai szempontok:

A benyújtott értekezéshez 18 *in extenso* nemzetközi közlemény kapcsolódik közvetlenül az 1992 és 2018 közötti időszakból. Az eredeti közlemények közül a Jelölt 8 esetben első szerző, 7 esetben utolsó szerző, valamint 1 összefoglaló közleményt jegyez egyetlen szerzőként. Az értekezésben felhasznált közlemények rangos nemzetközi folyóiratokban jelentek meg, mint a *European Heart Journal*, *Europace*, *Heart Rhythm*, valamint a *Journal of Hypertension*. A publikációk összesített impakt faktora 47,5, a legmagasabb idézettségű közleményére 136 hivatkozás érkezett. Az értekezés benyújtásáig a Jelölt publikációinak összesített impakt faktora 72,4, a független hivatkozások száma 666 volt. Megállapítható, hogy a Jelölt egyértelműen

megfelel az MTA Doktori Szabályzatában megfogalmazott, valamint az Orvosi Tudományok Osztálya által támasztott követelményeknek.

Az MTA doktori értekezés részletes bírálata:

Bevezetés és célkitűzések:

A Jelölt világosan, információ-gazdag módon, ugyanakkor kellő önmérsékletet gyakorolva foglalja össze a szívelégtelenség és a szívritmuszavarok igen terjedelmes irodalmát. Kiemelt figyelmet szentel a pitvarfibrilláció patomechanizmusának, a pitvarfibrilláció és a kamrai tachycardiák kezelésének, a széles QRS tachycardiák differenciál diagnózisának, a megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) patogenezisének és a megtartott ejekciós frakció mechanizmusának, valamint a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben (HFrEF) alkalmazott reszinkronizációs terápia kérdéseinek. E témák ismertetése során fogalmazza meg a Jelölt a megválaszolásra váró fő tudományos kérdéseit, illetve nevezi meg az értekezés mértéktartó, világos célkitűzéseit.

Módszerek és anyagok:

A választott modern módszertan széles metodikai bázison nyugszik, melyeket a Jelölt magas színvonalon alkalmazott. A szívritmuszavarok kis- és nagyállatmodelljei mellett gondosan megtervezett klinikai vizsgálatok sorát mutatta be. A metodikai arzenál magában foglalta a hagyományos EKG monitorozást, részletes elektrofiziológiai vizsgálatokat, szívultrahang vizsgálatokat (a hagyományos paraméterek meghatározásától a szöveti Doppler és a speckle tracking módszer alkalmazásáig), a pulzushullám terjedési sebesség meghatározását, biokémiai vizsgálatokat, és genetikai vizsgálatokat, melyeket adekvát statisztikai elemzés követett.

Eredmények és megbeszélés:

Az eredmények bemutatása logikus felépítésű, a szöveges részhez kapcsolódó ábrák világosan szerkesztettek, fontos segítséget nyújtanak a szöveg megértésében. A „Megbeszélés” fejezetben a Jelölt a kapott eredményeket magas színvonalon taglalja, kritikusan, számos szempontot figyelembe véve mutatja be azokat. Az értekezés izgalmas és értékes aspektusát jelenti az eredmények jövőbeli alkalmazhatóságának felvázolása.

Új tudományos eredmények összegzése:

A Jelölt 16 alpontba szedve, mértéktartó módon foglalja össze az értekezés legfontosabb észleléseit.

A Jelölt önálló, új tudományos eredményeiként a következőket fogadom el:

1. Változatos kísérletes modellekben kimutatta, hogy egyes antioxidáns vegyületek csökkentik az amiodaron toxikus hatásait, miközben a szer antiaritmiás hatását egyes esetekben még fokozni is képesek.
2. Meggyőzően cáfolta Meijler és mtsai hipotézisét, mely szerint pitvarfibrilláció és pitvari flutter során a kamrai frekvenciát egy a pitvari ingerület által elektrotónusosan modulált az AV csomóban elhelyezkedő pacemaker kisülési frekvenciája határozná meg, és nem a klasszikus elmélet szerinti AV csomóban történő rejtett vezetés.

3. Kimutatta kutya modellen, hogy pitvarfibrillációval szemben a procainamid és az ibutilid intraatrialis adagolása nem hatékonyabb az intravénás adáshoz képest, továbbá az ibutilid intraperikardiális alkalmazása hatástalannak bizonyult.
4. Megállapította, hogy a torakális gerincvelő stimuláció csökkenti a szinuszritmust és lassítja az AV átvezetést a paraszimpatikus rendszer aktívációjára révén kutya modellen.
5. Új algoritmusokat dolgozott ki a széles QRS tachycardiák differenciál diagnózisára. A pontos, gyors és egyszerűen alkalmazható kritériumrendszerét "Vereckeai algorithm"-ként tartják számon a nemzetközi kardiológiai szakirodalomban.
6. Kimutatta, hogy hipertóniás betegekben az enyhén csökkent longitudinális szisztolés balkamra-funkció ellenére megtartott ejectió frakció nem a radiális és cirkumferenciális szisztolés balkamra-funkció kompenzatorikus növekedése miatt jön létre, hanem a bal kamrai hipertrófia következtében megtartott abszolút radiális falvastagodás eredménye.
7. Rutin echocardiographia során meghatározható paraméterről, az EF(S)/LVM/BMI-ről, bizonyította, hogy megtartott ejekciós frakciójú hipertóniás betegekben képes kimutatni az enyhe – mérsékelt fokú longitudinális szisztolés balkamra-funkció csökkenést.
8. Új EKG alapú diszszinkronia kritériumokat dolgozott ki, melyek alkalmazása javította a szív reszinkronizációs terápiára történő helyes beteg kiválasztást, különösen nonspecifikus intraventriculáris vezetési zavarok megléte mellett.

A következő kérdéseket kívánom intézni a Jelölthöz:

1. A Jelölt változatos kísérletes modelleken igazolta, hogy a vizsgált antioxidáns vegyületek csökkentették az amiodaron toxikus hatásait, miközben a szer antiaritmiás hatását egyes esetekben még fokozták is. Klinikai körülmények között is rendelkezhetnek az antioxidáns vegyületek ilyen típusú előnyös tulajdonságokkal? Az eredményeik 2000-es évek eleji publikálása óta történtek ilyen irányú klinikai vizsgálatok?
2. Vizsgálataik szerint az ibutilid intraperikardiális alkalmazása nem volt képes megszüntetni a tartós pitvarfibrillációt kutya modellen. Az ibutilidtől eltérően az amiodaron intraperikardiális adása védő hatást fejtett ki azonos modellen (Ayers és mtsai, 2018; ref. 93). Mivel magyarázható a tapasztalt különbség? Miként fokozható az intraperikardiálisan alkalmazott ibutilid hatékonysága?
3. A DEFEAT-HF vizsgálat kedvezőtlen eredményei tükrében (Zipes és mtsai, 2016; ref. 239) miként ítéli meg a Jelölt a torakális gerincvelő stimulálás esetleges alkalmazását a szívelégtelenség kezelésében?
4. Keresztmetszeti vizsgálatok során a Jelölt összefüggést keresett a bal kamra tömege, a diasztolés funkció, illetve a szisztolés funkció között. Az elvégzett utánkövetéses vizsgálatok során a változatlan és a romló bal kamrai diasztolés funkciójú betegek csoportjaiban miként alakult a vérnyomás, a bal kamrai tömeg, illetve a bal kamrai szisztolés funkció (pl. az EF(S)/LVM/BMI)? Milyen változások voltak tapasztalhatóak a fenti paraméterekben, amennyiben a hipertóniás betegeket az EF(S)/LVM/BMI index alapján változatlan és romló bal kamrai szisztolés funkciójú csoportokra osztja? Időben hogyan viszonyul egymáshoz a bal kamrai hipertrófia progressziója, a diasztolés és a szisztolés diszfunkció megjelenése, illetve romlása a hipertóniás szívbetegekben?
5. A Jelölt eredményei szerint a HFpEF patogenezisében fontos szerepet játszhatnak a gyulladáshoz vezető folyamatok, valamint a NOS szétkapcsolódás miatti fokozott oxidatív stressz. Az

antioxidáns vegyületekkel folytatott nagy klinikai tanulmányok, mint a magas kardiovaszkuláris kockázatú betegek bevonásával folytatott HOPE vizsgálat (Yusuf és mtsai, N Engl J Med. 2000;342:154-160), csalódást okoztak. Milyen terápiás lehetőségekre lát lehetőséget HFpEF-ben? Meglátása szerint mely ponton volna a legcélravezetőbb beavatkozni ezen kórállapotban?

6. Az új EKG alapú diszszinkrónia kritériumok alkalmazása javította a szív reszinkronizációs terápiára (CRT) történő beteg kiválasztást. 6 hónapos utánkövetési adatok alapján minősítették a betegeket reszpondernek, illetve nonreszpondernek. Rendelkeznek már hosszabb távú utánkövetési adatokkal? Miként alakul a mortalitás bal Tawara szárblokk, illetve nonspecifikus intraventrikuláris vezetési zavar mellett? Milyen további lehetőségeket lát a Jelölt a beteg kiválasztás javítására a CRT várományos betegek körében?

Megállapítom, hogy Vereckei András jelentős tudományos teljesítményt ért el munkássága során, eredményei hozzájárultak e tudományterület továbbfejlődéséhez. A benyújtott MTA doktori értekezés formai szempontból gondosan elkészített, tartalmilag jelentős, önálló tudományos megfigyeléseken alapul. Mindezek fényében egyértelműen javaslom az értekezés nyilvános vitára történő bocsátását és az MTA doktora cím odaítélését.

Pécs, 2020. február 8.



Dr. Szokodi István
az MTA doktora