

Válasz Dr. Sepp Róbert Tanszékvezető Egyetemi Docens, az MTA doktora MTA doktori értekezéséről adott opponensi véleményére

Legelőször is szeretnék hálás köszönetet mondani Dr. Sepp Róbert Tanszékvezető Egyetemi Docens Úrnak azért, hogy elvállalta doktori értekezésem bírálatát és nagyon köszönöm igen alapos, lelkiismeretes munkáját, hasznos, gondolatébresztő kérdéseit, kritikai megjegyzéseit és eddigi tudományos munkásságomról alkotott kedvező véleményét.

A formai szempontokkal kapcsolatos két általa nem jelentősnek, nem zavarónak minősített hibára, problémára vonatkozó megjegyzéseit jogosnak tartom, egyetértek velük.

I. Válaszok az amiodaron toxicitással kapcsolatos további vizsgálataink folytatása témával kapcsolatos kérdésekre, megjegyzésekre

Egyetértek az opponens felvetésével, hogy a meggyőző kísérletes alapkutatási adatok, illetve a korai, rövid ideig tartó, kis betegszámon végzett, majd a nagyobb betegszámon végzett observációs vizsgálatok kedvező eredményei ellenére a nagy, randomizált, multicentrikus klinikai vizsgálatok nem támasztották alá az antioxidánsok hatásosságát a klinikumban sem a primer sem a secundaer prevenciót illetően, sőt egyes vizsgálatokban az antioxidánsok káros hatása is felmerült (1-3).

Erre az ellentmondásra számos magyarázat született, amelyeket az alábbiakban ismertetek. A nagy, randomizált, multicentrikus vizsgálatok antioxidánsokkal kapcsolatos csalódást keltő eredményeit elsősorban talán az magyarázhatja, hogy azokban a betegségekben, amelyekben az oxidatív stressz primer kóroki szerepe bizonyított, nem ismerjük általában az oxidatív stressz létrejöttének pontos biokémiai mechanizmusát. A pontos biokémiai pathomechanizmusra ható antioxidáns kezeléssel tudnánk sikeresen kezelni az ilyen betegségeket, nem pedig általános antioxidáns hatást kifejtő vegyületekkel. Ha antioxidánst adunk az oxidatív stresszt előidéző biokémiai reakcióút pontos ismerete nélkül, nem tudhatjuk, hogy az antioxidáns egyáltalán eljut-e az oxidatív stresszt előidéző biokémiai reakció helyére, abba a szervbe, szövetbe, ahol a reakció létrejön, és ha el is jut, nem tudjuk, hogy képes-e befolyásolni a reakciót, mert az egyes antioxidánsok különböző szabad gyököket képesek befogni, különböző módon képesek védelmet nyújtani a reaktív szabad gyökökkel szemben. Ezt kiválóan példázzák olyan állatkísérletes vizsgálatok elegáns

eredményei, amelyeket az MTA doktori értekezésben is ismertettem (MTA doktori értekezés Ref. 73, 74), amelyek során hypertóniás egér HFpEF modellben csak a tetrahydrobiopterin (BH₄) kezelés, de nem az antihypertensív szer (hydralazin) vagy a nem specifikus, NOS szétkapcsolódásra nem ható antioxidánsok (Tempol és tetrahydroneopterin) voltak képesek visszafordítani a myocardialis NOS szétkapcsolódás következtében kialakuló bal kamra hypertrophiát, fibrosist és diastolés dysfunctiót, mivel a fenti eltéréseket specifikusan a myocardialis NOS szétkapcsolódás következtében létrejövő oxidatív stressz okozza, és nem a hypertónia vagy az oxidatív stressz általánosan.

Ugyanakkor nem biztos, hogy egy bizonyos antioxidáns adása képes a szervezet teljes antioxidáns védelmét kedvező irányban befolyásolni, ezért felvetődött az, hogy esetleg egyszerre több, egymással szinergista hatást kifejtő antioxidánst (pl. E-vitamin + C-vitamin) kellene együtt adni. A szervezet oxidatív stresszel szembeni védelme meglehetősen bonyolult, részt vesznek benne endogén antioxidánsok (pl. albumin, bilirubin, glutathion), exogén antioxidánsok (tocopherolok, carotinoidok, C-vitamin) és antioxidáns enzimek (superoxid dismutase, catalase, glutathion peroxidase), ezért könnyen átlátható, hogy egyfajta antioxidáns adásával az oxidatív stressz elleni védelmet nem biztos, hogy számottevően kedvező irányban tudjuk befolyásolni.

A diétás antioxidáns fogyasztás kedvező hatásait ismertető vizsgálatoknál felmerült az is, hogy esetleg figyelmen kívül hagyhatták azt, hogy az antioxidáns tartalmú egészséges étrenden élő emberek egyben egészséges életmódot is élnek, vagy az általuk tartott diéta az antioxidánsokon kívül más kedvező hatású komponenseket is tartalmazott, így lehetséges, hogy a kedvező hatásokért nem is az általuk fogyasztott diéta antioxidáns tartalma, hanem egészségesebb életmódjuk vagy a diéta más kedvező hatású alkotórészei lehetnek a felelősek. Másrészt az antioxidánsok kedvező hatásainak elmaradását egyes vizsgálatokban az is okozhatta, hogy a vizsgált betegek antioxidáns hatású gyógyszereket szedtek (pl. statinok, nebivolol, carvedilol, angiotensin convertase enzim inhibitorok, angiotensin receptor blockolók), és az ezek mellé adott antioxidánsok már nem tudtak további jelentős hatást kifejteni.

Egy másik lényeges ok az lehet, hogy a szabad gyök reakciókra általában csak úgy gondolunk, hogy károsító hatást fejtenek ki, ez általában igaz a magasabb koncentrációban jelenlévő szabad gyökökre, azonban alacsony koncentrációban a szabad gyökök számos physiologiás reakcióút szabályozásában vesznek részt, ezáltal a physiologiás szabad gyök reakcióknak fontos szerepe van a szervezet normális működésében. Az oxidatív stressz

pontos pathomechanismusának ismerete nélkül adott antioxidánsok ezeket a physiologiás szabad gyök reakciókat gátolva káros hatásokat is kifejthetnek. (1-3).

Az opponens kérdezi, hogy van-e klinikai adat az amiodaron és antioxidánsok együttes klinikai alkalmazásával kapcsolatban.

A legjobb tudomásom szerint ilyen vizsgálat eddig nem történt. Az amiodaronnal együttadott antioxidánsok amiodaron toxicitásra gyakorolt esetleges védőhatását igazoló vizsgálatot szerettem volna elvégezni, erre tettem is kísérletet a kandidátusi értekezésem elkészítése előtt, de ez főként szervezési okok, az akkor krónikusan amiodaront szedő betegek viszonylag kis száma és compliance problémák miatt lényegében nem sikerült. Csak egy kis előkísérlet tudtunk végezni, amit a kandidátusi értekezésemben írtam le, amelynek során 21 krónikusan amiodaront szedő beteg vérmintáiból végeztünk néhány oxidatív stressz illetve antioxidáns védelem jelenlétére utaló vizsgálatot. Az antioxidánsok amiodaron toxicitással szembeni védőhatását igazolni próbáló humán vizsgálat elvégzéséről nem mondtam le, a jövőben, ha adódik rá lehetőség, még szeretném elvégezni, úgy, hogy az amiodaron adás kezdetétől mind a silymarin, mind az E-vitamin amiodaronnal történő együttadását vizsgálnám.

II. Válaszok a pitvarfibrillatio és kamrai tachycardia terápiájának új lehetőségei és a pitvarfibrillatio pathomechanismusának egyes kérdései témákkal kapcsolatos kérdésekre, megjegyzésekre

Az opponens kérdezi, hogy az intrapericardialis gyógyszeradagolás MTA doktori értekezésben is felvázolt meggyőző előnyeit figyelembe véve, történt-e ezen a téren klinikai szempontból jelentős előrelépés az utóbbi időben.

Röviden azt válaszolhatom, hogy előrelépés történt, de jelentős áttörés még nem következett be, mert a klinikumban rutinszerűen vagy legalábbis viszonylag elterjedten továbbra sem alkalmazzák az intrapericardialis gyógyszeradagolást. Az intrapericardialis gyógyszeradagolás rutinszerű klinikai alkalmazásának, elterjedésének legfőbb akadálya a nem megkerülhető invazivitása. Ahogy a doktori értekezésben is utaltam rá, (MTA doktori értekezés Ref. 17, 203, 204), mostanában már olyan módszereket is kifejlesztettek, amelyek mérsékelt vagy jelentősebb mennyiségű pericardialis folyadék hiányában is alkalmasak az intrapericardialis gyógyszeradagolásra. Ilyen a transatrialis technika, amelynek során a vena femoralison keresztül felvezetett kathétert a jobb pitvari fülcsébe vezetik, majd ott a jobb pitvar falát átszúrva a pericardialis térbe jutnak, vagy a subxyphoidealis technika olyan

eszközzel, amely vákuum előidézésével, miután behatolt a thoracalis térbe, magához húzza a parietalis pericardiumot, amelyet aztán egy visszahúzzható tűvel átszúrva, be tud jutni a pericardialis térbe. Annak ellenére, hogy ezeket a technikákat biztonságosnak mondják, alkalmazásuk eddig széles körben még nem terjedt el, amire szintén utaltam a doktori értekezésben (MTA doktori értekezés Ref. 17, 18). A másik előrelépés, hogy szívműtétek után a pitvarok epicardialis felszínére helyezett, 4 hét alatt biodegradálódó hydrogélhez kötött amiodaronnal csökkenteni tudták a postoperatív pitvarfibrillatio előfordulását (4, MTA doktori értekezés Ref. 17, 18). Intrapericardialisan nemcsak gyógyszeradagolást végeztek sikerrel, hanem gén és összejt therápiát is, ezek közül az összejt therápia biztonságosnak bizonyult, a géntherápia, mivel adenovírusok közvetítésével végzik, egyes esetekben kevésbé súlyos vagy súlyos mellékhatásokat is okozott, amelyek a vírusoknak és nem az általuk bevitt géneknek voltak tulajdoníthatóak (5).

III. Válaszok a széles QRS tachycardiák differenciál diagnózisára kifejlesztett EKG kritériumok témával kapcsolatos kérdésekre, megjegyzésekre

Egyetértek az opponenssel abban, hogy az általam széles QRS tachycardiák differenciál diagnózisára kifejlesztett két új algoritmus “első új algoritmus” és “új aVR algoritmus” elnevezése nem biztos, hogy a legyszerencsebb.

Igazán frappáns elnevezéseket sajnos azóta sem tudtam kitalálni, talán az “első új algoritmus” helyett az “új 12 elvezetési algoritmus” elnevezést lehetne használni, ami jobban elkülöníti a csak aVR elvezetést használó “új aVR algoritmus”-tól.

A bíráló említi, hogy egy betegből készült több EKG felvételt is értékeltünk a vizsgálat során, és kérdezi, hogy előfordult-e, az az eset, hogy ugyanazon betegről származó két EKG felvételen eltérő (SVT vagy VT) diagnózis született az analízis során.

8 olyan beteg volt, akiknél SVT és VT mechanizmusú WCT is volt egy betegről, ezek közül 7-ben helytelenül 1 SVT-t VT-nek diagnosztizáltam, és 1 betegben diagnosztizáltam jól minden WCT-EKG-t. Sok olyan beteg volt, akinek több VT mechanizmusú WCT-je volt, ezeket nagy többségükben jól diagnosztizáltam, de közülük 5 olyan beteg volt, akinél 1 VT-t helytelenül SVT-nek diagnosztizáltam. Több olyan beteg is volt, akinek több SVT mechanizmusú WCT-je volt, a többségükben ezeket is jól diagnosztizáltam, de közülük 3 olyan beteg volt, akiknél 2 SVT-ből az egyiket helytelenül VT-nek diagnosztizáltam.

Az opponens kérdezi, hogy a mérések manuálisan vagy automatizált/semiautomatizált módon történtek-e, és ha manuálisan történtek, ez mennyire befolyásolhatta az eredményeket, illetve azt is, hogy lehetséges-e vagy megtörtént-e a vizsgált paraméterek automatizált meghatározása valamint hogy EKG értékelő algoritmusokba beépíthető-e ez az algoritmus.

A mérések manuálisan történtek, így egy időintervallumot 25 mm/s-os papírsebesség mellett kb. 10 ms-os pontossággal lehet mérni. Bár az utóbbi időben az a trend, hogy lehetőség szerint automatizált mérések történjenek, arra hivatkozva, hogy így kiküszöbölhető az intra- és interobserver variabilitás, ennek ellenére én szándékosan az általam végzett klinikai vizsgálatokban arra törekedtem, hogy olyan lehetőleg minél egyszerűbb EKG kritériumokat dolgozzak ki, amelyeket bármilyen orvos a betegágy mellett rövid idő alatt manuálisan alkalmazni tud. Ezt azért tettem, mert szerintem fontos az, hogy egy klinikumban alkalmazott módszer bármilyen orvos számára mindenkor azonnal elérhető, rövid idő alatt alkalmazható legyen, és ne legyen az alkalmazásához speciális berendezésre, software-re, szaktudásra szükség, ami többnyire csak egyes helyeken és nem feltétlenül minden időben áll rendelkezésre. Ha egy EKG módszer elég egyszerű, alkalmazása pontosan le van írva, akkor véleményem szerint manuálisan is alkalmazható olyan pontossággal, ami fontos klinikai döntések alapjául szolgálhat. Ezen kívül éppen az EKG elemző software-ek, - bár a kezdetekhez képest sokat fejlődtek-, és manapság már sokszor viszonylag elég jó EKG értékeléseket adnak, ezért elemzésük megtekintése segítheti az EKG értékelését, főleg kevésbé tapasztalt kollégák esetében, a mindennapos gyakorlati tapasztalat szerint azonban most is gyakran alapvető diagnosztikus tévedéseket követnek el, ezért klinikai döntéseket nem alapozhatunk az értékelésükre. A manuálisan történő mérések nem hiszem, hogy lényegesen befolyásolhatták a két új algoritmussal elért eredményeinket, ezt az is bizonyítja, hogy eredményeinket illetve a két új algoritmus hasznosságát, diagnosztikus értékét számos más, független vizsgáló (6, 7, MTA doktori értekezés Ref. 245, 247, 248, 251) is megerősítette.

A mindkét új algoritmusban szereplő új EKG kritérium, a v_i/v_t kritérium semiautomatizált (a QRS-ek kezdetét és végét manuálisan jelöltük meg) számítógépes software segítségével történő továbbfejlesztésére is tettünk kísérletet egy informatikus barátom segítségével. A gyakorlati klinikai alkalmazás céljára a v_i/v_t kritériumot, ami a kezdeti (v_i) és a terminalis (v_t) kamrai aktiváció sebességek arányát jelenti, úgy határoztam meg, hogy a QRS kezdeti és terminalis 40 ms-a alatt az elektromos ingerület verticalisan hány mV-ot tesz meg. Az "első új algoritmusban" a v_i/v_t kritériumot a 12 EKG elvezetés közül abban az elvezetésben mértük, ahol olyan bi- vagy multifázisos QRS komplexusok voltak, amelyeknek a kezdete és vége jól látható volt, és amelyben a v_i a leggyorsabb volt a 12

elvezetés közül, az “új aVR algoritmusban” pedig értelemszerűen az aVR elvezetésben mértük. Az aberráns vezetéssel járó vagy állandó szárblockhoz társuló SVT-kben a septum kezdeti aktivációja mindenképpen gyors kell hogy legyen, akár balról jobbra, akár jobbról balra történik, és a septum kezdeti aktivációja <40 ms, kb. 35 ms alatt (8-10) lényegében lezajlik, csak az egyszerűség illetve gyakorlati okok miatt határozzuk meg a v_i -t és a v_t -t úgy, hogy a QRS kezdeti és terminalis 40 ms-án kell mérni. A számítógépes elemzés során azonban néztünk digitalizált WCT file-okon a QRS kezdeti és terminalis 30 illetve 20 ms-án mért v_i -ket és a v_t -ket is, az ezekből számolt v_i/v_t -k átlagát számolva mind a 12 elvezetésben vagy csak a mellkasi elvezetésekben. E kezdeti próbálkozások a v_i/v_t kritérium számítógépes elemzésével nem adtak jobb eredményeket mint a két új algoritmus klinikai alkalmazása. A két új algoritmus valószínűleg EKG értékelő software-ekbe is beépíthető lenne, ebből a célból próbáltam felvenni a kapcsolatot egy EKG berendezéseket gyártó céggel, akik kezdetben úgy tűnt érdeklődni a téma iránt, de aztán később nem jelentkeztek a tényleges software fejlesztő munka megkezdése céljából. E munka elkezdéséhez egy EKG software fejlesztéssel foglalkozó informatikus csapatra lenne szükség, én egyáltalán nem értek ehhez a témához, az informatikus barátom sem rendelkezik ehhez elég szakértelemmel, ezért végül is az algoritmusok EKG értékelő software-be történő beépítése nem történt meg, bár elvileg megvalósítható lenne.

Az opponens kérdezi az interobserver variabilitás mértékét az EKG-kat értékelő két expert vizsgáló között.

A két vizsgáló között a Brugada kritérium alkalmazása során 15 esetben, az új algoritmus alkalmazása során 6 esetben volt eltérés, ami a Brugada algoritmus esetében $\kappa=0,934$, az új algoritmus esetében $\kappa=0,987$ interobserver variabilitásnak felelt meg, tehát lényegében közel teljes egyezés volt a két vizsgáló eredményeiben.

IV. Válaszok a megtartott ejectiók frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) pathogenesisével kapcsolatos vizsgálataink témával kapcsolatos kérdésekre, megjegyzésekre

Az opponens véleményével, miszerint egy fókuszáltabb, de nagyobb betegszámú vizsgálat mindhárom altémában még értékesebb eredményeket szolgáltatott volna, egyetérték.

Az igazság az, hogy vizsgálatunk a valóságban több vonatkozásban teljesen másként alakult, mint ahogy azt előzetesen terveztük. Eredetileg lényegesen több (300-330) beteg bevonását terveztük a vizsgálatba, azonban tervünk több ok miatt csak részlegesen valósult meg: részben

a kizárási kritériumok érvényesítése után az előzetesen gondoltnál a valóságban lényegesen nehezebb volt a vizsgálatban részvételre alkalmas betegeket találni, ezért a vizsgálatba a tervezettnél sokkal lassúbb ütemben, lényegesen kevesebb beteget tudtunk bevonni. A tervezettnél sokkal kisebb betegszám másik fő oka az volt, hogy eredetileg a vizsgálat vezetőjével együtt 6 orvos vett volna részt a rendkívül idő- és munkaigényes vizsgálatban, azonban 4 kolléga végül mégsem vett részt a vizsgálat végzésében, tehát a tervezett 6 orvos helyett csak 2 orvos végezte a vizsgálatot. A harmadik ok az volt, hogy a tervezettnél lényegesen nehezebb volt ≥ 60 éves, lényegében egészséges kontroll személyeket találni. Ezért azt mondhatjuk, hogy a vizsgált betegszámot végül is minden tervezés dacára az határozta meg, hogy a fent felsorolt nehezítő körülmények mellett a rendelkezésre álló OTKA támogatás behatárolt ideje alatt hány beteget sikerült bevonni a vizsgálatba.

Az opponensnek az a megjegyzése is jogos, hogy mivel a vizsgálat kezdetekor egy beteg sem volt szívelégtelen, és az utánkövetés alatt csak 2 betegnél alakult ki HFpEF, a hypertensív szívbetegség HFpEF-be való átmenetével kapcsolatos eltérések értelmezhetősége és általánosíthatósága erősen korlátozott.

Szándékosan választottunk olyan hypertóniás, normális ejectiós frakciójú betegeket, akiknél még nem alakult ki HFpEF, mivel a hypertonia a HFpEF leggyakoribb precursor állapota. Mindenképpen olyan betegek vizsgálatából szerettünk volna adatokat nyerni a hypertensív szívbetegség HFpEF-be történő átmenetére vonatkozóan, akiknél a HFpEF a vizsgálat utánkövetési ideje során alakul ki, hogy így biztosan azonosítani tudjuk az átmenetet megelőző biokémiai és echocardiographiás eltéréseket. Sajnos azonban a tervezettnél a vizsgálat alatt lényegesen kevesebb betegben alakult ki HFpEF, egyrészt azért, mert a tervezettnél lényegesen alacsonyabb lett a vizsgálatba bevont betegek száma, másrészt mert az irodalmi adatok alapján az ebben a korcsoportban várhatóan a betegek lényegesen kisebb százalékában alakult ki HFpEF az utánkövetési idő alatt.

A vizsgált betegcsoportok összevethetőségét megnehezíti a betegcsoportok eltérő koreloszlása: a HTDD+ csoport átlagéletkora mintegy 10 évvel magasabb volt, mint a kontroll ill. a HTDD- betegcsoporté, mely különbség ebben az életkor tartományban jelentősnek tűnik, tekintve, hogy az életkor a HFpEF kialakulásának független rizikófaktora. Az eredmények értékelésénél hogyan szűrték ki az esetleges életkor-függő hatásokat?

Az opponens indokoltan jegyzi meg, hogy a HTDD+ csoport átlagéletkora magasabb volt, mint a kontroll, illetve a HTDD- betegcsoporté, bár a különbség valójában csak kb. 5 év, nem

10 év volt, mert sajnos a betegcsoportok jellemzőit bemutató 17. táblázatban a HTDD+ csoport életkoránál gépelési hiba miatt két számjegy felcserélődött 76,1 $\pm$ 8,1 helyett 71,6 $\pm$ 8,1 év a HTDD+ csoport életkora helyesen. Ennek alapján jogos kérdés, hogy az eredmények értékelésénél hogyan szűrtük ki az esetleges életkor függő hatásokat. Az életkor függő hatásokra nem korrigáltuk az adatokat, mert nem találtunk módszert arra vonatkozóan, hogy egy konkrét változó alapján kategorizált mintában hogyan lehet egy folytonos változóval okozott torzítást figyelembe venni. Másrészt, ahogyan az értekezésben szerepel is, ha a hypertóniás betegeket együttesen néztük, nem HTDD- és HTDD+ alcsoportokra osztva, akkor nem volt különbség a kontroll csoport és a hypertóniás betegek életkora között. Számos biokémiai paraméter tekintetében mind a HTDD-, mind a HTDD+ alcsoport (tehát az összes hypertóniás beteg) szignifikánsan különbözött a kontroll csoporttól (PK, plasma BH₄, TNF- α , PAI-I, BNP), és azoknál a paramétereknél, ahol csak a HTDD+ csoport különbözött szignifikánsan a kontrollcsoporttól (totál biotin, CRP, cGA) jelentős hasonló irányú trend mutatkozott a kontrolltól korábban nem különböző HTDD- csoportban is a kontrollhoz képest, ezért az életkor lényeges szerepe ezekben a változásokban valószínűtlennek tűnik.

Lényegében ugyanez a megállapítás érvényes a vizsgált echocardiographiás paraméterekre és a PWV-re is, hogy többségükben mindkét betegcsoportban szignifikánsan különböztek a kontrolltól, vagy ha az egyik betegcsoportban volt csak szignifikáns a különbség a kontrollhoz képest, akkor a másik betegcsoportban is hasonló jelentős trend volt kimutatható ugyanabban a vizsgált paraméterben, ezért az életkor szerepe az echocardiographiás paraméterek, PWV közötti különbségekben sem valószínű.

Mi az oka annak, hogy a diabetesben szenvedő betegek ki lettek zárva a vizsgálatból?

Az ok egyrészt az volt, hogy minél homogénebb betegcsoportot vizsgáljunk, azért, hogy az esetlegesen talált pozitív biokémiai, echocardiographiás eltéréseket jobban tudjuk magyarázni. A másik, fontosabb oka a diabeteses betegek kizárásának az volt, hogy a diabetesben önmagában, cardiovascularis szövődmények jelenléte nélkül is, leírták az oxidatív stressz, gyulladás jelenlétét (11, 12), míg erre hypertóniás, jó systolés bal kamra funkciójú betegeken nincs egyértelmű adat. Ezért, mivel oxidatív stresszre, gyulladásra utaló paramétereket is néztünk vizsgálatunkban, ha diabeteses betegek is szerepeltek volna a vizsgálatban, akkor, amennyiben oxidatív stressz, gyulladás jelenlétére utaló eltéréseket észlelünk a vizsgálat során, nem tudhattuk volna, hogy ezeket önmagában a diabetes okozza-e vagy esetleg csak olyan betegekben jönnek létre, akiknél a HFpEF-be történő átmenetnek, a HFpEF kialakulásának a veszélye fokozott.

A jelölt igazolta, hogy érzékenyebb myocardialis deformációs paraméterekkel (strain, strain-rate), valamint speckle tracking módszerekkel systolés diszfunkciót lehet kimutatni hypertóniás, normális ejekciós frakciójú betegekben. Van-e irodalmi adat ezen betegcsoport még finomabb, 3D mérési metodikákon alapuló (rotáció és twist) funkcionális eltéréseit illetően?

3D speckle tracking módszerrel még viszonylag kevés adat van a hypertóniás normális ejekciós frakciójú betegek systolés bal kamra funkciójára vonatkozóan. A 3D speckle tracking echocardiographiával végzett vizsgálatok lényegileg megerősítették az enyhe systolés bal kamra dysfunctio jelenlétét hypertóniás normális ejekciós frakciójú betegekben, de a vizsgálatok számos vonatkozásban a hasonló eredmények mellett egymásnak ellentmondó és a mi eredményeinkkel is részben egyező, részben ellentmondó adatokat tartalmaznak. Mindegyik általunk talált vizsgálat (13-17) megerősítette eredményeinket abban, hogy a globális longitudinalis strain csökkent a hypertóniás betegekben.

Azonban Celic és mtsai (13) vizsgálatában a 3D globális circumferencialis, radialis és area strain is csökkent volt a kezeletlen és a nem megfelelően kontrollált hypertóniás csoportokban, míg a jól kontrollált hypertóniás betegcsoportban a globális longitudinalis, circumferencialis, radialis és area strain értékek nem különböztek a kontrollcsoport megfelelő értékeitől. Az LV twist és torsio szignifikánsan nagyobb volt a kezeletlen és nem megfelelően kontrollált hypertóniás betegekben, mint a kontrollcsoportban. Eltérően a mi eredményeinktől, ahol a kontroll-, HTDD- és HTDD+ csoportok EF értékei nem különböztek, Celic és mtsai vizsgálatában (13) a 3D LVEF a kontroll és a jól kezelt hypertóniás csoportokban szignifikánsan nagyobb volt, mint a kezeletlen és nem jól kontrollált hypertóniás betegcsoportokban.

Galderisi és mtsai (14) a kontroll csoporthoz képest a globális longitudinalis strain, radialis strain és area strain szignifikáns csökkenését találták nem kezelt, újonnan diagnosztizált, normális ejekciós frakciójú, bal kamra hypertrophiával nem járó hypertóniás betegekben, míg a globális circumferencialis strain-ben és a 3D LVEF-ben nem volt különbség.

Saltijeral és mtsai (15) vizsgálatában a vizsgált hypertóniás betegeket 4 csoportra osztották: 1) normális LV geometriájú, 2) concentricus remodelinget mutató, 3) concentricus bal kamra hypertrophiás, 4) excentricus bal kamra hypertrophiás csoportokra. A concentricus remodelinget mutató csoport csak az LV átlagos torsio csökkenésében különbözött vizsgálatukban a kontroll csoporttól. A concentricus bal kamra hypertrophiás csoportban a

3D longitudinalis, circumferencialis strain és a systolés twist csökkenése mellett a radialis strain növekedését figyelték meg, amely utóbbit kompenzáló mechanizmusnak gondolták. Az excentricus bal kamra hypertrophiás csoportban minden strain paraméter csökkent, az LV twist és torsio is, a normális LV geometriájú csoporthoz képest. A 3D LVEF-ben a csoportok között nem volt különbség.

Navarini és mtsai (17) gyerek és serdülő hypertoniás betegekben az egészséges kontrollhoz képest 3D echocardiographiával csökkent globális longitudinalis, circumferencialis és radialis strain, valamint csökkent globális 3D strain találtak. A basalis, apicalis rotációkban, twistben és torsióban nem találtak szignifikáns különbséget a két csoport között.

Jelentős megfigyelés, hogy az EF(S)/LVM/BMI ugyanolyan pontossággal jelzi az enyhe bal kamra systolés diszfunkciót, mint a jóval bonyolultabb módszerrel mérhető GLS/BMI. Az LVM-et a Devereux képlet segítségével számolta ki, mely természetesen nem különíti el a myocardialis hypertrophiát ill. az interstitialis fibrózist a bal kamra hypertrophia hátterében. Fenti megfigyelést igazolják-e pontosabb, irodalmi, pl. MRI metodikával mért adatok?

Az opponens megjegyzése, hogy vizsgálatainkkal nem tudtuk elkülöníteni a bal kamra hypertrophia hátterében álló myocardialis hypertrophiát az interstitialis fibrosistól, helytálló. Az is jól ismert, hogy a hypertoniás betegek egy részében MRI-vel myocardialis fibrosis is kimutatható. MRI-vel is igazolták hypertoniás, normális ejectiós frakciójú betegekben a longitudinalis, circumferencialis és radialis bal kamra systolés funkció csökkenését (18, 19).

Rendkívül érdekes a munka genetikai, allél asszociációs vizsgálatainak eredményeit bemutató rész. Itt a jelölt három gén több SNP genotípusa alapján egy saját pontrendszert használt, mely alapján oxidatív stressz szempontjából alacsony és magas kockázatú csoportba sorolta a betegeket. A 'Bevezetés' részben illusztrálja, hogy a vizsgált három gén különböző genotípusainak milyen hatásai vannak az általuk kódolt enzimek hatására. Ismertek-e olyan adatok az irodalomból, hogy a három gén polimorfizmusai milyen mértékben befolyásolják egymás hatását? Hatásuk szinergisztikus, egyforma mértékű és lineáris-e, mint ahogy azt a kutatás hipotézise feltételezi?

Az általunk vizsgált enzimek (GTPCH, NOS, MnSOD) működése az oxidatív stressz elleni védelemben egymáshoz kapcsolódik: a GTPCH a de novo BH₄ szintézis rate-limiting enzime, amelynek hatására termelődő BH₄ az eNOS cofactora, ha van elég BH₄, akkor az eNOS NO-

ot termel, ha nincs, akkor szétkapcsolódik, és $O_2^{\cdot-}$ -öt termel NO helyett. Az MnSOD pedig a $O_2^{\cdot-}$ -öt átalakítja H_2O_2 -dá, amelyet további enzimek (catalase, glutathion peroxidase) semlegesítenek és alakítanak végül vízzé. Arra biztos adatot nem tudunk, hogy hatásuk szinergisztikus vagy egyforma mértékű és linearis-e, csak az ismert, hogy a vizsgált enzimek hatásukat egymáshoz kapcsolódó, oxidatív stresszel szemben védelmet nyújtó reakcióutakon keresztül fejtik ki.

A molekuláris genetikai kutatásokban végbement jelentős technikai fejlődések következtében az egyes- vagy néhány gén SNP-it vizsgáló allél asszociációs vizsgálatok visszaszorulóban vannak. Ismertek-e olyan irodalmi adatok, mely robosztus, GWAS-on (genome-wide association study) vagy újgenerációs szekvenáláson alapuló nagy génpanelek genotipizálásával vizsgálták a jelölt által is vizsgált kérdéskört?

Az opponensnek igaza van abban, hogy az egyes vagy néhány gén SNP-t vizsgáló allél asszociációs vizsgálatok mára már visszaszorulóban vannak. Tudomásom szerint korszerűbb teljes génállományt feltérképező genetikai asszociációs vizsgálatokon (GWAS) vagy újgenerációs szekvenáláson alapuló vagy génpanelek genotipizálásával történt vizsgálattal az általunk vizsgált kérdéskört eddig nem vizsgálták.

V. Válaszok a reszinkronizációs therápiára történő jobb betegkiválasztást segítő új EKG módszereink témával kapcsolatos kérdésekre, megjegyzésekre

Az opponens kérdezi, hogy a különböző echocardiographiás inter- vagy intraventricularis dyssynchronia kritériumok és az általam kifejlesztett EKG dyssynchronia kritériumok közötti korrelációról van-e saját vagy irodalmi adat.

A válaszom az, hogy erről se saját, se irodalmi adat nincs. Mi egyrészt azért nem néztük a korrelációt az echocardiographiás dyssynchronia kritériumokkal, mert egyelőre a csalódást keltő PROSPECT vizsgálat (20) óta szerepük nem bizonyított a CRT-re történő betegkiválasztásban, és az ajánlások nem is javasolják alkalmazásukat erre a célra (21, 22, MTA doktori értekezés Ref. 82). Azonban vannak olyan újabb echocardiographiás dyssynchronia kritériumok, amelyek a PROSPECT vizsgálatban nem szerepeltek, és amelyek használhatóságára vonatkozóan a CRT-re történő jobb betegkiválasztásban vannak kedvező eredmények. Ilyen újabb echocardiographiás dyssynchronia kritériumok az anteroseptalis és posterior bal kamra fal maximális radialis strain értékeiig eltelt idők különbsége, illetve bal

Tawara szár blockban (LBBB) a septalis flash, apicalis rocking jelenléte. Ezeknek a kritériumoknak a vizsgálata hasznos lehet, de még nincs egyértelmű bizonyíték, ajánlás az alkalmazásukra a CRT-re történő jobb betegkiválasztásban (21, 22). A folyamatban levő EuroCRT vizsgálat (23) remélhetőleg választ ad majd ezekre a kérdésekre, ebben vizsgálják a septalis flash, apicalis rocking, a maximális radialis strain-ig eltelt idő, a szív által végzett munka (negatív és pozitív munka), és a QRS kezdetétől a 16 bal kamrai segmentum maximális longitudinális strain-jeiig eltelt idők szórásával jellemzett mechanikus dispersio echocardiographiás dyssynchronia kritériumok és a szív MR vizsgálattal kimutatható myocardialis hegesedés alkalmasságát a CRT-re adott válasz előrejelzésében. Másrészt azért sem vizsgáltuk az új EKG dyssynchronia kritériumok echocardiographiás dyssynchronia kritériumokkal való korrelációját, mert az echocardiographiás dyssynchronia kritériumok csak a mechanikus dyssynchroniát képesek kimutatni, és arra is van adat, hogy a CRT csak olyan dyssynchronia megszüntetésében hatékony, amikor a mechanikus dyssynchronia hátterében elektromos dyssynchronia áll, amelynek kimutatására viszont éppen az EKG alkalmas. Elektromos dyssynchronia hiányában is kialakulhat mechanikus dyssynchronia, például gyulladás, myocardialis ischaemia, infarctus heg következtében, amely lokális, regionális contractilitas zavart (contractilitas csökkenést, kiesést) okozhat, ezek részben spontán vagy gyógyszeres terápiára reverzibilisek is lehetnek (pl. gyulladás, ischaemia), de ezekre a CRT nem hat (24). Ezért azt gondolom, hogy az EKG legalább olyan megbízhatóan vagy jobban kell, hogy jelezze a dyssynchroniát, mint a képalkotó vizsgálatok, ahogyan ezt a doktori értekezésben is jeleztem.

Az opponens kérdezi, hogy ha nem a Packer M. definícióján alapuló klinikai responder statust, hanem egyéb módon (reverz remodeling, 6-perces sétateszt, natriureticus peptid szint csökkenés) meghatározott responder statust nézzük, akkor az általam kidolgozott EKG dyssynchronia paraméterek esetleg még erősebb prediktív értékkel bírnak-e?

Az opponens jogosan veti fel, hogy objektív paraméterek, mint pl. a $\geq 15\%$ -os LVESV csökkenéssel járó reverz remodeling, vagy a $\geq 5\%$ -os LVEF emelkedés, vagy egyéb objektív paraméter által definiált CRT responder status előrejelzésére is alkalmasak-e az új EKG dyssynchronia kritériumok. Szerettük volna az LV reverz remodeling alapján meghatározott responder status előrejelzésére történő alkalmasságát is vizsgálni az új EKG dyssynchronia kritériumoknak, azonban vizsgálatunk (MTA doktori értekezés Ref. 143) retrospektív volt, és sajnos csak a betegeknek 10%-ában történt a CRT előtt és után is LVESV meghatározás, EF meghatározás a betegek 66%-ában állt rendelkezésre (ahogy erre a doktori értekezés

Megbeszélés részében is utaltam), de az EF értékeket különböző vizsgálók határozták meg, akik esetleg különböző módszereket is használtak az EF meghatározására, ezért ezeket az echocardiographiás paramétereket nem tudtuk felhasználni a CRT-re adott válasz megítélésére. A fenti okok miatt a retrospektív vizsgálatunkban csak az új EKG dyssynchronia kritériumok klinikai responder status előrejelzésére történő alkalmasságát tudtuk igazolni.

Azonban egészen frissen a bírálónak adott válaszaim megírása közben kaptam a hírt, hogy Dr. Kutiyfa Valentina vezetésével, aki retrospektív vizsgálatunkban is részt vett a VSZÉK-ban, és időközben már több éve a Rochesteri Egyetem Orvosi Központjának Kardiológiai Részlegén dolgozik, megvizsgálták az általam kidolgozott új EKG dyssynchronia kritériumok diagnosztikus értékét a Rochesteri Egyetemen végzett eddigi legnagyobb CRT vizsgálat, a MADIT-CRT vizsgálat (25) betegein, és kemény végpontokat is vizsgálva biztató, pozitív eredményeket kaptak. Pontosabban az eredményeket nem ismertethetem, mert a Heart Rhythm Society 2020-as Kongresszusára beadott abstractban szerepelnek, és a kongresszusi előadás előtt nem nyilatkozhatok róluk.

Az opponens kérdezi, hogy az általam kidolgozott 3D térbeli eredő secundaer ST vektor irányán túl a nagyságának is van-e jelentősége?

A vizsgálatunk szempontjából csak a 3D térbeli eredő secundaer ST vektor irányának van jelentősége, mert ettől 180°-ra van a legkésőbb aktiválódó bal kamrai terület, aminek közelítő meghatározására használtuk, de ennek ellenére az értékelő software-ünk a vektor nagyságát is meghatározta.

Még egyszer szeretném megköszönni Dr. Sepp Róbert Tanszékvezető Egyetemi Docens Úrnak a nagyon alapos, részletes bírálatát, és azt, hogy értekezésem nyilvános vitára bocsátását javasolta. Tisztelettel kérem válaszaim szíves elfogadását.

Budapest, 2019.12.30.

Dr. Vereckei András

egyetemi docens

SE III. sz. Belgyógyászati Klinika

Irodalomjegyzék

1. Leopold JA. Antioxidants and coronary artery disease: from pathophysiology to preventive therapy. *Coronary Artery Dis* 2015; 26: 176-183
2. Münzel T, Gori T, Bruno RM, Taddei T. Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease? *European Heart Journal* 2010; 31: 2741-2748
3. Siti HN, Kamisah Y, Kamisah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascular Pharmacology* 2015; 71: 40-56
4. Bolderman RW, Rob Hermans JJ, Rademakers LM, de Jong MMJ, Bruin P, Dias AA, van der Veen FH, Maessen JG. Epicardial application of an amiodarone-releasing hydrogel to suppress atrial tachyarrhythmias. *Int J Cardiol* 2011; 149: 341-346
5. Trindade F, Vitorino R, Leite-Moreira A, Falcao-Pires I. Pericardial fluid: an underrated molecular library of heart conditions and a potential vehicle for cardiac therapy. *Basic Research in Cardiology* 2019; 114: 10. doi: 10.1007/s00395-019-0716-3
6. Lin T, Ma YT, Muhu Y, Tang BP, Hou YM, Zhang YY. Value of aVR four steps algorithm on differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2011; 39: 69-72
7. Chen Q, Xu J, Gianni C, Trivedi C, Della Rocca DG, Bassiouny M, Canpolat U, Tapia AC, Burkhardt JD, Sanchez JE, Hranitzky P, Gallinghouse GJ, Al-Ahmad A, Horton R, Di Biase L, Mohanty S, Natale A. Simple electrocardiographic criteria for rapid identification of wide QRS complex tachycardia: The new limb lead algorithm. *Heart Rhythm* 2019 Sep 20. pii: S1547-5271(19)30854-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.09.021. [Epub ahead of print]
8. Durrer D. Electrical aspects of human cardiac activity: a clinical-physiological approach to excitation and stimulation. *Cardiovasc Res* 1968; 2: 1-18
9. Durrer D, van Dam RT, Freud GE, Janse MJ, Meijler FL, Arzbaecher BC. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation* 1970; 41: 899-912

10. Constant J. Initial activation and the septal vector. In: Learning Electrocardiography. A complete course. 3rd Edition, Little Brown and Company, Boston/Toronto 1987, pp. 113-118
11. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Molecular Toxicology* 2003; 17: 24-38
12. Serban RC, Scridon A. Data linking diabetes mellitus and atrial fibrillation. How strong is the evidence? From epidemiology and pathophysiology to therapeutic implications. *Can J Cardiol* 2018; 34: 1492-1502
13. Celic V, Tadic M, Suzic-Lazic J, Andric A, Majstorovic A, Ivanovic B, Stevanovic P, Iracek O, Scepanovic R. Two- and three dimensional speckle tracking analysis of the relation between myocardial deformation and functional capacity in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2014; 113: 832-9
14. Galderisi M, Esposito R, Schiano-Lomoriello V, Santoro A, Ippolito R, Schiattarella P, Strazzullo P, de Simone G. Correlates of global area strain in native hypertensive patients: a three-dimensional speckle tracking echocardiographic study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13: 730-8
15. Saltijeral A, Perez de Isla L, Veras K, Fernandez Mde J, Gorissen W, Rementeria J, Almeria C, Rodrigo JL, Fernandez-Golfin C, Marcos-Alberca P, Macaya C, Zamorano J. Myocardial strain characterization in different left ventricular adaptive responses to high blood pressure: a study based on 3D-wall motion tracking analysis. *Echocardiography* 2010; 27: 1238-46
16. Fang X, Pan C, Chen Y, Sun M, Zhang Z, Jiang L, Wang X, Shu X. Assessment of subclinical left ventricular changes in essential hypertensive patients with hyperuricaemia: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Clinical and Experimental Hypertension* 2017; 39: 93-99
17. Navarini S, Bellsham-Revell H, Chubb H, Gu H, Sinha MD, Simpson JM. Myocardial deformation measured by 3-dimensional speckle tracking in children and adolescents with

systemic arterial hypertension. *Hypertension* 2017; 70: 1142-1147

18. Palmon LC, Reichek N, Yeon SB, Clark NR, Brownson D, Hoffman E, Axel L. Intramural myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy with normal pump function. *Circulation* 1994; 89: 122-131
19. Rodrigues JC, Rohan S, Dastidar AG, Trickey A, Szantho G, Ratcliffe LE, Burchell AE, Hart EC, Bucciarelli-Ducci C, Hamilton MC, Nightingale AK, Paton JF, Manghat NE, MacIver DH. The relationship between left ventricular wall thickness, myocardial shortening and ejection fraction in hypertensive heart disease: insights from cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016; 18: 1119-1127
20. Bax JJ, Gorcsan J 3rd. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1933-1943
21. Daubert C, Behar N, Martins RP, Mabo P, Leclercq C. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *European Heart Journal* 2017; 38: 1463-1472
22. Poulidakis E, Aggeli C, Kappos K, Manolis AS, Sideris S, Gatzoulis K, Oikonomou E, Tousoulis D. Echocardiography for the management of patients with biventricular pacing: possible roles in cardiac resynchronization therapy implementation. *Hellenic J Cardiol* 2018; 59: 306-312
23. Donal E, Delgado V, Magne J, Bucciarelli-Ducci C, Leclercq C, Cosyns B, Sitges M, Edvardsen T, Sade E, Stankovic I, Agricola E, Galderisi M, Lancelotti P, Hernandez A, Plein S, Muraru D, Schwammenthal E, Hindricks G, Popescu BA, Habib G. Rationale and design of EuroCRT: an international observational study on multi-modality imaging and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J-Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 1120-1127
24. Gorcsan III J, Soogard P, Bax JJ, Singh JP, Abraham WT, Borer JS, Dickstein K, Gras D, Krum H, Brugada J, Robertson M, Ford I, Holzmeister J, Ruschitzka F. Association of persistent or worsened echocardiographic dyssynchrony with unfavourable clinical outcomes

in heart failure patients with narrow QRS width: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. European Heart Journal 2016; 37: 49-59

25. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac Resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med 2009; 361: 1329-38