

Opponensi vélemény Dr. Vereckei András „A ritmuszavarok és a szívelégtelenség pathogenezisével, diagnosztikájával és terápiájával kapcsolatos új eredményeink” című MTA doktori értekezéséről

Dr. Vereckei András a ritmuszavarok és a szívelégtelenség pathogenezisével, diagnosztikájával és terápiájával kapcsolatban végzett kutatómunkájának eredményeit foglalja össze MTA doktori értekezésében.

A disszertáció a jelölt évtizedes, neves kutatóhelyeken, közülük kiemelve Douglas P. Zipes professzor által vezetett intézetet, végzett kísérletes és klinikai kardiológiai témájú kutatómunkáját összegzi. A kutatás témáinak spektruma a kísérletes elektrofiziológiai alapkutatásoktól a mindennapi kardiológiai gyakorlatra hatással lévő klinikai kutatásokig terjed, rendkívül biztos és széleskörű elméleti tudásra alapozva, még az alapkutatási témafelvetéseknél is nagy jelentőségű klinikai problémakör megoldását célozva, rendkívüli szélességű metodikai armamentárium felvonultatásával. Mindez jól jellemzi a jelölt széleskörű érdeklődését, problémafelvetési és problémamegoldó képességét, a vonatkozó klinikai ismeretek részletekbe menő ismeretét. Az a tény, hogy a disszertáció alapjául szolgáló nívós közlemények közül az első 1992-ben, az utolsó 2018-ban került publikálásra, valamint, hogy a publikációs aktivitás teljesen folyamatos és lineáris, jól jelzi, hogy a jelölt folyamatos és mindig megújuló érdeklődéssel követi szakterületének legújabb kutatási irányait és keres megoldásokat a folyamatosan felmerülő új problémákra.

A szorosan vett disszertáció 19 közleményen alapul, melyekben a jelölt két közlemény kivételével első- vagy utolsó szerző. Az MTA Doktori Értekezés alapjául szolgáló közlemények impakt faktora 47,537 (összesített impakt faktor 72,38), az első és utolsó szerzős közlemények impakt faktora 60,808. Független hivatkozásainak száma 666 (összes hivatkozásainak száma 751), Hirsch indexe 12. Az MTA Doktori Értekezés alapjául szolgáló közlemények a kardiológia szakterületének legnívósabb lapjaiban lettek közlésre elfogadva, úm. J Cardiovasc Electrophysiol, Cardiovasc Drugs Ther, European Heart Journal, Heart Rhythm, Europace, Journal of Hypertension.

Formai bírálat

Az értekezés alaki és formai szempontból teljes mértékben megfelel az MTA Doktori Értekezésekkel szemben támasztott elvárásoknak. A disszertáció 224 számozott oldalból áll,

30 táblázatot és 53 számozott ábrát tartalmaz. A szövegtörzs a tudományos dolgozatokkal szemben támasztott követelményeknek megfelelően 'Bevezetés, előzmények', 'Célkitűzések', 'Betegek és Módszerek', 'Eredmények', 'Megbeszélés', 'Következtetések, új megállapítások', és 'Eredményeink jövőbeni hasznosíthatósága' fejezetekre tagozódik. Az 'Irodalomjegyzék' 271 referenciát tartalmaz, mely meggyőzően bizonyítja a jelölt kiemelkedő irodalmi tájékozottságát, a referenciák relevánsak, „up to date”-ek. A táblázatok alapos részletességgel támasztják alá a kutatási eredményeket, az ábrák rendkívül szemléletesek, jól példázzák a bemutatni kívánt eltérést ill. az adott témáknál sematikus ábrákkal szemléletesen illusztrálják a bemutatni kívánt koncepciót. A disszertáció szövege olvasmányos, könnyen érthető és követhető. Az értekezésben zavaró elütések, betűhibák elenyésző számban fordulnak elő, néhány, a magyaros/angolos írásmód „szokásos” feloldhatatlan, néhol zavaróan ható, jórészt egyéni preferenciát követő (de konzekvens) használatát is beleértve: pl. consecutív, sensitivitás.

A formai szempontok bírálataként pár, a disszertáció követhetőségét egyáltalán nem zavaró dolog említhető meg. Az disszertációban két 16. ábra szerepel (a 76. és 86. oldalakon), de egyértelműen kikövetkeztethető, hogy a 86. oldali ábra ténylegesen a 27. ábra, a szövegben is így történik hivatkozás rá. A szöveg és táblamagyarázatok betűtípusa, betűnagysága, kiemeltsége néhol nem egyforma, melyek egyes helyeken zavaróként hatnak. Értelemszerűen utóbbiak semmit nem vonnak le a disszertáció szakmai értékéből.

Általános bírálat

A disszertáció öt jól körülhatárolt témával kapcsolatos kutatási eredmények bemutatását tárgyalja, nevezetesen:

1. A szerző amiodaron toxicitással kapcsolatos korábbi vizsgálatainak folytatása;
2. A pitvarfibrillatio és kamrai tachycardia therápiájának új lehetőségei és a pitvarfibrillatio pathomechanismusának egyes kérdései;
3. A széles QRS tachycardiák differenciál diagnózisára kifejlesztett EKG kritériumok tesztelése;
4. A megtartott ejectiós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) pathogenesisével kapcsolatos vizsgálatok;

5. A reszinkronizációs terápiára történő jobb betegkiválasztást elősegítő új EKG módszerek vizsgálata.

Bár az egyes témák (pitvarfibrilláció és szívelégtelenség) és a kutatási metodika (alapkutatás és klinikai kutatás) távol állónak tűnhet egymástól, a disszertáció egészét minden területen áthatja a klinikai orientáltságú, közvetlen gyakorlati kérdésekre válaszolni kívánó problémafelvetés, ami biztosítja a koherenciát az egyes fejezetek között. Utóbbi különösen tetten érhető a „legalapabb” kutatásnak tekinthető vizsgálatainál, ahol mégis egyértelmű klinikai relevancia jelenik meg, mint. pl. az amiodaron és antioxidánsok együttes adásával kapcsolatos vizsgálatoknál, vagy az intraarteriális, intrapericardiális gyógyszeradagolással kapcsolatos kutatásainál, melyek klinikai jelentősége nem kérdéses. Mindezek alapján a disszertáció egészére, és az egyes különálló fejezetekre is igaz, hogy témaválasztásuk rendkívül aktuális, klinikailag releváns és fontos.

A 'Bevezetés' rész koncentrált, de olvasmányos, szakmailag precíz, mindent témát illetően vázolja a szakmai hátteret és annak fontosságát. A dolgozat kitűzött céljai jól megfogalmazottak, letisztultak, problémaorientáltak. Az alkalmazott módszerek korszerűek, magas színvonalúak. Itt egyrészt kiemelendő a multidiszciplináris szemlélet, a mind az alapkutatási, mind a klinikai vizsgálatok elvégzésében megnyilvánuló metodikai sokszínűség, másrészt a jelenlegi hyperspecializált, „machine science” irányban némileg eltolódott kardiológiai kutatások közé „visszahozott” tradicionális EKG elemzés és elektrokardiológiai alapú megközelítés. Az eredmények hitelesek és hihetők, kimerítően dokumentáltak, több oldalról alátámasztottak. A statisztikai számítások részletesek, magas színvonalúak. A diszkusszió részletesen tartalmazza a releváns szakirodalom legfontosabb eredményeit, a saját eredményeket mértéktatón helyezi el közöttük.

Részletes bírálat

Tekintettel a disszertáció rendkívül széles, kísérletes elektrofiziológiától a klinikai kutatásokig átívelő tematikájára és az alkalmazott módszertan zavarba ejtő sokszínűségére, a bíráló arra kényszerül, hogy részletekbe menő bírálatot csak saját szűkebb értelemben vett szakterületén foglalmazzon meg, egyebütt pedig megmaradjon az általános, koncepcionális értékelésnél és kérdésfeltevésnél.

1. A szerző amiodaron toxicitással kapcsolatos korábbi vizsgálatainak folytatása

A szerző kutatásainak ebben a részében igazolja, hogy a szabad gyök reakciók szerepet játszhatnak az amiodaron (AM) sejtes immunválaszt csökkentő hatásában, ezért az AM-nal együtt adott antioxidánsok (E-vitamin, silymarin) nemcsak az AM toxicitással, hanem az AM kedvezőtlen immunológiai hatásaival szemben is védő hatásúak lehetnek. Kimutatta, hogy az antioxidánsok AM-nal együtt adva nem csökkentették az AM antiarrhythmias hatását, ezért az antioxidánsok együttadása AM-nal biztonságos és előnyös is lehet az AM toxicitás csökkentése céljából. Igazolta továbbá, hogy az antioxidánsok AM toxicitással szembeni védőhatásában mind antioxidáns aktivitásuk, mind az AM szöveti felvételét gátló hatásuk szerepet játszhat.

Bár fenti, és rengeteg egyéb más kísérletes adat szerint meggyőző a az antioxidánsok terápiás alkalmazhatóságának felvetése, az antioxidánsok klinikai használhatóságára vonatkozó klinikai adatok legalábbis ellentmondásosak. Az leginkább ismert ilyen hatóanyag, az E-vitamin és más antioxidánsok kísérletes adatok szerint az LDL-cholesterin oxidáció gátlásával, a trombocita aggregáció modifikálásával, a thrombotikus aktivitás csökkentésével, a vaszkuláris reaktivitás megváltoztatásával kardioprotektív szerepet töltenek be. Mindazonáltal, randomizált, multicentrikus klinikai vizsgálatok nem támasztották alá az E-vitamin hatásosságát általánosságban a klinikumban, sem a primer, sem a szekunder prevenciót illetően. A jelentősebb E-vitamin és antioxidáns vizsgálatokat összegző meta-analízis szerint az E-vitamin (és egyéb antioxidánsok sem) nemcsak, hogy nem csökkentették az összhalálozást, de egy mérsékelt mortalitás növekedést okozó hatás is kimutatható volt (RR: 1.04, 95% CI 1.01-1.07; Bjelakovic G, et al. *JAMA* 2007; 297: 842-57.) A Physicians' Health Study II-ben az E-vitamin nem mutatkozott a placebónál hatásosabbnak az összes vizsgált paraméter (kardiovaszkuláris esemény, myocardialis infarktus előfordulása, stroke és kardiovaszkuláris mortalitás) vonatkozásában (Sesso HD, et al. *JAMA* 2008; 300:2123-2133.)

Kérdéseim:

- Általánosságban mi lehet az ebben a tekintetben meggyőző alapkutatási adatok és a látszólagos klinikai hatástalanság között érzékelhető ellentmondás oka az antioxidánsok alkalmazásával kapcsolatosan?
- Van-e klinikai adat konkrétan az amiodaron és antioxidánsok együttes alkalmazásával kapcsolatosan?

2. A pitvarfibrillatio és kamrai tachycardia terápiájának új lehetőségei és a pitvarfibrillatio pathomechanismusának egyes kérdései

Disszertációjának ebben a részében a jelölt adatokat szolgáltatott ahhoz, hogy a pitvarfibrilláció (Afib) és pitvari flutter kamrai frekvenciáját mégis az AV csomóban történő rejtett vezetés határozza meg. Cáfolta továbbá, hogy a procainamid vagy ibutilid intra-arteriális adagolása az intra-vénás adagolással összehasonlítva nagyobb hatást fejtene ki a jobb pitvari EP paraméterek, gyógyszer koncentrációk, Afib termináció tekintetében. A világon az elsők között vizsgálta intra-pericardialisan adott antiarrhythmias szer hatását, és kimutatta, hogy az IP adott ibutilid a kontrollhoz képest szignifikáns pitvari EP hatása (AfibCLm megnyúlás) ellenére sem volt hatékony a gyors pitvari pace-léssel indukált tartós Afib megszüntetésében. Igazolta továbbá, hogy a thoracalis SCS csökkenti a sinus frekvenciát és rontja az AV vezetést parasympathicus aktivitás fokozó hatása révén, amelyet a nervus vagusok mediálnak.

Kérdésem:

- Az intra-pericardiális gyógyszeradagolás szerző által leírt előnyei a magas pitvari és alacsony kamrai gyógyszerkoncentrációk elérésével nagyon meggyőzőnek tűnnek. Ezen a téren történt-e klinikai szempontból jelentős előrelépés az utóbbi időszakban?

3. A széles QRS tachycardiák differenciál diagnózisára kifejlesztett EKG kritériumok tesztelése

A disszertáció klinikailag talán legértékesebb része az új, széles QRS tachycardiák differenciál diagnózisa céljából kifejlesztett EKG paraméterek klinikai vizsgálata. Ahogy azt a szerző is kiemeli, fentiekben alapuló megfigyelései a napi klinikai gyakorlat részévé váltak, ajánlás szinten is, hiszen ezen munkája a szűkebb szakterület klinikai ajánlásaiban, mint pl. a '2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia' (Page RL et al, Circulation. 2016;133:e506-e574.) American College of Cardiology/American Heart Association ill. az 'European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias' (Katrtsis DG et al. EP Europace, 2017; 19: 465–511) EHRA ajánlásokban is megjelennek. Külön kiemelendő, hogy az általa tesztelt EKG paramétereket számos klinikai szcenárióban, szárblock, antiarrhythmias gyógyszerek előzetes szedése stb. esetén is vizsgálta, valamint „real world” szcenárióként különböző szakképesítésű és eltérő klinikai tapasztalattal rendelkező orvosok körében is tesztelte. Külön kiemelendőnek tartom, hogy az általa kifejlesztett algoritmus még „tévedés” esetén is a szupraventrikuláris tachycardiákat azonosította kamrai tachycardiaként, mely klinikai szempontból a kevésbé veszélyes tévedés.

Kérdéseim:

- A szerző által kifejlesztett két algoritmus az „első új algoritmus” és az „új aVR algoritmus” megjelölésekkel szerepel, melyek megnevezések nem különülnek el élesen egymástól, különösen többszöri, egymás melletti ismétlődésük esetén. Sikert-e azóta frappáns, találó elnevezést találni a két algoritmusra?
- A szerző az algoritmusokat 287 beteg 453 EKG felvételén, ill. 313 beteg 483 EKG felvételén tesztelte, mely szerint egy betegből több EKG felvétel is rendelkezésre állt. Előfordult-e az az eset, hogy ugyanazon betegből származó két EKG felvételen eltérő (SVT v. VT) diagnózis született az analízis során?
- Kardinális kérdés, hogy a mérések manuális, vagy automatizált/szemi-automatizált módon történtek-e? Ha manuálisan történtek, ez mennyiben befolyásolhatta az eredményeket, tekintve, hogy ms-os, mV-os eltérésekről és ezek származtatott paramétereiről van szó? Lehetséges-e, esetlegesen azóta megtörtént-e ezen paraméterek automatizált meghatározása? EKG értékelő algoritmusokba beépíthető-e ez az algoritmus?
- Bár a szerző megjegyzi, hogy a két vizsgáló között szignifikáns különbség nem volt az értékelés szempontjából, mégis érdekes lenne ismerni az interobszerver variabilitás mértékét, két 'expert' szintű vizsgáló között.

4. A megtartott ejectió frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) pathogenesisével kapcsolatos vizsgálatok

A szívelégtelenség kutatás legizgalmasabb területei közé tartoznak a megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenséggel kapcsolatos vizsgálatok. Mint a jelölt is részletesen tárgyalja az értekezés bevezetőjében, a HFpEF incidenciája egyre növekszik, már manapság is jelentős betegpopulációt érint, prognózisa hasonlóan rossz, mint a csökkent ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségé (HFrEF) és hatásos, evidencia alapú gyógyszeres terápia jelenleg nem érhető el fenti betegségrcsoport kezelésére. Fenti tényezők egyenként is meggyőzően illusztrálják a téma kiemelt fontosságát. A disszertáció ezen része egy rendkívül komplex probléma multidiszciplináris, biokémiai, klinikai és genetikai szempontú megközelítése. A tiszteletreméltóan ambíciózus célkitűzések és rendkívüli szélességű metodikai armamentárium felvonultatásának elismerése mellett a bírálónak az a benyomása, hogy egy fókuszáltabb, de nagyobb betegszámot felölelő vizsgálat mindhárom altémában még értékesebb eredményeket szolgáltatott volna. Tekintettel arra, hogy mind a vizsgált

hypertóniás szívbeteget csoport, mind a hypertóniás szívbetegségből HFpEF-be történő progresszió nagyon nagyszámú beteget érint az átlagpopulációban, a felvetett problematikákat minél nagyobb betegszámokon érdemes vizsgálni. Bár a bíráló klinikusként elismeri, hogy a feltehetően egy klinikai centrumból bevont esetszám különösképpen magyar viszonylatban, és különösképpen egy több éves utánkövetéssel járó vizsgálatot figyelembe véve egyáltalán nem kevés, de utóbbi tény fenti bírálat érvényességét alapvetően nem befolyásolja. Utóbbi különösképpen az egészséges kontrollcsoport alacsony esetszámára igaz, valamint az egyébként pozitív eredményt adó genetikai alvizsgálat eredményére is, hiszen jól ismert a szakirodalomból az a tény, hogy különösen a hasonló allél-asszociáció vizsgálatok esetén jelentős különbség van a kis- és nagy esetszámú vizsgálatok eredményei között, és a pozitív, az 'at risk' allél vagy haplotípus szignifikáns rizikóhányadossal való asszociációja az esetszám növelésével csökken vagy a szignifikancia eltűnik (ún. „tölcsér-effektus”). Itt érdemes azt is kiemelni, hogy a vizsgálat kezdetekor egy beteg sem volt szívelégtelen, és az utánkövetés alatt csak két betegnél alakult ki HFpEF. Ennek megfelelően a hypertenzív szívbetegség HFpEF-be való átmenettel kapcsolatos eltérések értelmezhetősége és általánosíthatósága erősen korlátozott.

Kérdéseim:

- 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?
- Mi volt az oka annak, hogy a diabetesben szenvedő beteg ki lettek zárva a vizsgálatból?
- 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?
- 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 Devereaux 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?

- 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?

- A molekuláris genetikai kutatásokban végbement jelentős technikai fejlődések következtében az egyes- vagy néhány gén SNP-it vizsgáló allél asszociációs vizsgálatok visszaszorulóban vannak. Ismeretek-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?

5. A reszinkronizációs terápiára történő jobb beteg kiválasztást elősegítő új EKG módszerek vizsgálata

A CRT reszponder státusz javítását célzó EKG dyssynchronia paraméterek vizsgálata szintén a disszertáció klinikailag nagy jelentőségű eredményeit felvonultató részei közé tartozik. A szerző új dyssynchronia paraméterek kidolgozásával, az intra- és interventricularis dyssynchronia kritériumoknak a tradicionális kritériumokhoz való illesztésével jobb eséllyel tudta prediktálni a reszponder státuszt. Ez utóbbi elsődlegesen a nem specifikus intraventrikuláris vezetési zavarral rendelkező (NICD) betegekben volt hangsúlyos. Kiemelendő, hogy utóbbi csoportban az új módszerrel nem-reszpondernek véleményezett betegcsoportban a pozitív prediktív érték 100%-os volt. További vizsgálataiban új EKG kritériumokat és ezek alapján olyan szoftware-t fejlesztett ki, melyből következtetni lehetett a legkésőbb aktiválódó bal kamrai területre. Kimutatta, hogy az NCID betegekben, azok frontális eredő szekunder ST vektor tartományuk alapján két csoportba osztottan is, a legkésőbb aktiválódó LV terület igen távol helyezkedik el az LBBB morfológiájú betegek legkésőbb aktiválódó LV régiójától, mely oka lehet ezen betegcsoport alacsonyabb responder arányának.

Kérdéseim:

- Az inter- vagy intraventrikuláris dyssynchronia meghatározására számtalan, különböző echocardiographiás modalitás által meghatározott (TDI, 3D echo, stb.) echocardiographiás paraméter alkalmazását javasolták. A szerző által kidolgozott EKG dyssynchronia paraméterek és előbbieik közötti korrelációról van-e esetleg saját, vagy irodalmi adat?
- A szerző is megemlíti, hogy vizsgálatukban a reszponder státuszt Packer klinikai definíciója alapján állapították meg. Van-e arra saját, vagy irodalmi adat, hogy a reszponder státuszt egyéb paraméterek alapján definiálva (echocardiographia alapján meghatározott reverz remodelling, 6-perces sétateszt, natriuretikus peptid-szint csökkenés, stb.) a szerző által kidolgozott EKG dyssynchronia paraméterek esetleg még erősebb prediktív értékkel bírnak?
- A szerző által kidolgozott módszernél a frontális eredő szekunder ST vektor IRÁNYÁN túl a vektor -szintén meghatározott- NAGYSÁGÁNAK van-e valami jelentősége?

A doktori értekezésben véleményem szerint az alábbi eredmények érdemesek kiemelésre és fogadhatók el önálló megállapításoknak:

1. Az amiodaron toxicitási vizsgálatokkal kapcsolatban:

1.1 A szabad gyök reakciók szerepet játszhatnak az amiodaron (AM) sejtes immunválaszt csökkentő hatásában, ezért az AM-nal együtt adott antioxidánsok nemcsak az AM toxicitással, hanem az AM kedvezőtlen immunológiai hatásaival szemben is védőhatásúak lehetnek;

1.2 Patkány reperfúziós arrhythmia modellen mind az AM, mind az antioxidáns kezelések együtt vagy önmagukban a reperfúziós arrhythmia időtartamának és előfordulásának szignifikáns csökkenését eredményezték. Az antioxidánsok AM-nal együtt adva nem csökkentették, sőt az E-vitamin esetleg még fokozta is az AM antiarrhythmias hatását;

1.3. Az antioxidáns silymarin AM-nal való együtt adása potenciálta az AM antiarrhythmias hatását, és meggátolta a tartós AF kialakulását;

1.4. Az antioxidáns silymarin és E-vitamin in vivo előkezelésként AM-nal együtt adva csökkentette patkányokban az AM által indukált plasma teljes foszfolipid koncentráció

emelkedést és az AM toxicitás pathogenezisében fontos tényezőnek tartott lysosomal phospholipidosist.

2. A pitvarfibrillatio és kamrai tachycardia therápiájának új lehetőségei és a pitvarfibrillatio pathomechanismusának egyes kérdéseivel kapcsolatban:

2.1. A pitvarfibrilláció (Afib) vagy pitvari flutter (AF) kamrai frekvenciáját nem egy, a pitvari ingerület által elektrotónusosan modulált az AV csomóban elhelyezkedő pacemaker kisülési frekvenciája határozza meg, hanem a klasszikus elmélet szerinti AV csomóban történő rejtett vezetés;

2.2. Nem igazolható, a procainamid vagy ibutilid intra-arteriális adagolása az intra-vénás adagolással összehasonlítva nagyobb hatást fejtene ki a jobb pitvari EP paraméterek, gyógyszer koncentrációk, Afib termináció tekintetében;

2.3. Az elsők között vizsgálva az intra-pericardialisan (IP) adott antiarrhythmias szer hatását a tartós Afib terminációjára a szerző kimutatta, hogy az IP adott ibutilid a kontrollhoz képest szignifikáns pitvari EP hatása (AfibCLM megnyúlás) ellenére sem volt hatékony a gyors pitvari paceléssel indukált tartós Afib megszüntetésében. A pericardialis folyadékban mért ibutilid koncentráció két nagyságrenddel nagyobb volt a vena femoralisban mért koncentrációnál, és a myocardiumban a legmagasabb koncentráció a bal pitvarban volt, ezt követően csökkenő sorrendben a jobb pitvarban, kamrai epicardiumban és endocardiumban;

2.4. A thoracalis gerincvelő stimulálás (SCS) csökkenti a sinus frekvenciát és rontja az AV vezetést parasympathicus aktivitás fokozó hatása révén, amelyet a nervus vagusok mediálnak.

3. A széles QRS tachycardiák differenciál diagnózisára kifejlesztett EKG kritériumok tesztelésével kapcsolatban:

3.1. A szerző széles QRS tachycardiák (WCT) differenciál diagnózisára kifejlesztett új, egyszerűsített algoritmusainak teszt pontossága megegyezett az összes eddig ismert tradicionális kritérium együttes alkalmazásával. Az „első új algoritmus” és az „új aVR algoritmus” teszt pontossága, a VT diagnózisra vonatkozó szenzitivitása és negatív prediktív értéke a mindkettőben alkalmazott két új kritériumnak köszönhetően szignifikánsan jobb volt, mint a Brugada algoritmus megfelelő értékei. Kiemelendő, hogy a két új algoritmus használata világszerte elterjedt, klinikai ajánlásokban használatát javasolják;

3.2. A szerző különböző tapasztalattal és szakképesítéssel rendelkező orvosok részvételével végzett való életet tükröző vizsgálatában az „új aVR algoritmus” teszt pontossága, szenzitivitása és negatív prediktív értéke jobb volt, specificitása, pozitív prediktív értéke kevésbé jó volt, mint a Pava kritérium megfelelő értékei. A két EKG módszer diagnosztikus értéke tapasztalatlan vizsgálók esetében azonosnak, tapasztalt vizsgálók esetében az új aVR algoritmus diagnosztikus értéke a Pava kritériuménál nagyobbak bizonyult.

4. A megtartott ejectiós frakciójú szívelégtelenség (HFpEF) pathogenesisével kapcsolatos vizsgálatokkal kapcsolatban:

4.1. A HFpEF prekursor állapotának tekinthető hypertóniás, megtartott ejectiós frakciójú betegeken az oxidatív stressz és a gyulladás pathogenetikai szerepet játszhat a hypertóniás betegekben a megtartott ejectiós frakció ellenére is kimutatható enyhe systolés bal kamra dysfunction kialakulásában és a diastolés dysfunction létrejöttében, valamint progressziójában;

4.2. A szerző bizonyította a bal kamra contractio matematikai modelljén alapuló MacIver-Townsend hypothesis helyességét hypertóniás, megtartott ejectiós frakciójú betegeken, amely szerint az enyhén csökkent longitudinális systolés bal kamra funkció ellenére megtartott ejectiós frakció nem a radialis és circumferenciális systolés bal kamra funkció kompenzatorikus növekedésének eredménye, hanem a bal kamra hypertrophia következtében megtartott abszolút radialis falvastagodásé;

4.3. A rutin echocardiographia során mérhető EF(S)/LVM/BMI a megtartott ejectiós frakciójú hypertóniás betegeken képes volt kimutatni az enyhe – mérsékelt fokú longitudinális systolés bal kamra funkció csökkenést ugyanolyan pontossággal, mint a bonyolultabb, myocardialis deformációs paraméterek (strain, strain rate);

4.4. A jelölt adatokat szolgáltatott ahhoz, hogy az oxidatív stressz kialakulásáért felelős egyes enzimeket kódoló gének polimorfizmusai szignifikánsan nagyobb arányban fordulnak elő a diasztolés diszfunkcióval rendelkező hypertóniás betegeken.

5. A reszinkronizációs terápiára történő jobb beteg kiválasztást elősegítő új EKG módszerek vizsgálatával kapcsolatban:

5.1. Az interventricularis és LV intraventricularis dyssynchronia becslésére kifejlesztett két új EKG kritériumom tradicionális kritériumokkal történő együttes alkalmazása javította a CRT-

re történő betegkiválasztást a csak tradicionális kritériumok alkalmazásához képest, főleg a CRT-re kerülő második legnagyobb betegcsoport, az nem-specifikus intraventrikuláris vezetési zavar (NICD) morfológiájú betegek esetében. Ezekben a betegekben az elektromos dyssynchronia hiánya (ED-) diagnózis 100%-os biztonsággal előrejelezte a klinikai non-responderséget;

5.2. A szerző EKG vektoranalízissel kimutatta, hogy a legkésőbb aktiválódó LV terület sok NICD morfológiájú betegben igen távol helyezkedik el az LBBB morfológiájú betegek legkésőbb aktiválódó LV régiójától.

Összefoglalás

A doktori értekezés számos új eredményt tartalmaz, melyek rangos nemzetközi folyóiratokban kerültek publikálásra. Mindezek alapján a mű hiteles adatokat tartalmaz, hozzájárul a tudomány és a gyakorlati orvoslás tovább fejlődéséhez. Ezért a nyilvános vita kitűzését javaslom és sikeres védelem esetén a doktori munka tudományos eredményeit messzemenőig elegendőnek tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez.

Szeged, 2019. október 14.

Dr. med. habil. Sepp Róbert
tanszékvezető egyetemi docens
Szegedi Tudományegyetem
II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ