

Opponensi vélemény Dr. Csanádi Zoltán MTA doktori értekezéséről, amelynek címe  
**„Szívelektrofiziológiai intervenciók magas prevalenciájú kardiális kórképekben”**

Dr. Csanádi Zoltán egyetemi docens a Debreceni Egyetem Kardiológiai Klinikáján az elektrofiziológiai laboratórium vezetője. Doktori értekezésében a pitvarfibrilláció, az implantálható cardioverter defibrillátor terápia, a szívelégtelenség eszközös kezelésével kapcsolatos vizsgálatait foglalja össze. A disszertációban összefoglalt eredményeket a szerző - angol nyelvű- nemzetközi folyóiratokban már publikálta. A doktori értekezés témakörében 13 angol nyelvű és 9 magyar nyelvű közlemény jelent meg. A PhD értekezés után megjelent közlemények impakt faktora 62,8.

A doktori értekezés érdemi része 107 oldal terjedelmű, a 151 irodalmi hivatkozást, 22 táblázatot, 42 ábrát tartalmaz. Téma választása fontos, a mindennapi kardiológiai gyakorlat azon részével foglalkozik ahol a szívelektrofiziológiai vizsgálatoknak, beavatkozásoknak jelentős szerepük van. Mind az ábrákat, mind a táblázatokat a szövegben helyezte el, ez megkönnyíti a disszertáció olvasását. Kiemelem az ábrák kitűnő minőségét, amelyek szemléltetően egészítik ki a szövegben leírtakat. A dolgozat fogalmazása világos, könnyen érthető. A rövidítések magyarázata illetve jelentése mind a rövidítések jegyzékében, mind a szövegben megtalálható. A dolgozat terjedelméhez képest viszonylag csekély számú gépelési hiba ill. helytelen szóhasználat fordul elő a szövegben.

Részletes bírálat:

A szerző a bevezetés első részében a katéterabláció lehetőségét tárgyalja pitvarfibrillációban. Ennek kapcsán azt írja a disszertáció 8. oldalán: „A ritmuskontroll mai napig leghatékonyabb gyógyszeres lehetősége az amiodaron például mellékhatásai miatt 1-2 évnél hosszabb távú alkalmazást a betegek többségében nem tesz lehetővé”. *Ismeretes, hogy az amidodaron kezelést a mellékhatás/hatástalanság miatt sokszor kényszerülünk abbahagyni, de hogy erre a betegek többségében sor kerülne nem általánosan elfogadott, célszerű lenne ha van ilyen adat, akkor a közleményre hivatkozni kellene.*

**IV.1.1. Kezdeti eredmények CB katéterrel végzett tüdővéna izolálással** fejezetben 55 beteg adatairól számol be. *A demográfiai adatokat ismertető 2. táblázatban a számok mellől hiányzanak jelölések pl. életkornál év, ejectiós frakciónál %, bal pitvari átmérőnél a mm. Az eredményesség megítélésének jelentőségét nagymértékben csökkenti, hogy az 55 beteg közül csak 34-nél (61%) állt rendelkezésre adat a 6 hónapos utánkövetés időpontjában*

**IV.1.2. Kezdeti eredmények multipoláris fázisos RF ablációval** *sajnálatos, hogy ebben a vizsgálatban sem sikerült az egyébként is kis számú beteg utánkövetését kielégítő mértékben megvalósítani (39 beteg közül 24-nél állt rendelkezésre adat 6 hónappal a beavatkozás után).*

**IV.1.3. A tanulási görbe hatása a beavatkozási paraméterekre és a hosszú távú eredményekre multipoláris, fázisos RF ablációk során**

A tanulási fázist a szerző 3 harmadra osztotta, minden harmadban 44 beteg szerepelt. Megállapítja, hogy a PV izoláció eléréséhez szükséges RF alkalmazások száma a gyakorlattal szignifikánsan csökkent, és az átvilágítási időkben szignifikáns csökkenés mutatkozott. A pitvari aritmiamentes túlélés AAD szedése nélkül 12 hónap elteltével 68%, 75% és 70,75% volt a 3 csoportban. *Nem derül ki azonban, hogy milyen arányú volt a három betegcsoportban az utánkövetési arány*

**IV.1.4. A CB és a fázisos RF ablációval végzett tüdővéna izolálás beavatkozási paraméterei, rövid és hosszú távú eredménye** című vizsgálatban 83 beteg adatairól számol be a szerző. A késői eredményekre vonatkozó adat 49 betegnél (59%) állt rendelkezésre. A 12 hónapos sikerarány PVAC és CB abláció esetén nagyon hasonló volt (56% ill 54%).

**IV.1.5. Hosszú távú hatékonyság CB, majd fázisos RF ablációval végzett tüdővéna izolálás után**

Ebben a vizsgálatban 87 gyógyszerrezisztens paroxizmális vagy perzisztens PF-ban szenvedő betegen végzett CB ablációt. Adós marad a szerző annak meghatározásával, hogy mit tekintett gyógyszer rezisztenciának. Az ismételt beavatkozás után 34-ből 27 (79%) beteg maradt aritmiamentes az ismételt beavatkozást követő átlagosan 21,3 (SD:12) hónap során.

**IV.2.1. CB és multipoláris fázisos RF ablációk során keletkező mikroembolizáció vizsgálata intracardiális echocardiográfiával és transcraniális Dopplerrel**

A szerző ebben a vizsgálatban 34 beteg 35 beavatkozásának adatait ismerteti. *Az olvasó számáragondot jelent, hogy ugynezen fejezetben a 13. táblázat 38 beteg adatait tartalmazza. Ugyancsak problémás, hogy a PVAC magas ACT alcsoportban a betegek közel fele K vitamin antagonistá kezelésben részesült ugyanakkor a CHADS2 score átlaga 0,8.* A szerző a mikroembolus jelet (MES=mikroembolus szignal) CRYO ballon esetén szignifikánsan kisebb számban észlelt. A mikroembolusok képződésének ütemét vizsgálva a beavatkozás különböző fázisai során azt találta, hogy CB ablációkor egyenletes ütemű volt a MES képződés az egyes ablációs szakaszokban, míg PVAC abláció során a MES-ok jelentős része az energiaközlések

során keletkezett. A mikroembolusok anyagát vizsgálva azt találta, hogy a mikroembolusok 80%-a gáz volt, és ez nem különbözött a három vizsgált csoportban. A ICE felvételen látott buborékképződés mértéke mindhárom ablációs csoportban szignifikáns korrelációt mutatott a TCD által regisztrált MES -kal.

#### **IV.2.2. Procedurális változások és a fázisos RF generátor szoftver módosítás cerebrális mikroembolizációra gyakorolt hatása; összehasonlítás CB és multipoláris irrigált RF ablációval**

Ebben a vizsgálatban 89 beteg adatait dolgozta fel, akiket 5 csoportba osztott. A legkisebb betegszámú betegcsoportba 7 beteg tartozott. A 15. táblázatban ezen betegcsoportok klinikai adatait szemlélteti, a pitvarfibrillációs típusának, az egyes társbetegségek arányát tünteti fel abszolút számban ill. százalékban. *A százalék elhagyása kívánatos lenne, mivel nyilvánvaló, hogy 7 betegnél százalékos megoszlást feltüntetni nem szerencsés.*

#### **IV.2.3. Multipoláris, fázisos RF ablációk biofizikai paramétereinek összefüggése az energiaközlések alatt detektált mikroembolizációval**

A jelölt 48 betegnél végzett vizsgálatot. Azt tapasztalta, hogy két elektróda szimultán aktivációja során mért MES-szám szignifikánsan több volt, mint amikor nem történt egyidejű áram leadás. Mind az alacsonyabb, 45-55 °C közötti tartományba eső átlaghőmérsékletek, mind pedig a 62°C feletti hőmérsékleti túllövés magas MES-számmal társult.

#### **IV.2.4. Az abláció alatti ritmus és az energiaközlési hely cerebrális mikroembolizációra gyakorolt hatása fázisos RF ablációk alatt**

A jelölt 48 betegnél 730 energiaközlés adatait dolgozta fel. Szignifikánsan magasabb volt a MES-szám a bal oldali PV-k ablációjakor, mint a jobb oldaliak esetén (bal oldali átlag MES-szám: 34,5 SD:48,8 vs. jobb oldali átlag MES-szám: 19,5 SD:33,6;  $p < 0,0001$ ). Ugyanakkor nem talált szignifikáns különbséget a felső és az alsó tüdővéna között ablációjakor jelentkező MES számok között. A MES-szám és a szívritmus közötti kapcsolat az energiaközlések alatt elért hőmérséklettől függött: amíg az 56 °C alatt maradt, nem volt különbség a PF-ban vagy SR-ban detektált MES- számban, azonban szignifikánsan kevesebb MES képződött SR-ban, mint PF-ban, hogy ha a hőmérséklet 56 °C fölé emelkedett.

### **IV.3. Aritmia profil monomorf KT miatt végzett ICD implantáció után**

A jelölt ebben a vizsgálatban 52 monomorf KT miatt ICD-vel kezelt beteg adatait dolgozta fel, akiknél különböző alapbetegség állt fenn (ischaemiás szívbetegség, nem ischaemiás DCM, ARVD). Negyvenegy betegnél jelentkezett összesen 1637 monomorf KT

eseményjelentkezett, de csak 833 esetben állt rendelkezésre az epizódhoz tartozó intracardiális elektrokardiogram. Vizsgálatunkban ez a 833 epizód került elemzésre. A vizsgált 833 KT esemény közül 780 esetben az ICD a ritmuszavart elsőként ATP leadásával próbálta megszüntetni, a többi 53 epizód során sokk terápiával, többnyire a rövid ciklushossz miatt. Az ATP az esetek 78,2 %-ában (610/780) sikeresen terminálta a KT-t. Az ATP-re reagáló KT epizódok átlagos ciklushossza hosszabb volt, mint azoké, amelyekben az ATP sikertelen volt. Azokban a betegekben, akiken többféle KT morfológia fordult elő az utánkötés során, az ATP hatékonysága a morfológiák számának növekedésével csökkent. A morfológiák előfordulását a szerző az alapbetegség szerint a 19. táblázatban adja meg. ARVD-ben egyféle morfológiájú mKT fordult elő, CAD betegségben 1,2 és >3 fajta, non ischaemiás CM 2 ill.>3. *Felmerül a kérdés, hogy a ATP hatékonysága a mKT terminálásában a KT morfológiájától vagy az alapbetegségtől függ-e ? Sajnos a 19. táblázatban ismételten előfordul az a gond, hogy igen kicsi számú betegnél százalékos megoszlást tüntet fel.* A szerző –a fenti eredmények alapján- a mKT miatt végzett ICD terápia végzéséhez több nagyon fontos, konkrét gyakorlati útmutatással szolgál. *Jó lett volna azonban jobban definiálni, a „szoros ellenőrzés” mibenlétét.*

#### **IV.4. A Seattle Heart Failure Model prediktív értéke reszinkronizáció után**

A vizsgálatba bevont 427 beteg 56,2%-a (240/427) részesült biventriculáris pacemaker és 43,8%-a (187/427) biventriculáris defibrillátor implantációban. A betegek 36%-a nem felelt meg a CRT kezelés klasszikus indikációjának. Az átlagos utánkötési idő 24 hónap volt, de nem derül ki a leírtakból, hogy milyen arányú volt az utánkötés. A kumulatív halálozás 16,9% volt. A szerző az találta, hogy a SHFM modell megfelelően prediktív volt ebben a betegcsoportban is; mind a biventricularis PM ill. a biventricularis defibrillátor kezelésben részesült betegeknél. *Kérdésem, hogy mi az oka annak, hogy ilyen magas arányban végeztek szívelégtelenségben eszközös kezelést, és az „off-label” arány megfelel-e a nagy elektrofiziológiai laboratóriumok gyakorlatának? Érdekes lett volna megvizsgálni, hogy a hagyományos indikációs csoportban és az „ off label” csoportban milyenek voltak a túlélési viszonyok. Ez annál is inkább érdekes lett volna, mivel az „off label” betegcsoportban a SHFM modell szignifikánsan jobban működött.*

A munka értékét, az új megállapításokat az alábbiakban foglalom össze:

1. Magyarországon elsőként értékelte a CB-nal végzett tüdővéna izolálás technikai és rövid távú eredményeit és ugyancsak elsőként számolt be a multipoláris fázisos RF energiával végzett tüdővéna izolálási technikáról.
2. Igazolta, hogy CB abláció után- aritmia rekurrencia miatt végzett- fázisos RF (redo) beavatkozás magas, 79%-os hosszú távú aritmiamentességet biztosít.
3. Transcraniális Doppler vizsgálattal kimutatta, hogy fázisos RF ablációs technika és a Genius RF generátor használata szignifikánsan több mikroembólus képződéssel jár, mint a CB abláció, valamint igazolta hogy az energia közlések alatti szívritmus szintén befolyásolja a mikroembólusok képződését.
4. Kimutatta, hogy mKT esetén végzett ICD terápia esetén a többféle morfológiájú KT előfordulása esetén az ATP-k hatékonysága alacsonyabb, gyakoribb a sokk terápiát igénylő ritmuszavar.
5. Megállapította, hogy a SHFM kellő pontossággal jelzi előre a mortalitást reszinkronizációs kezelésben részesülő betegek körében függetlenül az alkalmazott eszköztől ( biventrikuláris pacemaker vagy biventrikuláris ICD).

Összefoglalva a disszertáció az elektrofiziológia egyik hazai megalapítójának évtizedes tapasztalatait foglalja össze, munkájának értékét a neves külföldi folyóiratokban történt publikáció is bizonyítja. A munka mindenben megfelel az MTA doktori értekezésekkel szemben támasztott követelményeinek. **A fentiek alapján a munka nyilvános vitára bocsátását melegen javasolom, és támogatom a jelölt számára az MTA doktora fokozat odaítélését.**

Budapest,2015. 10. 21.

Prof. Dr.Jánosi András  
c. egyetemi tanár  
a MTA doktora