

Írásbeli válasz Prof. Dr. Méhes Gábor

MTA doktora, egyetemi tanár

Opponensi véleményére

dr. Törő Klára: „Paradigmaváltás a klímaváltozás és a mortalitás közötti összefüggések igazságügyi orvostani szempontból történő megítélésében” c. doktori értekezésről

Köszönöm Professzor Úr elismerő szavait, részletező bírálatát, kritikai észrevételeit és elgondolkodtató kérdéseit. Köszönöm, hogy a témaválasztást aktuálisnak, a vizsgálati módot egyedülállóan tartja. A bírálatában rögzíti, hogy fontosnak és érdekesnek ítéli az egyes változók földrajzi régióként, országoként történő összehasonlító elemzését, továbbá a környezeti-meteorológiai mortalitás elemzését, és a halálokok megállapítását korszerű lehetőségnek véleményezi.

Köszönöm Professzor Úr megjegyzését, hogy a dolgozat felépítése áttekinthető és könnyen követhető, azzal a megjegyzéssel, hogy az alfejezetek téziszűzetben jól bevált számozását nem követi, valamint a dolgozat felépítésében a klasszikus szerkesztéstől eltér, és az egyes fejezetek a megjelent publikációknak megfelelően kerültek kialakításra. Ennek oka az volt, hogy a dolgozat formáját Professzor Úr által is említett heterogén tartalomhoz igyekeztem hangolni, és megvalósítani a tartalom és forma egységét, még azon az áron is, hogy a megszokott klasszikus szerkesztési módszertantól eltértem. Meglátásom szerint a megjelent dolgozatoknak a fejezetek elején történő bemutatása nem zavaró, a könnyebb áttekintést célozza a szerteágazó témájú fejezetek közötti eligazodásban, logikus formarendszer tervezésében a tartalmi szintézissel, a szakmai felvezetéssel, eredmények ismertetésével és megbeszéléssel.

Tekintettel arra, hogy a dolgozat 2016. évben került beadásra, a későbbi időszakokról irodalmi hivatkozással nem rendelkezhetsz, azonban kétségtelen tény, hogy a dolgozat beadását követően a környezet-meteorológiai tényezők humán életfolyamatokra és kórfolyamatokra gyakorolt

hatásainak kutatása jelentős fejlődést mutatott. A környezeti tényezők kutatásának legrangosabb elismerése volt, hogy a 2017. évi *Fiziológiai és orvostudományi Nobel-díjat* Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash és Michael W. Young amerikai kutatók kapták, akik a cirkadian ritmus megtartásáért felelős period gént izolálták és karakterizálták, továbbá igazolták, hogy az alvás-ébrenlét ritmus emberben is genetikailag meghatározott és szabályozott, és genetikai szabályozása az evolúció során konzerválódhatott. Mivel a cirkadian ritmus összefügg a szezonalitással, a nappalok és éjszakák hosszával, a Föld forgástengelyével, a Föld pályájával, az elismerés tükrözi annak kiemelt jelentőségét, hogy a környezeti hatások emberi életre, egészségre gyakorolt hatásai jelentősek.

Professzor Úr az ábrák anyagát bőségesnek és szemléletesnek tartja, azonban formájukat változatosnak ítéli azzal, hogy több pontatlanságot észlelt a diagrammok, táblázatok és hivatkozások megjelenítésében, melyeket részletesen felsorol. Sajnálatos módon a pontatlanságok azért maradhattak a dolgozatban, mert a dolgozat beadását megelőzően a beadási határidő rapid sebességgel akutan megrövidítésre került, és nem volt lehetőség a végső javításokra. Ennek oka tehát technikai jellegű, és időhiány miatt a dolgozat beköttetése, majd az identikus on-line verzió leadása a hibák és hiányosságok együttesével került beküldésre. Természetesen ez nem lehet meglepetés a pontatlanságokra, melyekért utólagosan is a bírálók és valamennyi olvasó szíves elnézését kérem.

Hálás köszönetemet szeretném kifejezni azért, hogy Professzor Úr a dolgozatot összességében újszerűnek tartja, megállapításait fontosnak, ez irányban a kutatásokat szociális és népegészségügyi szempontból is növekvő jelentőségűnek gondolja, az eredményeket hitelesnek ítéli, valamint kiemeli, hogy a levont következtetéseket logikusnak tartja azzal, hogy számos új gondolat került megfogalmazásra.

Válaszok a feltett kérdésekre:

- 1. A 16. oldalon a beteg egyénre ható hőterhelés részletezésénél fontosnak tűnő, újszerű fogalom kerül említésre, nevezetesen a nagyvárosi hősziget. A városokra jellemző melegebb és levegőtlenebb klíma ezek szerint egyfajta hőstresszt is jelent, ami esetlegesen a halálozásban is megnyilvánul. Miután a későbbiekben ez a jelenség nem kerül ismét elő, kérdezem, hogy létezik-e klíma alapú városi és vidéki*

mortalitás, és hogyan jelentkezhethet ez az effektus az országon belüli, ill. a munkában szereplő nemzetközi összehasonlító vizsgálatokban?

ad 1. A klímaváltozás hatásait a városokban a hősziget jelensége súlyosbítja, melynek egészségkárosító hatásai lehetnek. A hősziget (*Urban Heat Island, UHI*) a nagyvárosokban bekövetkező mikroklimatikus jelenség. Lényege, hogy beépített városi területen a hőmérséklet szignifikánsan magasabb, mint a várost környező külvárosi és vidéki területeken. A hősziget jelenség intenzitása a városi területek méretével és népességével arányosan nő. Következésképpen a városi területeken élők egyre növekvő száma miatt az eljövendő években egyre súlyosabbá válik a helyzet. A városi hőszigetekről egyebekben az OMSz honlapján http://www.met.hu/omsz/palyazatok_projektek/uhi/ lehet bővebben tájékozódni. A témával behatóan hazánkban prof. dr. Unger János MTA doktori disszertációja foglalkozik (*Unger J: A városi hősziget-jelenség néhány aspektusa, MTA doktori értekezés, 2011*), aki 1996-2009. közötti időszak városklíma kutatásait foglalta össze.

Európában jelenleg már 75%-os a városi népesség aránya. A nagyvárosokban a koncentrált és fokozódó emberi tevékenység hatására megbomlik a természetes környezet egyensúlya, mely az éghajlat módosulásához vezet. A hőhullámok gyakran eredményeznek szélsőséges időszakokat a városokban, ami a légszennyezés megnövekedéséhez vezet. A magas környezeti hőmérséklet növeli a földközeli ózon (ami a szmog egyik összetevője), a szálló por és egyéb légszennyező anyagok koncentrációját.

A hőszigetek emberi egészségre gyakorolt hatásai között az általános komfortérzet romlása, a légzési nehézségek, a kimerültség, a hóguta szerepelnek. A városi hőszigetek kialakulásához kapcsolódó esetleges mortalitás változásával, a városok és ritkábban lakott területek elemzésével az elmúlt években pl. az alábbi nemzetközi kutatások foglalkoznak:

A/ Kína 89 tartományában végzett kutatás során a városi és a ritkábban lakott területek mortalitását hasonlították össze a hőmérséklet alakulásával, és azt találták, hogy a ritkábban lakott területeken a mortalitás kedvezőtlenebb volt a hideg és meleg időszakokban egyaránt, ami felvetette a hatások komplex értékelésének szükségességét, és egyéb faktorok fontosságát, mint pl. a kórházi kezelés elérhetőségének javítását (*Kejia Hu et al: Evidence for Urban-Rural Disparity in Temperature-Mortality Relationships in Zhejiang Province, China Environ Health Perspect 2019 Mar;127(3):37001.*).

B/ Haeviside et al a városi hőszigetek hatásait hasonlították össze 2003. augusztusban bekövetkezett Európa országaiban tapasztalt nyári hőhullám időszakában West Midlands területén a városi és ritkábban lakott területeken, és azt találták, hogy a hőmérséklet 1 °C emelkedése a mortalitást 20 %-kal növelte (*Heaviside C. et al. Attribution of mortality to the urban heat island during heatwaves in the West Midlands, UK Environ Health 2016 Mar 8;15 Suppl 1(Suppl 1):27.*).

C/ A kardiovaszkuláris és légzőszervi megbetegedések következtében létrejött halálozási adatokat értékelték Cyprus (Nicosia) területén a 2007-2014. időszakban hőhullám és nem hőhullám időszakokban összehasonlítva (*Pyrgou A, Santamouris M. Increasing Probability of Heat-Related Mortality in a Mediterranean City Due to Urban Warming Int J Environ Res Public Health 2018 Jul 25;15(8):1571.*), és azt tapasztalták, hogy hőhullám idején a 65 év feletti lakosság körében a halálozás megemelkedett férfiak között, és különösen a nők körében.

D/ Amerikai tanulmány szerint a hőhullám okozta halálozás a 21. században duplájára emelkedett, és becslések szerint 2050-re a hőség okozta mortalitás 40-99%-kal emelkedik majd (*Jason B et al: Avoided heat-related mortality through climate adaptation strategies in three US cities PLoS One . 2014 Jun 25;9(6):e100852.*). Továbbá, az amerikai járványügyi központ, a *The Centers for Disease Control and Prevention* becslései szerint 1979-2003 között a városokban rendkívüli hőhatásnak kitett lakosság körében 8000 idő előtti haláleset következett be az Egyesült Államok területén.

E/ A hazai szakirodalom szerint magyarországi részvétellel történtek vizsgálatok, melyek közül kiemelendő Bartholy Judit és Páldy Anna professzor asszonyok munkássága (*Bartholy J., Bozó L. and Haszpra L. (szerk.), 2011: Klímaváltozás - 2011: Klímaszenáriók a Kárpát-medence térségére, Budapest: Magyar Tudományos Akadémia, 281 p. (ISBN:978-963-284-232-5.; Analitis A, De' Donato F, Scortichini M, Lanki T, Basagana X, Ballester F, Astrom C, Paldy A, et al. Synergistic Effects of Ambient Temperature and Air Pollution on Health in Europe: Results from the PHASE Project Int J Environ Res Public Health. 2018 Aug 28;15(9):1856.*). Szinte már tudománytörténeti érdekességnek tekinthető, hogy a hazai igazságügyi orvostan évtizedekkel ezelőtt felfigyelt a különböző évszakokban bekövetkező hirtelen halál esetszám változásaira. Intézetünkben 1956-ban készült egy dolgozat, mely a környezeti tényezők hirtelen halál bekövetkeztére gyakorolt hatásával foglalkozott (*Takácsy L. Medical-meteorological aspects of sudden death of cardiac origin. Népegészségügy. 1956 Sep;37(9):240-4.*)

Jelen dolgozat alapját képező publikációk nem vizsgálták a hazai vagy a nemzetközi vonatkozású különbségeket a klíma alapú vidéki és városi összehasonlításban. A mortalitási adatokat minden egyes esetben a halálozás napjára vonatkozó időjárási paraméterekhez viszonyítottuk, és nem csupán a szezonális megoszlást vizsgáltuk. Ennek kapcsán a rendelkezésre álló adatok, halálesetek elemzése során azt találtuk, hogy a hideg vagy hűvösebb időjárás tekinthető nagyobb rizikó faktornak a 65 évnél idősebb korosztály hirtelen bekövetkező halálozási arányában.

2. A hirtelen kardiovaszkuláris mortalitás nemzetközi elemzésénél budapesti, tallini és vilniusi adatokat hasonlít össze a szerző. A régiók kiválasztása több szempontból is szerencsés, mivel a résztvevő városok hasonló gazdasági és szociális helyzetből indulnak, így a klimatikus viszonyok vizsgálata viszonylag függetlenebb módon lehetséges. Vilnius és Tallin közötti az éghajlati különbségek ugyanakkor nem annyira nyilvánvalóak, a távolság légvonalban összesen mintegy 500 km. Mivel magyarázható mégis a másik két városhoz hasonlítva kiugróan magas krónikus iszkémiás szívbetegséghez köthető halálozás Vilniusban.

ad 2. Ebben a vizsgálatban hirtelen, illetve váratlan szív- és érrendszeri eredetű haláleseteket elemeztünk, melyek három, eltérő klimatológiai tényezőkkel rendelkező főváros Igazságügyi Orvostani Intézetében kerültek vizsgálatra 2005 és 2009 közötti periódusban. A szív és más szövetminták hisztológiai vizsgálata a Vilniusból és Tallinból származó minden esetben megtörtént, a budapesti minták közül csak azokban, ahol a pontos diagnózis felállítása más módon nem volt lehetséges. A három Intézet anyagában Budapesten 36,5% (4765 eset), Vilniusban 18,3% (2716 eset), Tallinban pedig 19,2% (1001 eset) volt a szív és érrendszeri eredetű halálozás. Vizsgálataink során azt találtuk, hogy mindhárom vizsgált országban, ill. fővárosban magas volt a krónikus iszkémiás szívbetegség miatt elhaltak száma, azonban ennek aránya különböző volt. Budapesten 40,23%, Vilniusban 77,10%, Tallinban 37,36%. Figyelembe véve, hogy a halálesetek a férfiak körében magasabb volt, mint a nőknél, a kiugróan magas érték mögött a Vilniusban meghalt férfiak rosszabb egészségi státusza állhat, melynek hátterében legnagyobb arányban a koszorúverőér elkeményedés és általános verőérelkeményedés volt azonosítható. Az UNESCO adatai szerint Vilnius lakosságának összetétele a Balti országok körében is igen változatosnak tekinthető, számos etnikum lakja, ami a vizagálatok komplexitását növeli. Önmagában az a tény, hogy Igazságügyi Orvostani

Intézetekben került sor a halálesetek boncolására, különösképpen hangsúlyozhatja a férfiak rosszabb vagy akár kezeletlen megbetegedéseinek nagyobb arányát Vilniusban.

3. *Új és érdekes megállapítás, miszerint a tüdőembóliás halálozás a hidegebb, téli hónapok statisztikailag is hajlamosítanak, amire objektív magyarázatot is kínál a szerző (protrombotikus mechanizmusok aktivációja, csökkent fizikai tevékenység). Meglepő ugyanakkor, hogy a meleg időszakokban logikusan várható kiszáradás, hypovolémia, ill. a kánikulában szintén tapasztalható testmozgás deficit ezt a hatást nem ellensúlyozza. Vajon vannak-e adatok az extrém meleg időjárás kapcsán jelentkező trombotikus szövődményekkel, tromboembóliával kapcsolatban?*

ad 3. A hazai és nemzetközi szakirodalom is alátámasztja, hogy a halálos kimenetelű tüdőembólia bekövetkezte a hűvösebb időben nagyobb számban fordul elő, ugyanakkor az évszakai vizsgálatok, és a nem halálos kimenetelű megbetegedések ezzel ellentétes eredményt is mutathatnak. Kifejezetten hőhullám, extrém hőség valamint tüdőembólia kapcsolatával foglalkozó, elmúlt évekből származó tanulmányokat nem találtam ugyan az általam áttekintett irodalmak között, ugyanakkor a hőmérséklet emelkedésével találtak kapcsolatot, különösen a klinikai tanulmányok során.

Az általunk vizsgált halálos kimenetelű eseteket elkülönítettük oly módon, hogy a tüdőembólia valamely természetes okú kórfolyamat miatt következett-e be, vagy pedig valamely sérülés, baleset vagy műtéti beavatkozás szövődményeként. Hirtelen halál esetében a tüdőembólia többségében a hűvösebb meteorológiai paraméterek mellett jött létre.

Ezt a hipotézist támasztja alá egy 2018-ban megjelent tanulmány, melyben a 234 tüdőembólia miatti halálesetek száma egyértelműen magasabb volt a hidegebb őszi és téli hónapokban, ugyanakkor a kórházba került betegek, akiket tüdőembóliával diagnosztizáltak a kórházban, a nyári időszakban kevesebben voltak ugyan, azonban nagyobb arányban haltak meg, mint a téli hónapokban (Perincek G, Hatipoğlu ON, Tabakoğlu E, Avcı S. *Relation of the frequency and mortality of pulmonary thromboembolism with meteorological parameters. Acta Biomed. 2018 Oct 8;89(3):370-377*). A tanulmány alapján is véleményezhetjük, hogy a halálesetek bekövetkeztében a különböző rizikó faktorokat kellő körültekintéssel kell értékelni.

Mindenképpen szükséges az egyes esetek önálló elemzése, nemcsak az évszakok vagy hónapok rögzítése, hanem a tüdőembólia kialakulása előtti időjárási paraméterek összegyűjtése és értékelése is.

A fentiekkel szemben Nimako et al. úgy találták, hogy szezonális különbség mutatható ki a tüdőembólia incidenciájában, mivel az esetek száma a tavaszi hónapokban volt a legmagasabb. Vizsgálatuk alapján azt a következtetést vonták le, hogy a tüdőembólia kialakulása melegebb évszakokban és alacsony légköri nyomás esetén magasabb (*Kofi Nimako, Jan Poloniecki, Adrian Draper, Tony Rahman. Seasonal variability and meteorological factors: retrospective study of the incidence of pulmonary embolism from a large United kingdom teaching hospital Respir Care 2012 Aug;57(8):1267-72.*).

Staškiewicz et al. csupán az alacsony légnyomás és bekövetkező tüdőembóliai között észlelt összefüggést, és azonosított szignifikánsan értékelhető statisztikai valószínűséget a hőmérséklet változásával (*Staškiewicz G et al. Meteorological parameters and severity of acute pulmonary embolism episodes Ann Agric Environ Med . 2011;18(1):127-30.*).

4. A hirtelen szívhalál és a kapcsolódó genetikai polimorfizmusok elemzése a munka egyik igen spekulatív részét. A kiválasztott szekvenciák vizsgálata ugyan tájékoztató jellegű, az SCN5A variáns genotípus esetében szignifikáns összefüggést sikerült kimutatni. A vizsgált polimorfizmusok ugyanakkor egy kivétellel nem kódoló (intronikus) génszakaszok, melyek jeletősége, kevésbé világos, mint a kódoló génmutációké. Az SCN5A gén eltéréseinek körében mára jól ismert a fehérje súlyos ingervezetési zavart okozó funkcióvesztő és funkcióvesztő mutációja is. A doktori műben bemutatott vizsgálatok óta eltelt időben jelentős számú, a kardiovaszkuláris működést és mortalitást befolyásoló kódoló génmutáció került felismerésre, ide értve a többi membráncsatorna betegséget (ún. channelopathiák) is. Ezek mennyiben változtatták meg a hirtelen szívhalál diagnosztikáját és mik a legújabb nemzetközi és hazai lehetőségek a fatális kimenetelű génhibák megismerésére?

ad 4. Munkánk során, korábbi tudományos kutatási eredmények alapján öt, hirtelen szívhalállal összefüggésbe hozott kandidáns gén egy-egy reprezentatív egy pontos nukleotid polimorfizmusa lett kiválasztva genotipizálásra, melyet kvantitatív PCR-rel, allél-specifikus

TaqMan próbák felhasználásával végeztünk. Bár genotipizálásra még számos másik alkalmas variánst kiválaszthattunk volna, igyekeztünk a hirtelen szívhalálhoz vezető többféle patomechanizmus, mint amilyenek a ritmuszavarok (SCN5A), a sejten belüli kalcium jelátvitel zavarai (RyR2 és NOS1AP), a kóros remodelling (TGFB2) és a kóros szimpatikus aktiváció (ADRB2) egy-egy különösen jelentős génjét kiválasztani. Azt szeretnénk volna kimutatni, hogy a variáns egy heterogén kardiovaszkuláris betegcsoportban is összefüggést mutat a halálozással. A kiválasztás másik oka az volt, hogy vizsgálatainkat több lépcsős kivitelezésben terveztük, melynek első lépcsőfoka a hazai igazságügyi orvostani esetek körében a genetikai háttér vizsgálata volt, majd második lépcsőben, ezen eredményekre építve további vizsgálatokat végzünk, melyek célja összefüggést találni nemcsak a patomorfológiai elváltozások alapján meghatározott kardiovaszkuláris halálesetek és azok genetikai háttere között, hanem a genetikai sajátosságok és a környezet-meteorológiai tényezők között is, mely szerint a hirtelen halál bekövetkezte bizonyos meteorológiai paraméterek fennállása esetén genetikailag meghatározott lehet.

A hirtelen szívhalál olyan haláleset, mely látszólag egészséges állapotban, rövid időn belül és kimutatható külső ok nélkül következik be. Az esetek egy részében patomorfológiai elváltozás nem mutatható ki, ugyanakkor számos eset háttérében genetikai ok áll, különösen valamely congenitális channelopathia vagy cardiomyopathia. A halálos kimenetelű aritmiák a SCN5A génnel hozhatók összefüggésbe. A SIDS és fiatalkori hirtelen halál összefüggésben állhat a S1103Y-SCN5A polimorfizmussal. A cardiális channelopathiák magukban foglalják a long-QT szindrómát (LQTS), rövid-QT szindrómát (SQTS), Brugada szindrómát (BrS), a catecholaminerg polymorph ventricular tachycardiát (CPVT) (*Fellmann et al. European recommendations integrating genetic testing into multidisciplinary management of sudden cardiac death. Eur J Human Gen. 2019: 27.1763-1773.; Magi et al. Sudden cardiac death, focus on the genetics of channelopathies and cardiomyopathies. J Biomed Sci. 2017:24. 56.*).

Habár a cardiomyopathiák strukturális abnormalitásnak tekinthetők, melyek aritmiához vezetnek, széles körben elfogadott, hogy genetikai háttérrel rendelkeznek. A leggyakrabban halálos szövődménnyel társuló cardiomyopathiák gyermek és felnőtt korban egyaránt a dilatatív cardiomyopathia (DMC), a restriktív cardiomyopathia (RCM), arrhythmogen jobb kamra cardiomyopathia (ARVC) és a bal kamra non-compaction (LVNC). Kutatások történnek a caveolin család (caveolin-1, caveolin-2, caveolin-3) mutációk szerepének bizonyítására, a CAV-3 mutációk hatással lehetnek a LQTS, SIDS, HCM kialakulására is.

A LQTS szindrómával összefüggésben álló pathogén gének a következők: KCNQ1, KCNH2, SCN5A, ANK2, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, CACNA1C, CAV3, SCN4B, AKAP9, SNTA1, KCNJ5, CALM1, CALM2, CALM3, TRDN. A SQTs szindrómával összefüggésbe hozható gének: KCNH2, KCNQ1, KCNJ2, CACNA1C, CACNB2, CACNA2D1. A CPVT kórképével összefüggésben álló gének: RyR2, CASQ2, 7p22-p14, CALM, TRDN. Az ARVC-vel összefüggésben álló gének: TGF- β 3, RYR2, TTN, TMEM43, DES, DSP, PKP2, DSG2, DSC2, JUP, PLN, LMNA, SCN5A, CTNNA3.

Igazságügyi orvosszakértőként csak hangsúlyozni lehet, hogy minden hirtelen halál esetében a pontos haláloki diagnózis meghatározásához elengedhetetlen a post mortem vizsgálódás, mely magában foglalja a boncolás elvégzését, a kórszövettani vizsgálatot, a toxikológiai vizsgálatot, a véralkohol meghatározást, adott esetben mikrobiológiai vizsgálatot, majd a post mortem genetikai vizsgálat elvégzését is. A post mortem diagnosztikai módszereket a post mortem képalkotó vizsgálatok gazdagíthatják, melyek hazánkban egyelőre csak korlátozottan megvalósíthatók. A hirtelen szívhalál megelőzésének leghatékonyabb módszere lehet a részletes és alapos post mortem vizsgálódás, a diagnózis pontos felállítása, mely a hatékony prevenció stratégia kidolgozását lehetővé teszi.

5. *A jelölt maga is sokat foglalkozott a bölcsőhalál körülményeivel és okaival. A fenti kérdést tovább gondolva, mi a jelentősége a genetikai vizsgálatoknak a csecsemőkori hirtelen halál kivizsgálásában, felderítésében?*

ad 5. A SIDS esetében a hirtelen halál oly módon következik be, hogy a részletes post mortem vizsgálatok sem képesek feltárni azokat a patomorfológiai elváltozásokat, melyek a halál bekövetkeztét megmagyaráznák. Éppen ezért csecsemőkori hirtelen halál esetében a vizsgáló orvos nagy kihívás előtt áll a halál okának megállapításakor. Minden esetben elsődleges, hogy kizárjuk az esetleges erőszakos halál lehetőségét, legyen az valamely mechanikus vagy nem mechanikus sérülés vagy egyéb ok, mint pl. mérgezés. A vizsgálódásokat ki kell tehát terjeszteni a szövettani vizsgálatra, toxikológiai és mikrobiológiai vizsgálatokra is. A SIDS hátteréhez tartozhatnak a channelopathiák, cardiomyopathiák és a metabolikus betegségek. Jelen ismereteink szerint a SIDS esetek 20-35 %-ában valamely genetikai ok áll, ezért a genetikai vizsgálatok elvégzése (*massive parallel sequencing, whole-exome sequencing*) elengedhetetlen.

Neubauer et al. tanulmánya szerint SIDS vonatkozásában a leggyakrabban a következő génvizsgálatok elvégzése javasolt: CPT2, PKP2, COL5A1, DOLK, DSP, TRPM4, MRPL3, TSFM, AKAP9, MYLK, AGL, SCN18, TRPM7, ACTN2, SCN10A, DCHS1, NOTCH1, GJA5, SYNE1, MYH11, CASQ2, TRPM4, FHL2, SCN5A, TPN1, RYR2, ANK2 (*Neubauer et al: Post mortem whole-exome analysis in large sudden infant death syndrome cohort with a focus on cardiovascular and metabolic disease. Eur J Human Gen. 2017: 25.404-409.*).

Tekintettel arra, hogy jelen tudásunk szerint a SIDS multifaktoriális kórkép, melyben különböző genetikai és környezeti tényezők játszhatnak szerepet, a SIDS heterogén és különböző pathogenetikai mechanizmusok alapján alakul ki, a genetikai vizsgálatok elvégzésének kiemelt fontossága van. Különös jelentőséget ad a vizsgálatoknak, hogy általában fiatal családokat érint, ahol esetlegesen a következő újszülött esetében fokozott figyelemmel lehet kísérni az újszülött. ill csecsemő sorsát.

6. A szerző a halálozás környezeti-meteorológiai faktorait szemléletesen csoportosítja földrajzi elrendezésben. A környezeti balesetek között a kihülés után a természetes vízben történt vízbe fulladás előfordulásának földrajzi (tavak, tengerek nagysága, halászat, vízi közlekedés) ill. éghajlati (átlagos vízhőmérséklet, turizmus, szabadidős tevékenység, stb.) besorolása?

ad 6. A környezeti baleseti halál olyan halálnak tekinthető, amikor a halálos kimenetel valamely környezeti tényező vagy környezeti természeti katasztrófa kapcsán következik be. A környezeti baleset fogalmának bevezetését azért tartjuk szükségesnek, hogy el tudjuk különíteni ezen haláleseteket az épített környezet, motorizáció, technikai fejlődés és különböző technológiák alkalmazása során bekövetkező balesetektől. A környezeti balesetek besorolását a BNO 10 kódok alapján végeztük (BNO 10 W00, W69, W70,W77, W94, X01, X30, X31, X32, X33, X34, X35, X36, X37, X38, X39) azzal, hogy a kódlista a továbbiakban akár bővíthető is. Eredményeink alapján a vizsgált európai országokban kihülés és vízbe fulladás (folyó, patak, tavak, tenger) volt a leggyakoribb környezeti baleseti halál. Ugyanakkor vulkánkitörés, földrengés során bekövetkező halálesetek csekély számban fordultak elő. Fontos hangsúlyozni, hogy az extrém hideg miatti kihülés, valamint az extrém meleg miatti túlmelegedés is, a hóguta okozta halálozás baleseti halálnak tekintendő, így erőszakos okú halálnak minősül, és nem

tekinthető hirtelen halálnak. További vizsgálatok elvégzése során, a földrajzi régiók bővítése kapcsán a környezeti baleset sajátosságairól további információk lesznek majd gyűjthetők.

Professzor Úr pozitív és támogató véleményét megköszönöm.

Budapest, 2020. július 28.

Tisztelettel:

dr. Törő Klára