

Írásbeli válasz dr. Veres 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 értékes bírálatát, tartalmi és formai megjegyzéseit, kritikai észrevételeit és az elgondolkodtató kérdéseit. Köszönöm, hogy a témaválasztást aktuálisnak tartja, és bírálatában rögzíti, hogy bár nem tartalmazza a legfrissebb tudományos eredményeket, és mivel a dolgozat a 2016. évben beadásra került, nem is tartalmazhatja azokat az újszerű kutatásoknak a citálását, amelyek az elmúlt két évben a témakörben születtek. A környezeti tényezők és egészségi hatásainak összefüggései egyre nagyobb érdeklődésre tartanak számot, melyet tükröz, 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. Természetes környezetünkben jól ismert a fény és sötétség vagy a hőmérséklet napszakos váltakozása. 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 nemcsak a Földi atmoszférában keresendők, hanem nagyobb távlatban, kozmikus-csillagászati léptékben is mérlegelendők.

Professzor Úr a tartalmi megjegyzések, összefoglalás fejezetben a dolgozatot jól strukturálnak tartja, azonban szerencsésebbnek gondolta volna az új megállapításokat pontokba szedve rögzíteni, továbbá, hogy a bevezetésben szerepelnek olyan részek, melyek a

további részekben ismétlődnek, valamint hogy a megbeszélés fejezetben részletes leírása szerepel olyan ioncsatorna rendellenességeknek, amelyek nem tartoznak szorosan a dolgozat témaköréhez, és inkább a bevezetésben lenne a helyük. Megköszönve Professzor Úr igen alapos áttekintését, fenti kritikai megjegyzéseit elfogadom.

Professzor Úr a formai megjegyzések fejezetben rámutat, hogy a dolgozat számos betűelütést tartalmaz, számos helyen keveredik a latin és a magyar helyesírás, viszont hiányzik az ábrajegyzék és a rövidítések jegyzéke. A rövidítések, melyek nem annyira közismertek, rövidítés jegyzéket igényeltek volna. Ennek oka technikai jellegű, mivel a dolgozat beadása lerövidített határidőhöz volt kötve, és sajnálatos módon időhiány miatt a dolgozat bekötetése, majd az identikus on-line verzió leadása a hibák és hiányosságok együttesével került beküldésre. A nyelvhelyesség, a helyesírás számomra is kiemelten fontos elemek, és meggyőződésem, hogy a tartalom és forma egysége miatt is különös figyelmet érdemel nemcsak a helyesírás, hanem a csiszolt nyelvi kifejezőmód és a gazdag szókincs is, és bármely tudományos dolgozat nyelvhelyessége híven tükrözni képes az átgondolt tartalmat.

A betűhibák és helyesírási hibák miatt valamennyi opponenstől szíves elnézést kérek.

Professzor Úr jelzi, hogy több helyen a szövegben, az ábrákon, táblázatokban hiányzik a szignifikancia megjelölés. A 42. oldalon a szöveg ennek értelmében a következő lett volna helyesen: Az összesített csoportban, bár a legalacsonyabb számban a krónikus reumatikus billentyű betegségek szerepeltek, szignifikáns eltérést nem mutattak. A Tallinnban vizsgált halálesetek előfordulási gyakorisága mutatta a legerősebb összefüggést ($p < 0.05$) a téli hónapokkal, ugyanakkor a Vilniusban és Budapesten előforduló esetek nem mutattak szignifikáns eltérést.

Professzor Úr figyelmét nem kerülte el, hogy az MSCT és MDCT rövidítések felváltva kerültek említésre a dolgozatban. A Multiple detector computed tomography (MDCT) és a Multislice computed tomography (MSCT) kifejezések szinonimaként lettek alkalmazva, de mivel napjainkban az MSCT kifejezése a gyakoribb, ennek használata javasolható. Sokszeteles CT elnevezése is elfogadható szinonimaként. A legnagyobb eltérés a cégek nomenklatúrájában szerepel, vizsgálatainkat Philips típusú készüléken végeztük.

Válaszok a feltett kérdésekre:

Három különböző-, eltérő klimatológiai tulajdonságú fővárosban (Budapest, Tallinn, Vilnius) a kardio-vaszkuláris mortalitás elemezve azt találták, hogy a 2 északibb fekvésű fővárosban a mortalitás a vizsgált 5 éves periódusban 18,3% (Vilnius) és 19,2% (Tallinn) volt. Ezzel ellentétben Budapesten közel kétszeres értéket mértek, 36,5%-ot. Ez a nagy különbség tulajdonítható-e pusztán környezeti tényezőknek? Amennyiben nem, akkor mivel magyarázható ekkora eltérés?

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 Tallinnból 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), Tallinnban pedig 19,2% (1001 eset) volt a szív és érrendszeri eredetű haláleset.

Az észlelt különbségek nem hozhatóak összefüggésbe környezeti tényezőkkel, sokkal inkább állnak összefüggésben az egyes országok Igazságügyi Orvostani Intézeteinek boncolási gyakorlatával, a hatósági kirendelések rendjével. Megállapítható volt, hogy a budapesti Intézet nagyobb arányban végzett természetes okú esetekben boncolásokat, mint a másik két Intézet. Ugyanakkor azonban hangsúlyozni szeretném, hogy valamennyi esetben boncolás alapján került megállapításra a halálok, melyet számos esetben kiegészítő post mortem vizsgálat is alátámasztott. Általánosságban elmondható, hogy az igazságügyi intézetek a saját boncolási eredményeiket mutatják be, ahol a halál oka és módja teljes pontossággal meghatározásra kerül. A számadatok azt mutatják, hogy Budapesten az Intézetben nagyobb az összes boncolt eset viszonylatában a természetes kórokú halálesetek boncolása, mint Tallinnban vagy Vilniusban, ahol a természetes és erőszakos halálesetek aránya különbözik, és kevesebb a természetes halál post mortem vizsgálata.

Ebben a közleményben a 3 fővárosban elhunyt betegek post mortem véralkohol vizsgálatainak megtörténte igen jelentős eltérést mutat. Vilnius: 99,6%, Tallinn: 37,4%, míg Budapesten ez csak 10,8%-ban történt meg. Egyik kérdésem az, hogy miért volt ekkora különbség a vizsgált 3 főváros között ebben a tekintetben? Másrészt ismerve azt a korrelációt, hogy a magasabb véralkoholszint összefüggést mutat a krónikus iszkémiás szívbetegséggel, mennyiben hagyható figyelmen kívül, hogy Budapesten csak kb. tizedében történt véralkohol meghatározás Vilniushoz képest?

Post mortem véralkohol vizsgálat Vilniusban 99,56%-ban, Tallinnban 37,36%-ban, Budapesten csak a 10,77%-ban történt. A vizsgált esetek nagyobb részében (2954 eset; 70,47%) az eredmény negatív volt. Az esetekben, ahol pozitív eredményt kaptunk, a krónikus iszkémiás szívbetegség volt a leggyakoribb halálok. A post mortem véralkohol vizsgálat elvégzésének jelentős eltérése abból adódik, hogy Tallinn és Vilnius Igazságügyi Orvostani Intézetei nagyobb arányban kaptak hatósági kirendelést a véralkohol koncentráció meghatározására, mint Budapesten. Ennek háttérében legfőképpen finansiális okok feltételezhetőek. Szeretném megjegyezni azonban, hogy a legújabb forenzikus medicina szakmai trendek szerint minden egyes igazságügyi orvosszakértő által elvégzett boncolást ki kellene egészíteni nemcsak véralkohol vizsgálattal, hanem post mortem toxikológiai vizsgálattal is, melynek megvalósulása esetleg a jövőben várható lesz.

Teljes egészében egyetértve Professzor Úrral, az alkohol fontos tényező a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásában, a post mortem véralkohol koncentráció vizsgálat ezért is nagy jelentőséggel bír. Ugyanakkor a vizsgált esetekben a természetes okú halálok az elvégzett boncolás kapcsán tisztázásra került, és a különböző patomorfológiai elváltozások utalhatnak a rendszeres alkoholfogyasztásra.

Ebben a közleményben mindhárom fővárosban a halálesetek többsége hétfőn következett be. Ez szignifikáns különbség volt? Amennyiben igen, mi lehetett az oka?

Vizsgálatunk során nem találtunk magyarázatot arra, hogy miért hétfői napon történt a legtöbb haláleset. Ugyanakkor ez az eltérés nem volt szignifikáns mértékű. Felmerül az ún. weekend effect elnyújtott hatása (*Eindhoven DC, Wu HW, Kremer SWF, van Erkelens JA, Cannegieter SC, Schalij MJ, Borleffs CJW. Mortality differences in acute myocardial infarction patients in the Netherlands: The weekend-effect. Am Heart J. 2018 Aug 16;205:70-76.*) vagy akár a hétvégi alkoholfogyasztás eshetősége is, mint kiváltó tényezőé.

A zsírembólia kizárásával összesen 467 tüdőembóliás esetet dolgoztak fel hatványtörvény regressziós elemzéssel. Irodalmi adatok szerint az évszakonkénti mortalitási analízisnek van értelme: hivatkozás: Di Miquel Díez et al. Eur J Intern Med, 2016 Jun;31:55-61. Ebben a spanyol közleményben a tüdőembólia miatti gyakoribb kórházi felvételt regisztráltak ősszel és télen. Ezen kívül rizikófaktornak találták a környezeti faktorok közül az NO₂ és O₃ tényezőket. Ezzel kapcsolatban kérdezem, hogy milyen egyéb környezeti tényezők ismeretesek hazánkban, melyek ezt a kórképet érdemi mértékben befolyásolják.

A szezonális megoszlás kérdéskörével számos epidemiológiai, klinikai vizsgálat foglalkozik, melyek rámutattak az esetleges környezeti faktorok szerepére. Ugyanakkor azonban a munkacsoportunk által kidolgozott, és többször alkalmazott módszer a haláleseteket a halálozási napon és/vagy azt megelőző napokon érvényesülő meteorológiai tényezőkkel veti össze, ami lényegesen pontosabb és árnyaltabb megközelítést eredményez az időjárási paramétereik hatásainak megítélésére. Némileg vitatkoznék Professzor Úrra e témakörben, mivel a szezonális megoszlás vizsgálata nem foglalja magában a dinamikusan és folytonosan változó meteorológiai tényezők pontos napi adatait, melyek egy évszakon belül is jelentős mértékben változhatnak. A különböző halálesetek napján fennálló meteorológiai tényezők (minimum hőmérséklet egy adott napon 18UTC - egyezményes koordinált világidő - és 06UTC között mért legalacsonyabb hőmérséklet, maximum hőmérséklet egy adott napon 06UTC és 18UTC között mért legmagasabb hőmérséklet, napi középhőmérséklet a meghatározott időpontokban - általában 6, 12, 18 és 24 órakor - mért hőmérsékleti adatok számtani középértéke, légköri nyomás), valamint a boncolási eredményeken alapuló haláloki diagnózisok munkánk során olyan matematikai modellek kidolgozását tették lehetővé, melyek képesek feltárni nemcsak az esemény bekövetkeztének valószínűségét, hanem kiszűrni az egyes időjárási körülmények gyakoriságából fakadó torzítást is. A témakörben 2018. szeptemberében jelent meg tanulmányunk (*Berczeli M, Szilágyi B, Lovas A, Pál D, Oláh Z, Törő K, Sótónyi P. The effect of alternating meteorological parameters on fatally ruptured aortic aneurysms - autopsy-based data. Orv Hetil. 2018 Sep;159(37):1501-1505.*), melyben Cox-folyamat segítségével tártuk fel a halálos kimenetelű aorta aneurizma-ruptúra esetekben a légnyomásváltozás és hőmérséklet összefüggéseit.

A kérdésben szereplő, Javier de Miguel-Díez et al. által 2016-ban közölt publikáció is a Spanyol State Meteorological Agency által biztosított napi meteorológiai adatokat dolgozta fel 2000 és 2013 évek között, és vetette össze a tüdőembólia (ICD-9-CM) miatt hospitalizált betegek felvételi dátumával, majd ezekből az adatokból képzett szezonális csoportokat.

Vizsgálták a felvétel előtti 1 hét, 2 hét és 3 hét valamennyi napjának meteorológiai adatait is. Logistic regression statisztikai módszer alkalmazásával jutottak el a következtetéshez, mely szerint az alacsony hőmérséklet és a NO₂, O₃ magasabb koncentrációja a tüdőembolizáció magasabb előfordulásával társul. Összesítve tehát, ezen értékes vizsgálat is a napi meteorológiai adatok esemény napján fennálló paraméterei alapján készült, és az összevonás során következtettek a szezonális változások jelentőségére. A vizsgálat eredménye, hogy a hospitalizáció napjának légszennyezettségi adatai is szignifikáns összefüggést mutattak a tüdőembolizáció miatti kórházi felvételekkel.

A tromboembóliás szövődmények és a környezeti tényezők közötti kapcsolat egyéb, újszerű megközelítését mutatja a tavalyi évben megjelent dolgozat, mely a szövődmények és a földrajzi elhelyezkedés közötti kapcsolatot vizsgálta (*Cancienne JM, Burrus MT, Diduch DR, Werner BC. High altitude is an independent risk factor for venous thromboembolism following arthroscopic rotator cuff repair: a matched case-control study in Medicare patients. J Shoulder Elbow Surg. 2017 Jan;26(1):7-13.*

Hazánkban kiemelkedő dolgozatok születtek: Páldy A. et al. nemzetközi munkacsoportok részeként foglalkozott legbehatóbban a környezet-meteorológiai tényezők egészségre gyakorolt hatásaival (*Int J Environ Res Public Health. 2018 Aug 28; Int J Environ Res Public Health. 2015 Dec 8;12(12):15567-83.; Euro Surveill. 2015 Mar 19;20(11).; Euro Surveill. 2012 Apr 5;17(14)., stb.*). Eredményeiket rangos nemzetközi lapokban tették közzé, melyekben a levegőszennyezettség, hőmérsékletváltozás, és globális felmelegedés hatásait elemezték. Vörös K. et al. a hazai pollenszennyezettség egészségi hatásait vizsgálta gyermekekre (*Vörös K, Bobvos J, Varró JM, Málnási T, Kói T, Magyar D, Rudnai P, Páldy A. Impacts of long-term ragweed pollen load and other potential risk factors on ragweed pollen allergy among schoolchildren in Hungary. Ann Agric Environ Med. 2018 Jun 20;25(2):307-313.*).

Szinte már tudománytörténeti érdekességnek tekinthető, hogy a hazai igazságügyi orvostan évtizedekkel ezelőtt felfigyelt a különdöző évszakokban bekövetkező hirtelen halál esetszámának 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.*)

Egy pontos nukleotid polimorfizmusok meghatározása 360 szájnyálkahártya mintavételt eszközöltek kardiovaszkuláris betegségben elhunyt személyektől. Öt olyat választottak ki, amit már vizsgáltak korábban hasonló populációban. Miért nem olyanokat választottak, amiket korábban még nem vizsgáltak, de más inflammációs hátterű kórképekben szerepük már fölmerült.

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 kiválaszhattunk 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 szerettük volna kimutatni, hogy a variáns egy heterogén kardiovaszkuláris betegcsoportban is összefüggést mutat a halálózással. 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. Vizsgálataink folyamatban vannak.

Erőszakos halál fejezetben leírja, hogy az öngyilkossági esetek nem télen, hanem inkább tavasszal és nyáron gyakoribbak, de ennek diszkutálása elmaradt. Mi lehet ennek hátterében? Esetleg az öngyilkosság hátterében álló depresszió, melynek mélysége tavasszal csökken, és így önmagára fokozottabb veszélyt jelenthet a fokozottabb aktivitás?

Az általunk vizsgált időszakban késő tavasszal, ill. kora nyáron, ősszel és az év végi időszakban volt emelkedettebb az öngyilkossági esetek száma, mely előfordulás világszerte megfigyelhető. A megoszlás legnagyobb valószínűséggel az emberi szervezet diurnális hőszabályozásával és a cirkadian ritmussal mutat összefüggést. Az össz-öngyilkossági halálozás havi megoszlásával korrelált a nemek és a leggyakoribb öngyilkossági módszerek havi megoszlása is. Leggyakrabban, az esetek 29,1 %-ban (nők között gyakrabban) az

elhunyt halála előtt pszichiátriai kezelés alatt állt, az esetek döntő többségében (87%) depresszió miatt. Az öngyilkossági halálozások bekövetkeztének ideje leggyakrabban a délelőtti órákra volt valószínűsíthető, legritkábban pedig az esti órákban fordult elő, mely az öngyilkosságok leggyakoribb okaként szereplő depressziós megbetegedésekben ismert diurnális hangulatváltozásokkal jelez összefüggést. Az öngyilkossági esetek vizsgálatával kapcsolatos eredményeinket a dolgozatban rögzítettem, azonban Professzor Úr felrója, hogy a szezonális megoszlás sajátosságainak tárgyalása elmaradt. Ezzel kapcsolatban szeretném előadni, hogy a vizsgálatunk idején elérhető szakirodalmi adatok, valamint ezt követően, a 2018. márciusában megjelent összefoglaló tanulmány (*Galvão PVM, Silva HRSE, Silva CMFPD. Temporal distribution of suicide mortality: A systematic review. J Affect Disord. 2018;228:132-142.*) is kimutatta, hogy a különböző országokban végzett epidemiológiai vizsgálatok eredménye egybehangzó tekintetben, hogy az öngyilkossági esetek szezonális megoszlást mutatnak, a két félteke vonatkozásában ellentétes formában, az északi félgömbön legnagyobb számban tavasszal vagy nyáron történnek, és leggyakrabban hétfői napokon, a délelőtti órákban. A tanulmány azt is hangsúlyozza, hogy az öngyilkosság rizikó faktorainak vizsgálata komplex szociális és társadalmi elemzést igényel.

Az epidemiológiai tanulmányok mellett az utóbbi években készültek olyan dolgozatok, melyek a különböző pszichiátriai megbetegedések évszakokhoz történő neurobiológiai adaptációját (*Maruani J, Anderson G, Etain B, Lejoyeux M, Bellivier F, Geoffroy PA. The neurobiology of adaptation to seasons: Relevance and correlations in bipolar disorders. Chronobiol Int. 2018 Jun 25:1-19.*) vagy a hőmérsékletingadozás hatásait vizsgálták (*Zhao D, Zhang X, Xie M, Cheng J, Zhang H, Wang S, Li K, Yang H, Wen L, Wang X, Su H. Is greater temperature change within a day associated with increased emergency admissions for schizophrenia? Sci Total Environ. 2016;566-567:1545-1551.*).

Az utóbbi években jelentek meg közlemények a cirkadián ritmust szabályozó genetikai háttér és az öngyilkosság közötti kapcsolat feltárására (*Olliac B, Ouss L, Charrier A. Suicide attempts in children and adolescents: The place of clock genes and early rhythm dysfunction. J Physiol Paris. 2016 Nov;110(4 Pt B):461-466.*; *Pawlak J, Szczepankiewicz A, Kapelski P, Rajewska-Rager A, Slopian A, Skibinska M, Czerski P, Hauser J, Dmitrzak-Weglarz M. Suicidal behavior in the context of disrupted rhythmicity in bipolar disorder-Complementary research of clock genes with suicide risks factors and course of disease. Psychiatry Res. 2017 Nov;257:446-449.*; *Perlis ML, Grandner MA, Brown GK, Basner M, Chakravorty S, Morales*

KH, Gehrman PR, Chaudhary NS, Thase ME, Dinges DF. Nocturnal Wakefulness as a Previously Unrecognized Risk Factor for Suicide. J Clin Psychiatry. 2016 Jun;77(6):e726-33.) A külső környezeti hatások és a genetikai háttér együttes vizsgálata alapján további ígéretes kutatási eredmények várhatóak az öngyilkossági esetek szélesebb körű megértésére és esetleg megelőzhetőségére.

Összességében a kismértékű globális felmelegedés világszerte a mortalitásra kedvező vagy kedvezőtlen hatással jár? Ismeretes tény, hogy a kissé melegebb tél csökkenti a kardiovaszkuláris mortalitást, továbbá a melegebb és szárazabb nyár csökkenti a szűnyogok által terjesztett betegségeket.

Professzor Úr elgondolkodtató kérdése számos további kérdést vet fel a témakörben. Napjainkra általánosan elfogadott, hogy a külső hidegebb hőmérséklet emeli a kardiovaszkuláris mortalitást, és saját vizsgálataink is igazolták, hogy az idősebb korcsoportok fokozottan érintettek a hűvös időben bekövetkező hirtelen halállal szemben, ugyanakkor számos egyéb tényező is szerepet játszik a halálos kimenetel létrejöttében. Az ELTE Meteorológiai Intézet által készített 100 évre előrevetített éghajlati scénárió szerint a melegedés jelentős lesz (Bartholy J és Pongrácz J vizsgálatai). Ennek alapján lényeges, az emberi egészséget, alkalmazkodóképességet próbára tevő jelenségek alakulhatnak ki, mint a mára már széleskörűen ismert szárazság, vízhiány, tengerszint emelkedés, a természetes flóra és fauna megváltozása, stb., melyek kapcsán bekövetkező mortalitás csak nehezen becsülhető, és egyáltalán nem bizonyos a kedvező tendencia kialakulása. Igen nagy valószínűséggel feltételezhető, hogy a környezeti tényezők emberi egészségre kifejtett hatásait a meteorológiai-légköri hatásokon túl ki kell bővíteni a kozmikus, akár csillagászati léptékű hatásokra is, mint ahogyan a cirkadián ritmust befolyásolja a Földforgás, Földtengely, éjszaka-nappal hosszának változása.

Az értekezés lezárta után, vagyis az elmúlt két évben publikált (2017-2018) szakirodalomból emeljen ki 3 olyan új információt, ami a Doktori Értekezés témaköréből kiemelésre érdemes.

Új információ - No 1. Az elmúlt két évben megjelent publikációk a környezet-meteorológiai tényezők egészségi hatásainak vizsgálata során egyre több olyan kórképet vontak be, melyek népegészségügyi jelentőséggel bírnak (diabetes mellitus, aorta aneurizma, hasadáson

elmebetegség), és az összefüggések feltárása segíthet a megelőzésben, a halálos kimenetel elkerülésében.

A *diabetes mellitus* és a környezeti tényezők, hőmérsékletváltozás, légszennyezettség rizikó faktorai közötti kapcsolat feltárása volt a következő dolgozatok legfőbb eredménye:

-Pinault L, Brauer M, Crouse DL, Weichenthal S, Erickson A, van Donkelaar A, Martin RV, Charbonneau S, Hystad P, Brook JR, Tjepkema M, Christidis T, Ménard R, Robichaud A, Burnett RT. Diabetes status and susceptibility to the effects of PM2.5 exposure on cardiovascular mortality in a national Canadian cohort. Epidemiology. 2018 Aug 1.

-Lam HCY, Chan JCN, Luk AOY, Chan EYY, Goggins WB. Short-term association between ambient temperature and acute myocardial infarction hospitalizations for diabetes mellitus patients: A time series study. PLoS Med. 2018 Jul 17;15(7):e1002612.

Saját tanulmányunkban az **aorta aneurizma ruptúra** légnyomásváltozással történő matematikai összefüggését vizsgáltuk:

-Berczeli M, Szilágyi B, Lovas A, Pál D, Oláh Z, Törő K, Sótonyi P. The effect of alternating meteorological parameters on fatally ruptured aortic aneurysms (autopsy-based data). Orv Hetil. 2018 Sep;159(37):1501-1505.

Pszichiátriai megbetegedések és a környezet-meteorológiai paraméterek változásának hatását a következő dolgozat elemezte:

-Zhao D, Zhang X, Xie M, Cheng J, Zhang H, Wang S, Li K, Yang H, Wen L, Wang X, Su H. Is greater temperature change within a day associated with increased emergency admissions for schizophrenia? Sci Total Environ. 2016;566-567:1545-1551.

Új információ - No 2. Öngyilkosság témakörben az elmúlt évtizedekben jelentős és számos vizsgálat történt a genetikai faktorok feltárására, az esetleges kiváltó depressziós epizód vizsgálatára és szezonális elemzésére. Az elmúlt két évben ezek a vizsgálati szempontok összekapcsolódni látszanak, és együttesen komplex formában kerültek interpretálásra az elmebeteg betegek genetikai hátterének, a clock gén jelenlétének és az időjárási paraméterek összefüggéseinek vizsgálatában öngyilkosságot vagy öngyilkossági kísérletet elkövető betegekben.

Pawlak J, Szczepankiewicz A, Kapelski P, Rajewska-Rager A, Slopian A, Skibinska M, Hauser J, Dmitrzak-Weglarz M. Suicidal behavior in the context of disrupted rhythmicity in bipolar disorder-Complementary research of clock genes with suicide risks factors and course of disease. Psychiatry Res. 2017 Nov;257:446-449.

Új információ - No 3. Bár nem tekinthető az elmúlt két év tudományos kutatási eredményének, az elismerése 2017. évben történt, amikor a cirkadián ritmust, azaz a "napi biológiai órát" szabályozó molekuláris mechanizmus kutatásáért három amerikai tudós, Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash és Michael W. Young kapta meg a 2017. évi Fiziológiai és orvostudományi Nobel-díjat a cirkadián ritmus molekuláris genetikai szabályozása területén elért, több évtizedes kutatómunkája elismeréseként. Ez az óra szabályozza az olyan kritikus funkciókat, mint a viselkedés, a hormonszintek, az alvás, a testhőmérséklet és az anyagcsere. Az ember egészségét befolyásolja, ha átmenetileg felborul a külső környezet és a belső biológiai óra összhangja, az életvitel és a belső óra által diktált ritmus közötti összhang krónikus hiánya összefüggésben áll több betegség kialakulásával. A belső óra ritmusát szabályozó gének és proteinek funkcióinak megismerése új lehetőségeket nyit olyan emberi betegségek gyógyításában, mint pl. az alvászavarok és a depresszió. A génaktiválódás ritmusának gyógyszeres befolyásolása teljesen új alapokra helyezheti ezeknek a népbetegségeknek a kezelését is.

Végezetül Professzor Úr pozitív és támogató véleményét megköszönöm.

Budapest, 2018. november 5.

Tisztelettel:

dr. Törő Klára