

## VÁLASZ

### DR. FERDINANDY PÉTER PROFESSZOR ÚR

DR. SZABÓ ZOLTÁN „SÜRGŐSSÉGI ELLÁTÁST IGÉNYLŐ SZÍVRITMUSZAVAROK  
ELEKTROKARDIOGRÁFIÁS ELŐREJELZÉSE ÉS A VEGETATÍV IDEGRENDSZER  
ARITMOGENEZISBEN BETÖLTÖTT SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA NAGY  
KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATÚ BETEGCSOPORTOKBAN” CÍMŰ MTA  
DOKTORI ÉRTEKEZÉSÉRŐL KÉSZÍTETT

### OPPONENSI VÉLEMÉNYÉRE

Tisztelettel köszönöm Professzor Úrnak, hogy MTA Doktori értekezésemről alapos, részletes opponensi véleményt készített. A gondolatébresztő, későbbi munkámat is segítő kérdésekre és kritikai észrevételekre az alábbiakban válaszolok.

- 1. Az eltérő vesepótló modalitások során leírt elektrokardiográfiás változások háttérben a szerző elsősorban a volumenterek eloszlásának különbségeit nevezi meg. Milyen más tényezők játszhatnak szerepet az EKG vonatkozásában kimutatott eltérésekben?***

A volumenterek különböző eloszlásán túl feltételezésünk szerint a hemodiafiltráció során bekövetkező hatékonyabb detoxikálás, a szérumfehérjékhez kötött urémiás toxinok, valamint a kis- és közepes molekulású toxikus polipeptidek nagyobb mértékű eltávolítása, illetve a gyulladáshoz kapcsolódó folyamatok eltérő lefolyása is szerepet játszhat abban, hogy a két különböző vesepótló terápiás modalitás eltérő módon befolyásolja a pitvari és kamrai aritmogenitást (Locatelli, et al., 2018).

A szérumban felszaporodó urémiás toxinok, mint például az *indoxyl-szulfát*, a *p-krezol*, és a *p-krezol-szulfát* jelentősen fokozzák az oxidatív stresszt, a reaktív oxigén- és nitrogénradikálok felszabadulását, így a megnövekedett kardiovaszkuláris rizikóval együtt járó endotél diszfunkciót. Ezek hatására egyes káliumcsatornák, az L-típusú kalcium-csatornák és a nátrium-kalcium cserélő működése is megváltozik, ami a szívizomsejtek nyugalmi membránpotenciáljának pozitívabb értékek felé történő

eltolódását eredményezheti. Ez hajlamosíthat korai-, illetve késői utódepolarizáció kialakulására (Daiber, et al., 2017; Huang, et al., 2016).

Az urémiás toxinok a különböző gyulladáshoz vezető mediátorok felszabadítása, a profibrotikus faktorok (pitvari nátriuretikus peptid, transzformációs növekedési faktor- $\beta$ , mitogén-aktivált protein kináz) és a neurohormonális rendszer aktiválása révén miokardiális fibrózist okozhatnak, ami a reentry típusú ritmuszavarok kialakulásának valószínűségét fokozza (Fazekas, et al., 2010). Huang és munkatársai végstádiumú vesebetegek klinikai vizsgálata során azt találták, hogy az emelkedett *indoxyl-szulfát* szint jelentősen növeli a kardiovaszkuláris mortalitást, a *p-krezol-szulfát* pedig a kardiovaszkuláris történések kialakulásának független rizikófaktora hemodializált betegekben (Huang, et al., 2016). Modellkísérletekben bizonyították, hogy az urémiás toxinok jelenléte az angiotenzin II AT1-receptorának expresszióját is fokozza, amely a profibrotikus folyamatok elindításában fontos szerepet játszhat, emellett az ionáramok befolyásolásával jelentősen lerövidítheti az akciós potenciál időtartamát (Huang et al., 2016, Lu, et al., 2011; van Beusekom, et al., 2019).

#### Irodalom:

- Locatelli, F., Carfagna, F., Del Vecchio, L., La Milia, V. Haemodialysis or haemodiafiltration: that is the question. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(11):1896-1904. doi: 10.1093/ndt/gfy035
- Fazekas, T., Bogáts, G., Csanádi, Z., Jost, N., Lőrincz, I. Pitvarfibrilláció. A szívizomsejttől a betegágyig. 1.kiadás (2010) 4. fejezet. 91-129. old. Medicina Kiadó, Budapest. 2010.
- Daiber, A., Di Lisa, F., Ferdinandy, P. Pharmacology of oxidative stress: translational opportunities. *Br J Pharmacol.* 2017;174(12):1511-1513. doi: 10.1111/bph.13795.
- Huang, S.Y., Chen, Y-A., Chen, S-A., Chen, Y-J, Lin Y-K. Uremic Toxins – Novel Arrhythmogenic Factor in Chronic Kidney Disease – Related Atrial Fibrillation. *Acta Cardiol Sin.* 2016; 32(3): 259–264. doi: 10.6515/ACS20151116A
- van Beusekom CD, Zimmering TM. Profibrotic effects of angiotensin II and transforming growth factor beta on feline kidney epithelial cells *J Feline Med Surg.* 2019;21(8):780-787. doi: 10.1177/1098612X18805862.



- Lu, Y.Y., Chen, Y.C., Kao, Y.H., Wu, T.J., Chen, S.A., Chen, Y.J. Extracellular matrix of collagen modulates intracellular calcium handling and electrophysiological characteristics of HL-1 cardiomyocytes with activation of angiotensin II type 1 receptor. *J Card Fail.* 2011;17(1):82-90. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.10.002.

**2. A P hullám időtartam és QT távolság meghatározás a testfelszíni elektrokardiogram 12 elvezetésének elemzésével történt. Van-e ennek a mérési módszernek jelentősége a kapott eredmények szempontjából?**

A 12-elvezetéses testfelszíni elektrokardiogram elemzése során minden egyes elvezetésben 3 egymást követő P hullám időtartamot, illetve QT időtartamot mértünk, majd az értékeket átlagoltuk. Az így kapott eredmény lett az adott elvezetés P hullám, illetve QT intervalluma. A 12 elvezetés leghosszabb P intervallumát neveztük P max-nak, a legrövidebbet pedig P min-nek. A kettő különbsége lett az adott beteg P hullám diszperziója (Dilaveris, et al., 2017). Ugyanígy a 12 elvezetésben mért leghosszabb QT intervallum (QTmax) és legrövidebb QT intervallum (QTmin) különbsége az adott beteg QT diszperziója. Mivel a P diszperzió és QT diszperzió számításához minden elvezetés adatait elemeztük, így *térbeli pitvari depolarizációs és kamrai repolarizációs diszperzió* becslésére nyílt lehetőségünk. Jelen tudásunk szerint e térbeli diszperzió nem-invazív meghatározása pontosan jellemzi a pitvari depolarizáció, illetve a kamrai repolarizáció változásait és az elektromos anizotrópia mértékét. E mérési metodika jobban jelzi a pitvar és kamra elektromos tulajdonságát, mint az egy adott elvezetésben mért leghosszabb és legrövidebb P, illetve QT intervallum különbségének meghatározása (Dilaveris, et al., 2011; Perez-Riera, et al., 2016).

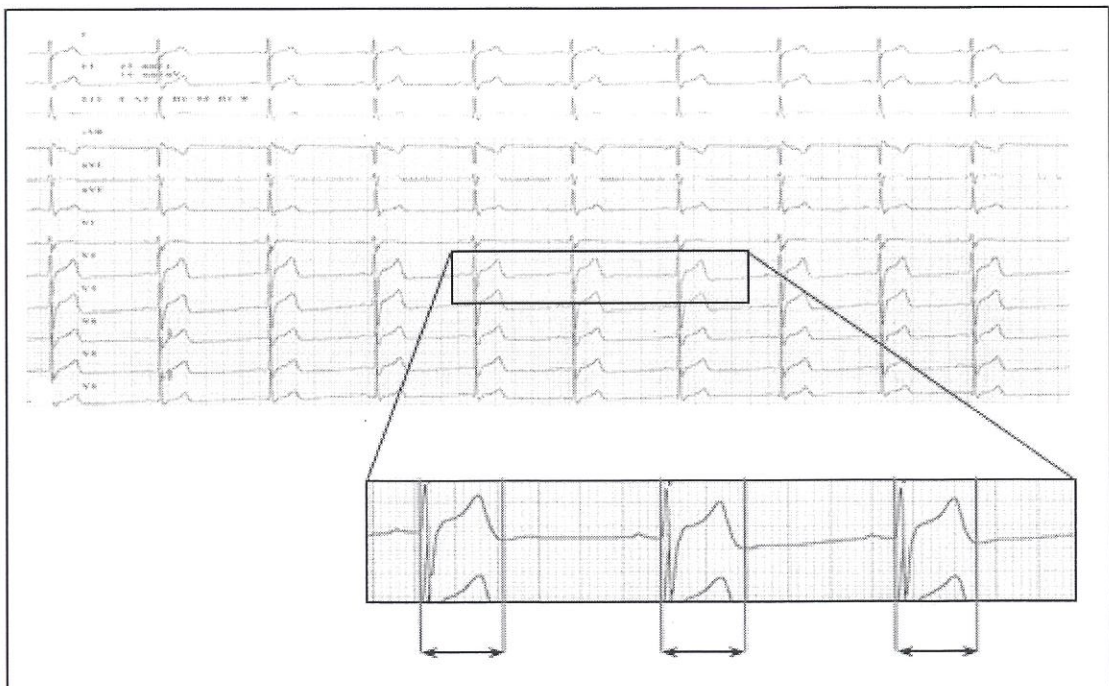
Irodalom:

- Dilaveris, P.E., Gialafos, J.E. P-wave dispersion: a novel predictor of paroxysmal atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2001;6(2):159-65. doi: 10.1111/j.1542-474x.2001.tb00101.x.

- Pérez-Riera, A.R., de Abreu, L.C., Barbosa-Barros, R., Grindler, J., Fernandes-Cardoso, A., Baranchuk, A. P-wave dispersion: an update. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2016;16(4):126-133. doi: 10.1016/j.ipej.2016.10.002.
- Dilaveris, P., Tousoulis, D. P-wave dispersion measurement: Methodological considerations. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2017;17(3):89. doi: 10.1016/j.ipej.2017.03.001.

3. *A pitvari és a kamrai elektrokardiográfiás markerek mérése során manuális módszert alkalmaztak. Létezik-e más lehetőség e paraméterek mérésére? Vizsgálataik során próbáltak-e más mérési technikákat alkalmazni?*

Méréseink során a felszíni EKG-n található markereket a küszöb, másnéven a *threshold* módszerrel határoztuk meg. Ebben az esetben például a QT intervallum vége a T hullám végének az izoelektromos vonalat metsző pontja. Amennyiben a T hullámra rávetült egy U hullám, mielőtt elérte volna az alapvonalat, a T hullám végét az U és T hullám közti legalacsonyabb pont (nadír) adta meg (**1. ábra**).



1. ábra A QT intervallum meghatározása a threshold módszerrel. A QT intervallum vége a T hullám végének az izoelektromos vonalat metsző pontja



A 12-elvezetésű testfelszíni EKG-n a kérdéses paraméterek az úgynevezett *tangens módszerrel* is meghatározhatók. Utóbbi esetben az adott hullám vége nem az a pont, ahol az adott hullám eléri az izoelektromos vonalat, mint a küszöb módszer esetén. Ilyenkor egy tangens vonalat definiálunk, melyet az adott hullám leszálló szárának maximális meredekségű utolsó szakaszára fektetünk, és azt a pontot tekintjük az adott hullám végének, ahol ez az egyenes metszi az izoelektromos vonalat. Ennek a módszernek az érzékenysége a legjobb a standard II elvezetésben, és U-hullám jelenléte esetén nehezebben alkalmazható, mint a küszöb módszer.

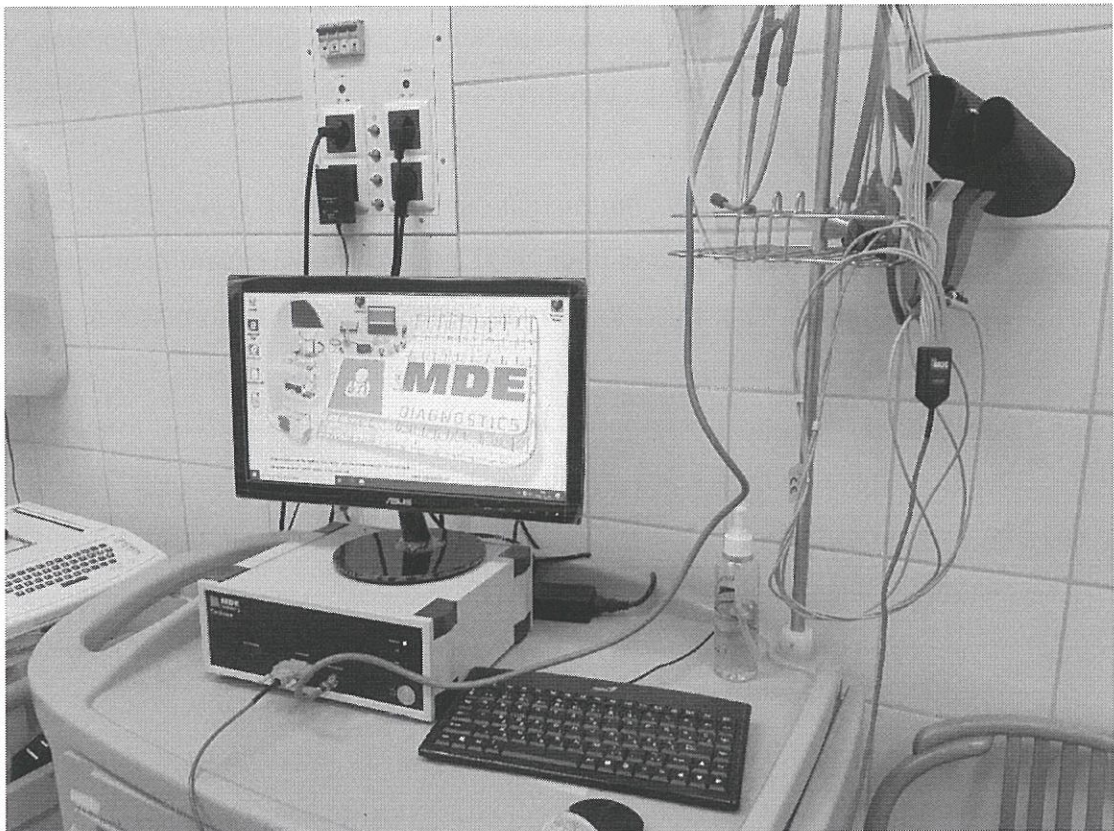
A *leghosszabb QT intervallum módszer* (angol irodalomban: longest QT method) esetén minden elvezetésben 5 QT intervallumból számított átlagértékek közül a leghosszabbat választják ki, és az ebből Friderika formulával számított, a szívfrekvenciához korrigált QT intervallumot definiálják a beteg QT időtartamaként. Megjegyzendő, hogy a nemzetközi irodalomban inkább a Bazett formulával korrigált hullám intervallum értékeket alkalmazzák, és az is ismert, hogy a leghosszabb QT módszerrel kapott adatok a küszöb és tangens módszerekkel meghatározott paraméterekhez hasonlóan eltérhetnek.

Az elektrokardiográfiai adatok mérésével kapcsolatban számos szoftveres fejlesztés folyik jelenleg a világban. Ugyan a nemzetközi irodalomban vannak arra vonatkozó adatok, hogy a manuális és szoftveres QT intervallum, illetve QT diszperzió meghatározás szenzitivitás és specificitás tekintetében nem térnek el jelentősen egymástól, azonban a manuális meghatározás hátránya, hogy igen időigényes és az ún. interobszerver variabilitás ronthatja a mérési eredmények pontosságát (Savelieva, et al., 1998.). A pitvari és kamrai aritmia paramétereit szoftveres úton az úgynevezett „superimposed median beat” módszerrel is meghatározzák. Itt minden elvezetés összes hullám-komplexumát figyelembe véve, a program a hullámok medián értékeiből egy-egy elektrokardiográfiai komplexet képez, és ezek alapján definiálja a különböző időtartamokat.

Az ún. „*automated global median beat*” módszer is alkalmazható, ami szoftveres zajszűrésen átesett EKG-komplexumok közül egy reprezentatív elemet választ ki, és az alapján határozza meg az egyes hullám-intervallumokat, de itt csupán egy 10 sec-os EKG kerül regisztrálásra. A többi módszerhez képest ez a módszer kevésbé reprodukálható (Salvi et al., 2011; Malik, et al., 2000).

A rendelkezésünkre álló irodalmi adatok alapján munkacsoportunk jelenleg a Cardiosys Plus vérnyomásmérő modullal is kiegészített nyugalmi EKG elemző

rendszert alkalmazza az elektrokardiográfiás vizsgálatok során. Ez a műszer magas mintavételezési frekvenciája és hatékony zajszűrő mechanizmusai révén statisztikailag releváns adatok nyerésére alkalmas, melyre a nemzetközi irodalomban is találunk példákat (Varró, et al., 2010; Pueyo, et al., 2011; Kristóf, et al., 2012) (2. ábra).



2. ábra CardioSys EKG-elemző készülék a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Sürgősségi Klinikáján.

Vizsgálati protokollunk szerint a vesepótló kezelések során 6 meghatározott időpontban kellett EKG regisztrátumot készíteni, amely a vizsgáló személyes jelenlétét igényelte. A jelenleg már használatunkban lévő CardioSys készülék a folyamat automatizálásával jelentősen egyszerűbbé teszi a vizsgálatokat. A különböző vesepótló modalitások kardiovaszkuláris hatásait is összehasonlító tanulmányunk során ez az eszköz még nem állt rendelkezésünkre, azonban jelenlegi kutatási tevékenységeink során (szisztémás sclerosisban szenvedő, végstádiumú májbetegségben szenvedő, túlsúlyos, illetve növekedési hormon hiányos betegek aritmia rizikóbecslése, kardiovaszkuláris szűrése) már ezt az eszközt alkalmazzuk.



Irodalom:

- Malik, M., Batchvarov, V.N. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(6):1749.
- Salvi, V., Karnad, D.R., Narula, D.. Comparison of 5 methods of QT interval measurements on electrocardiograms from a thorough QT/QTc study: effect on assay sensitivity and categorical outliers. *J Eletrocardiol.* 2011;44(2).96-104.
- Kristóf, A., Husti, Z., Koncz, I., Kohajda, Zs., Szél, T., Juhász, V, et al. Diclofenac Prolongs Repolarization in Ventricular Muscle with Impaired Repolarization Reserve. *PLoS One.* 2012; 7(12): e53255. doi: 10.1371/journal.ponc.0053255
- Pueyo, E., Corrias, A., Virág, L., Jost, N., Szél, T., Varró, A., et al. A Multiscale Investigation of Repolarization Variability and Its Role in Cardiac Arrhythmogenesis. *Biophys J.* 2011; 101(12): 2892–2902. doi: 10.1016/j.bpj.2011.09.060
- Savelieva, I., Yi, G., Guo, X., Hnatkova, K., Malik, M. Agreement and reproducibility of automatic versus manual measurement of QT interval and QT dispersion. *Am J Cardiol.* 1998;81(4):471-7. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00927-2.
- Varró, A. and Baczkó, I. Possible mechanisms of sudden cardiac death in top athletes: a basic cardiac electrophysiological point of view. *Pflugers Arch.* 2010;460(1):31-40. doi: 10.1007/s00424-010-0798-0.

**4. Az echokardiográfiás mérések során a bal pitvari harántátmérő meghatározásának módszerét alkalmazták. Történtek-e planimetriás vagy volumetriás mérések a bal pitvar vonatkozásában?**

A bal pitvar méretének meghatározására a legelterjedtebb képalkotási módszer az echokardiográfia. A korábbi vizsgálatok során a parasternalis hossz tengelyi metszetből M-mód vizsgálat segítségével megadott antero-posterior átmérőket használtak. Később a csúcsi négyüregi metszetből mért supero-inferior átmérők kiegészítő alkalmazása terjedt el. A bal pitvar gyakran térben aszimmetrikus, mely a

módszer érzékenységét kedvezőtlenül befolyásolhatja (Lang, et al., 2015; Porpáczy, et al., 2019)

A bal pitvari felszín és volumen, illetve a testfelszínre normalizált bal pitvari volumenindex meghatározása pontosabb és reprodukálhatóbb becslést adhat. Vizsgálataink 2008-ban történő megtervezésekor és kivitelezésekor még ezeket a vizsgálatokat rutinszerűen nem alkalmaztuk, így az eljárásrendekben sem szerepeltettük.

A bal pitvari harántátmérő gyakorlott vizsgáló általi 2D és M-mód technikával történő mérése pontos, reprodukálható és a tudományos igényű statisztikai elemzésekre alkalmas adatokat szolgáltat (Sahn, et al., 1978; Lester, et al., 1999).

Irodalom:

- Lang, R.M., Badano, L.P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014.
- Porpáczy, A., Faludi, R. A bal pitvari méret és funkció echokardiográfias meghatározásának klinikai jelentősége szívelégtelenségben. *Card Hung* 2019; 49:105-110. DOI: 10.26430/CHUNGARICA.2019.49.2.10
- Sahn, D.J., DeMaria, A., Kisslo, J., Weyman, A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978;58(6):1072-83. doi: 10.1161/01.cir.58.6.1072.
- Lester, S.J., Ryan, E.W., Schiller, N.B., Foster, E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol*. 1999 Oct 1;84(7):829-32. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00446-4.

**5. A pitvari és kamrai aritmia markerek hemodialízis során történő szignifikáns megnyúlása felveti a nefrológiai protokollokban történő újítás szükségességét. A Debreceni Egyetemen történő vesepótló kezelések során rutinszerűen alkalmazzák-e**



***az elektrokardiográfiás követést a fokozott aritmiarizikós betegek azonosítása érdekében?***

A fokozott aritmia rizikójú betegek kiemelése a kardiovaszkuláris halálozás prevenciójának alapköve. Rutinszerűen a vesepótló kezelésben résztvevő betegekről a kezelés előtt, a kezelés után, illetve szívritmuszavarra utaló panasz esetén a kezelés közben készül EKG-regisztrátum, melyen azonban csak az alapvető EKG elemzési protokollt végzik el. A nem-invazív elektrokardiográfiás markerekkel történő aritmia rizikóbecslés lehetőségeit egyre szélesebb körben elemzik, és az eszközös lehetőségek is egyre szélesebb körben érhetők el, így várható, hogy a jövőben ez a vizsgálati módszer a mindennapi klinikai gyakorlatban is meg fog jelenni.

A Debreceni Egyetem Sürgősségi Klinikájára 2019-ben érkezett CardioSys Plus EKG-elemző szoftver alkalmas a fokozott aritmia rizikójú betegek felismerésére. Segítségével a P hullám időtartam és QT intervallum akár folyamatos elemzése is kivitelezhető. E módszerrel az intra-dialitikus szívritmuszavar-rizikó fokozódása akár azonnal felismerhető, s a klinikai aritmia kialakulása hatékonyabban megelőzhető.

***6. A pseudophaeochromocytoma tünetegyüttes kiváltásában az alprazolam megvonás kóroki szerepe bizonyítást nyert. A gyógyszer elhagyását követő latencia után jelentkező tünetek véleménye szerint csak a gyógyszermegvonásnak vagy egyéb kóroki tényezőknek is tulajdonítható?***

Az esetismertetésben vizsgált nőbetegünk anamnézisében 2004. óta esszenciális hipertónia, 2008. óta inzulinnal kezelt 2-es típusú cukorbetegség szerepeltek. 2004-ben szapora szívdobogásérzés, ismétlődő collapsus háttérében pánikbetegséget véleményeztek, mely miatt benzodiazepin kezelésben részesült, amit azonban 2013-ban hozzászokás miatt leállítottak. Emellett 2013-ban benignus, nem-toxicus, multinoduláris golyva miatt teljes thyreoidectomia történt, melyet követően tartós hormon-szubsztitúcióban részesült. A betegnek 2003. óta voltak rohamokban jelentkező, tenziókiugrással, szinusz tachikardiával, eszméletvesztéssel járó, pár percig tartó, és spontán szűnő rohamai, amik naponta akár több alkalommal jelentkeztek. Emiatt korábban már számos alkalommal vizsgálták, azonban szekunder

magasvérnyomás-betegség, szervi szívbaj, illetve a panaszokat magyarázó idegrendszeri eltérés nem igazolódott. A beteg kórtörténetét és a tünetek jellegét tekintve Klinikánkon is elvégeztük a szekunder hipertónia irányú kivizsgálást, amely szintén negatív eredménnyel zárult. A beteg ismert, inzulin terápiát is igénylő cukorbetegsége miatt, az egyes rohamok alatt vércukorszint meghatározás is történt, azonban hipoglikémia nem igazolódott. A tartós pajzsmirigyhormon-pótlás miatt ellenőriztük az sTSH és a szabad pajzsmirigyhormonok szérumszintjeit is, melyek alapján pajzsmirigy-funkciózavar kizárható volt. Hasi CT, MR angiográfia is készült, melyek eltérést nem mutattak. Korábbi koponya MR-n infrasellarisan, egy mucocelére gyanús elváltozást is leírtak, mely miatt idegyógyász, idegsebész szakorvosi véleményezés is történt, álláspontjuk szerint a beteg rosszuléteit ezen eltérés nem magyarázhatta. EEG vizsgálat során epilepszia nem igazolódott. Az  $\alpha$ - és  $\beta$ -adrenoceptorokat blokkoló gyógyszerek alkalmazásának köszönhetően a paroxizmusok súlyossága csökkent, de gyakoriságuk érdemben nem változott.

A pseudophaeochromocytomának 3 fő altípusa van (Mackenzie, et al., 2007):

- 1) A tünetek a szimpatikus idegrendszeri aktivációhoz hasonlóak normál katekolamin-szintek mellett. (anxietas, alkohol-megvonás).
- 2) Magasabb katekolamin-szinttel járó kórképek, ahol nem igazolható phaeochromocytoma (alvási apnoe, egyes gyógyszermellékhatások: például reboxetin, clozapin, iproniazid, brimonidin-tartarát). (Zornitzki, et al., 2007; Grover, et al., 2017)
- 3) Pheochromocytoma tüneteit utánzó adrenális tumorok (Conn-sy).

Mindezek alapján betegünk panaszainak hátterében kezdetben a fokozott szimpatikus idegrendszeri aktiváció állhatott, azonban 2013 után ehhez, a korábbi hosszas benzodiazepin terápia leállítása is additív tényezőként járulhatott hozzá, s a *neurogén kolecisztokinin (CCK) aktiválása révén* vezetett a beteg fokozódó panaszaihoz. A gátlás alól felszabadult neurogén CCK szerepet játszik a pánik kialakulásában. Ezen megállapításunkat bizonyította, hogy a benzodiazepin visszaadása után a beteg állapota fokozatosan javult, illetve a dózis átmeneti csökkentésekor a rohamok ismét jelentkeztek (pozitív challenge teszt).



Irodalom:

- Mackenzie, I.S., Brown, M.J. Pseudopheochromocytoma. *J Hypertens.* 2007;25(11):2204-6. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f0fdbbc.
- Zornitzki, T., Knobler, H., Schattner, A. Reboxetine treatment and pseudopheochromocytoma. *QJM.* 2007;100(1):61-2. doi: 10.1093/qjmed/hcl134.
- Grover, S., Sahoo, S. Mahajan, S. Clozapine-induced hypertension: A case report and review of literature. *Ind Psychiatry J.* 2017; 26(1): 103–105. doi: 10.4103/ipj.ipj\_9\_16

**7. A kolecisztokinin receptor aktiváció szerepének tisztázása a kutatói tevékenység fontos eredménye. Lát-e további terápiás lehetőséget e vonatkozásban?**

A kolecisztokinin  $\beta$ -receptor aktivitása és a vese proximális tubulusaiban végbemenő nátrium kiválasztás között kísérletes egér modellekben már bizonyítottak kapcsolatot, ugyanis megnövekedett sófogyasztás esetén a CCK- $\beta$  receptoron keresztül kialakuló szignál hatására fokozódik a nátriúrezis (Jiang, et al., 2016). Ez az összefüggés magyarázatot nyújthat a kolecisztokinin vérnyomás, volumen és értónus szabályzásban betöltött szerepével kapcsolatban. Ez a megfigyelés a nefrológia és a kardiológia határterületén egy új kutatási irányt szabhat.

Irodalom:

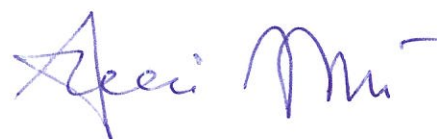
- Jiang, X, Chen, W., Liu, X, Wang, Z, Liu, Y, Felder, R.A., et al. The Synergistic Roles of Cholecystokinin B and Dopamine D5 Receptors on the Regulation of Renal Sodium Excretion. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146641. doi: 10.1371/journal.pone.0146641.

Végezetül ismételten szeretném megköszönni MTA doktori értekezésem alapos és gondos bírálatát, az érdekes és gondolatébresztő kérdéseket, az előremutató tanácsokat, melyeket későbbi munkám során mindenképpen szeretnék hasznosítani.

Köszönöm, hogy Professzor Úr alkalmasnak tartja értekezésem nyilvános vitára tűzését, javasolja disszertációm elfogadását és az MTA Doktora cím számomra történő odaítélését.

Debrecen, 2020. november 06.

Tisztelettel:



Dr. Szabó Zoltán