



Oktatás, kutatás, gyógyítás: 250 éve
az egészség szolgálatában

SEMMELWEIS EGYETEM

ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet

Igazgató

Dr. Ferdinandy Péter egyetemi tanár

OPPONENSI VÉLEMÉNY

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

Dr. Szabó Zoltán a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Sürgősségi Orvostan Tanszékének vezetője, a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Sürgősségi Klinika alapító igazgatója. Egyetemi doktori (PhD) fokozatát 2005-ben, habilitációját 2014-ben szerezte meg. Dr. Szabó Zoltán 2011 óta a Debreceni Egyetem Egészségtudományok Doktori Iskolájának akkreditált PhD oktatója. Vezetése mellett eddig 2 munkatársa szerzett PhD fokozatot, s további három Kollégájának PhD eljárása folyamatban van. Tudományos munkásságát eddig 72 tudományos közlemény fémjelzi, melyből 41 angol nyelvű, összesített impakt faktora az opponensi vélemény elkészítésekor 71, ebből a PhD fokozat megszerzése után 65,8 mely a jelölt folyamatos, aktív publikációs tevékenységét bizonyítja.

Dr. Szabó Zoltán MTA Doktori pályázatának alapjául a belgyógyászati, kardiológiai, sürgősségi orvostani és klinikai farmakológiai területeken végzett kiemelt vizsgálatok eredményei szolgálnak.

Formai megjelenésre és szerkesztésre vonatkozó észrevételek

A jelölt nagydoktori értekezésének első részében végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő, vesepótló kezelésre szoruló betegek pitvari és kamrai aritmia-rizikóbecsülésével kapcsolatos elektrokardiográfiás, echokardiográfiás és laboratóriumi paraméterek összehasonlító vizsgálatán alapuló eredményeit mutatja be. A disszertáció második részében a vegetatív idegrendszeri diszreguláció okozta potenciálisan életveszélyes tünetegyüttesrel, a pseudopheochromocytomával foglalkozik. Utóbbi vizsgálatának fókuszában a benzodiazepin megvonás lehetséges kóroki szerepének tanulmányozása áll.

Megállapítható hogy a nagydoktori értekezés témaválasztása időszerű, hiszen a vesebetegséghez társuló pitvari és kamrai aritmiák e betegcsoportban vezető halálókként szerepelnek, illetve az életminőséget jelentősen rontó kórállapotok.

A prevenciós szemléletű orvoslás, a szívritmuszavarok előre jelzésének képessége továbbá új, korszerű, a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás szempontjából kedvezőbb kimenetelt szavatoló vesepótló modalitások vizsgálata és alkalmazása a kardiológiai-nefrológiai-sürgősségi orvostani-farmakológiai határterületen megjelenő kérdések megválaszolásnak fontos eszköze.

A 214 számozott oldallal bíró értekezés bevezetésében a pitvarfibrilláció és a kamrai ritmuszavarok epidemiológiai diagnosztikai és terápiás vonatkozásának kiemelt elemeit részletesen olvashatjuk. A szokatlanul terjedelmes – mintegy 52 oldalt magában foglaló aritmológiai témájú bevezetés azért indokolt, mert megalapozza és magyarázza mindazon vizsgálatok indokoltságát, melyeket a jelölt a klinikai vizsgálatok bemutatása során később részletez. A bevezetés második részében (66-tól 72. oldalig) az olvasó betekintést nyer az autonóm idegrendszeri diszfunkció és aritmogenezis kapcsolatába, különös tekintettel annak farmakológiai vonatkozásaiba. Külön részfejezet foglalkozik a gamma-amino-vajsav központi idegrendszer működésében betöltött szerepével és a benzodiazepinek farmakológiájával, melyek előkészítik a később részletezett vizsgálatok eredményeinek megértését. Végül a bevezetés utolsó részfejezeteként a szerző bemutatja a pseudopheochromocytoma háttérül szolgáló kórfolyamatot és annak klinikai jellegzeteségeit. Ezt követi a témaválasztás indoklása és célkitűzések fejezetek (73-75. oldal) ahol a dolgozat két fő kérdéscsoportja, azaz a szívritmuszavarok előrejelzésére irányuló vizsgálatok és a benzodiazepinek aritmogenezisben betöltött szerepének vizsgálata jól elkülönülnek. A 76-109. oldalig a szerző a pitvari és kamrai ritmuszavarok megelőzésével, elektrokardiográfiás prevenciójával kapcsolatos eltérő vesepótló modalitások során nyert eredményeit részletezi, majd a 110-től 128 oldalig pedig a pseudopheochromocytomával kapcsolatos klinikai esetbemutatáson alapuló megfigyeléseit részletezi, s külön részfejezetben foglalkozik az anxiolitikum elvonás vegetatív idegrendszerre gyakorolt hatásával. A 126-tól a 131. oldalig vizsgálati eredményeit, új megállapításait 7 pontban összegzi. A 132. oldalon összefoglalja az elektrokardiográfiás markerek sürgősségi orvostanban történő alkalmazásának lehetőségeit, s kiemeli, hogy az elektrokardiográfiás paraméterek mérése a sürgősségi diagnosztikai és terápiás protokollokban egyre hangsúlyosabb szerepet kap. A köszönetnyilvánítást követően a szcientometriai adatok és irodalomjegyzék fejezetek kaptak helyet, utóbbiban 453 irodalmi hivatkozás szerepel.

A doktori mű megfelelően strukturált, gondosan összeállított. Ugyan a bevezetés a megszokottnál és az elvárhatónál részletesebben taglalja a pitvarfibrillációval és kamrai ritmuszavarokkal kapcsolatos, sürgősségi betegellátással összefüggő ajánlásokat és eljárásrendeket, azonban a dolgozatban bemutatott eredmények és azok sürgősségi betegellátásban betöltött szerepe alapján ez nem zavaró és könnyen indokolható.

Az értekezés az MTA doktori disszertációkkal szemben támasztott **formai követelményeknek megfelel.**

Tartalomra vonatkozó észrevételek

A szerző 30 végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő, vesepótló kezelésre szoruló beteg adatait dolgozta fel. Fő célkitűzése az volt, hogy választ kapjon arra, vajon a hemodiafiltráció nyújt-e számottevő előnyt a hagyományos hemodialízissel szemben az aritmia hajlam, illetve a szívritmuszavarok megjelenésének gyakorisága szempontjából. A kérdések megválaszolása érdekében már legalább 3 hónapja hemodiafiltráció programban szereplő betegek elektrokardiográfiás, echokardiográfiás és laboratóriumi eredményeinek gyűjtése és elemzése után ugyanezen betegcsoport több mint 3 hónapos hemodialízis kezelését követően a paramétereket ismételtén vizsgálták. Az elektrokardiográfiás (EKG) vizsgálatokat a kezelések során 5 alkalommal regisztrálták és háromszorosra nagyított görbéken független vizsgáló által a P hullám időtartamot, a QT távolságot és a T hullám csúcs-vég távolságot mérték, majd ezekből származtatták a P hullám diszperzió és QT diszperziót és az ún. aritmogenitási indexet. Minden kezelés kezdetekor és befejezését követően szívvultrahang vizsgálatot is végeztek, melynek során M mód, 2D és szöveti Doppler technikát is alkalmaztak. Az így kapott eredményeket az EKG és laboreredményekkel hasonlították össze.

A szerző főbb megállapításai:

- Hemodiafiltráció során sem a P hullám, sem a QT és T paraméterek szignifikáns mértékben nem változtak, míg hemodialízis során ezen aritmia markerek szignifikáns mértékben megnyúltak. E megfigyelés a konvektív transzporton alapuló, új kezelési mód, a hemodiafiltráció aritmia hajlamra vonatkozó védő szerepét sugallja.
- A szívvultrahang vizsgálatok során nyert adatok alapján a szerző arra következtet, hogy az intravaszkuláris és intrakardiális nyomásviszonyok a két vesepótló modalitás vonatkozásában eltérnek, a hemodiafiltráció során jelentősebb intrakardiális nyomáscsökkenés következik be, mely a bal kamra diasztolés funkcióját kedvezően befolyásolja. Az intrakardiális volumencsökkenés eltéréssel magyarázza a bal pitvari harántátmérő vonatkozásában megjelenő eltérést is. Mindezek a különbségek úgy következtek be, hogy az effektív volumencsökkenés vonatkozásában a két vesepótló kezelési módszer között nem volt szignifikáns különbség.
- A bal kamra tömegindex és a kamra repolarizációs markerek közötti korreláció alapján a szívizom tömegnövekedése a vesepótló kezelés fajtájától független aritmogén tényező.
- Bár a kezelések során pitvarfibrilláció, illetve malignus kamrai ritmuszavar nem jelentkezett, a pitvari és kamrai extraszisztolék gyakorisága a konvektív terápia során kisebbnek mutatkozott, mely ugyancsak a hemodiafiltráció aritmogenezisre gyakorolt kedvezőbb hatására utalhat.
- Kiemeli, hogy az értekezésben bemutatott vizsgálati módszereket azok kiemelkedő információtartalma alapján a DE KK Sürgősségi Klinikájában eljárásrendjébe beillesztették, s ez által a primer állapotfelmérés során a klinikai gyakorlatban lehetőség nyílik a betegek aritmia rizikójának becslésére.

- A pseudopheochromocytoma klinikai tünetegyüttesének kiváltásában az alprazolam elhagyása, vagy dózisredukciója kiváltó tényező, ennek bizonyítására az úgynevezett pozitív challenge teszt is bizonyítékul szolgált. A szerző és munkacsoportja a pseudopheochromocytoma tünetegyüttes lehetséges kóroki tényezőjeként a kolecisztokinin receptor aktivációját azonosították.

Az értekezés az MTA doktori disszertációkkal szemben támasztott **tartalmi követelményeknek megfelel.**

Kérdések

1. Az eltérő vesepótló modalitások során leírt elektrokardiográfiás változások hátterében a szerző elsősorban a volumenterek eloszlásának különbségeit nevezi meg. Milyen más tényezők játszhatnak szerepet az EKG vonatkozásában kimutatott eltérésekben?
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?
3. A pitvari és kamrai elektrokardiográfiás markerek mérése során manuális módszert alkalmaztak. Létezik-e más lehetőség e paraméterek mérésére? Vizsgálataik során próbáltak-e más mérési technikákat alkalmazni?
4. Az echokardiográfiás mérések során a bal pitvari harántátmérő meghatározásának módszerét alkalmazták. Történtek-e planimetriás, vagy volumetriás mérések a bal pitvar vonatkozásában?
5. A pitvari és kamrai aritmiamarkerek 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?
6. A pseudopheochromocytoma 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?
7. A kolecisztokinin receptor aktiváció szerepének tisztázása a kutatói tevékenység fontos eredménye. Lát-e további terápiás lehetőséget e vonatkozásban?

Összefoglaló vélemény

Dr. Szabó Zoltán vizsgálati eredményeit, a tézisekben szereplő új megállapításait értékes, előremutató megfigyeléseknek tartom. Vizsgálatai során nyert eredményeit rangos nemzetközi folyóiratokban publikálta.

Megfigyelései segítséget nyújtanak a végstádiumú vesebetegek aritmia rizikójának becsléséhez, lehetőséget adnak a vesepótló kezelésben részesülő fokozott rizikójú betegek felismeréséhez. Eredményei továbbá járulékos bizonyítékokkal szolgálnak a hemodiafiltráció aritmogenezisben betöltött kedvező tulajdonságaihoz.

A benzodiazepin megvonás és a pseudopheochromocytoma összefüggésének felismerése és a kolecisztoxinin receptor aktiváció mechanizmusának leírása egyben új gyógyszerfejlesztési és terápiás lehetőségeket rejt magában.

Fentiek alapján Dr. Szabó Zoltán eddigi kiemelkedő gyógyító, kutató munkájának elismeréseként és nagydoktori értekezésének alapos áttekintése alapján támogatom, hogy az MTA doktora eljárásban nyilvános védeése kitűzésre kerüljön.

Dr. Szabó Zoltán számára az MTA Doktora cím odaitélését javaslom.

Budapest, 2020. október 6.



Prof. Dr. Ferdinandy Péter

MTA doktora