

Opponensi vélemény

Dr. Szabó Zoltán „Sürgősségi ellátást igénylő szívritmuszavarok elektrokardiográfiás előrejelzése és a vegetatív idegrendszer aritmogenezisében betöltött szerepének vizsgálata nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegcsoportokban” c. MTA doktori értekezéséről

A megküldött magyar nyelvű MTA doktori értekezés 214 számozott oldalból áll: Címodal, Előszó, Tartalomjegyzék, Rövidítések jegyzéke (1-10. oldal), Bevezetés (11-12. oldal), Előzmények (Pitvarfibrilláció, Kamrai szívritmuszavarok és hirtelen szívhalál, Vesebetegség és aritmogenezis, Autonóm idegrendszeri diszfunkció és aritmogenezis kapcsolata (13-73. oldal), Célkitűzések (72-75. oldal), A klinikai vizsgálatok részletes bemutatása (76-119. oldal), Megbeszélés (120-128. oldal), Új megállapítások (129-131. oldal), Klinikai alkalmazhatóság (132. oldal), majd a Köszönetnyilvánítás, Saját közlemények jegyzéke, Szcientometriai adatok (133-147. oldal), végül Irodalomjegyzék (148-214. oldal).

Az értekezés alapjául szolgáló tudományos közlemények, absztraktok száma első szerzőként 13 (impakt faktora: 3,93), többedszerzőként 60 (ezeknél összesített impakt faktor 79,1), Hirsch index 9, g index 15.

A benyújtott MTA Doktori Értekezés teljes mértékben, mindenben megfelel az MTA Doktori Értekezésekkel szemben támasztott alaki és formai követelményeknek.

Az MTA Doktori Értekezés témája a sürgősségi ellátást igénylő pitvari és kamrai szívritmuszavarok elektrokardiográfiás előrejelzése és a vegetatív idegrendszer aritmogenezisben betöltött szerepének tanulmányozása volt nagy kardiovaszkuláris kockázatú vesebetegekben.

A pitvarfibrillációra és kamrai tachyaritmiára való hajlamot elektrokardiográfiás módszerekkel vizsgálta, emellett számos echokardiográfiás paramétert is tanulmányozott önkontrollos, cross-over vizsgálati elrendezésben hemodialízis és a modernebb, újabb vesepótló kezelés, a hemodiafiltráció kapcsán. A klinikai vizsgálatokba végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő 30 beteg (18 ffi, 12 nő, átlagéletkor: 61 év) lett bevonva, akik felváltva legalább 3 hónapos kezelés után hemodialízisben, illetve hemodiafiltrációban részesültek. A vesepótló kezelésekk előtt, majd 15, 30, 240 perc múlva, ezután a kezelést követő 2 óra elteltével 12 elvezetéses standard EKG felvételek készültek. Ugyanezen időpontokban vérmintavételek történtek (elektrolitek, vesefunkció), illetve 24 órás Holter-monitoros megfigyelésre is sor került. A kezelésekk előtt, illetve a kezelést követő 2 óra múlva echovizsgálat, NO, ADMA vérszint analízis is történt.

Az értekezés 13-41. oldalán szép összefoglalót tesz közzé a pitvarfibrilláció epidemiológiájáról, kóroki tényezőiről, diagnosztikájáról és kezelési lehetőségeiről, később áttekinti a vesebetegség és a pitvarfibrilláció kapcsolatát is.

Az értekezés 42-64. oldalán jó áttekintést ad a kamrai ritmuszavarok és a hirtelen szívhalál kapcsolatáról, a QT szakasz megnyúlás jelentőségéről, a vesebetegség és a kardiovaszkuláris rizikó összefüggéseiről.

A klinikai vizsgálatokkal kapcsolatban a következő kérdések merülnek fel:

- (1) Bár a 35. oldalon említi a stroke-rizikó megállapítására szolgáló CHA₂DS₂VASC score-t, a magas kardiovaszkuláris rizikójú 30 vesebetegnél nem lettek megadva a számértékek. Számos betegnek lehetett 2 vagy afeletti score-értéke.
- (2) Pitvarfibrilláció egyik beteg kórtörténetében sem szerepelt. Voltak-e megelőző Holter-vizsgálatok, amelyek asymptomatikus, látens nem-tartós vagy tartós pitvarfibrillációra utaltak volna?

- (3) Történtek-e utánkövetéses vizsgálatok, hogy a betegcsoportban tartós pitvarfibrilláció mikor alakul ki?
- (4) A hemodializálás és a hemodiafiltráció összehasonlítása kapcsán vizsgálták-e a testhőmérséklet alakulását, és ha igen, volt-e különbség a két kezelési mód okozta testhőmérséklet-változás között? Mint ismeretes, a hypothermiára való hajlam QT megnyúlást okozhat.
- (5) A krónikus veseelégtelen betegek kórlefolyásában gyakori a jelentős anaemia kialakulása. Volt-e különbség az anaemia fokában a két kezelési mód között a vesepótló kezelések előtt?
- (6) Hemodialízis során a P hullám intervallum és a P diszperzió szignifikáns mértékű megnyúlást mutattak. Mégis a Holter-monitoros megfigyelés kapcsán a szupraventrikuláris extraszisztolék számában szignifikáns különbség nem volt a két vesepótló kezelés között, pitvarfibrillációs epizód nem jelentkezett. Meg lehet-e állapítani egy bizonyos fokú P hullám intervallum, illetve P hullám diszperzió növekedési küszöböt, fokozódást, amely elérése esetén a pitvarfibrilláció kialakul?
- (7) Mivel magyarázható, hogy a QT intervallum és a QT diszperzió kiindulási értékei hosszabbak voltak hemodiafiltráció esetén, mint hemodialízis alkalmából? (A K^+ , Mg^{++} , Ca^{++} értékek azonosak voltak.) Itt is felmerül az a kérdés, hogy az elektrokardiográfiás paraméterek vonatkozásában (QT intervallum, QT diszperzió) ki lehet-e mutatni egy küszöbértéket, amelyen felül krónikus vesebetegeken komplex kamrai ritmuszavarok beindulnak?
- (8) A nagyon érdekes, szépen feldolgozott esetismertetésben az elején kimaradt, hogy a beteg 2013-ig milyen anxiolitikus és antidepresszáns kezelésben részesült és milyen adagokban? Érdekes, hogy az említett gyógyszerek elhagyását követő 1 évig a beteg tünet- és panaszmentes volt, rapid állapotromlás nem következett be. Mivel magyarázható az ilyen hosszú látenciaidő, a tünetek, panaszok ismételt megjelenéséig? A 24 órás Holter-monitorozás során érdekes lett volna figyelni, hogy a sinus tachycardiás roham hirtelen

vagy fokozatosan alakul ki, valamint a sinus-frekvencia napszaki ingadozása megtartott-e? Érdeemes lett volna egy 12 elvezetéses EKG-képet is közzétenni a roham alatti sinus tachycardiás epizódról. Felmerült-e a ritka sinus-csomó reentry tachycardia, vagy a sinus-csomó közeli pitvari tachycardia a sinus tachycardiás epizódok hátterében? Felmerült-e EPS elvégzése ennek tisztázására?

Az MTA Doktori Értekezés új megállapításai, eredményei szerintem a következők:

- (1) Hemodiafiltráció során a P-hullám intervallum és a P diszperzió nem változott szignifikáns mértékben, míg hemodialízis esetén az elektrokardiográfiai markerek szignifikáns mértékű megnyúlást mutattak. A P hullám intervallum és a P diszperzió, valamint a szérum nátrium és kalcium szintek vonatkozásában szignifikáns korrelációt tapasztaltak.
- (2) Hemodiafiltráció során jelentős bal pitvari harántátmérő-csökkenés mutatható ki.
- (3) Hemodiafiltráció során a QT intervallum és QT diszperzió nem módosult, azonban hemodialízis kapcsán mindkét elektrokardiográfias paraméter szignifikáns megnyúlást mutatott, a kamrai extraszisztolék is szignifikánsan gyakrabban jelentkeztek. Hemodiafiltráció során a kalcium és a QT intervallum között negatív korreláció, hemodialízis alkalmából a szérum nátrium szint és a QT intervallum között pozitív korreláció volt kimutatható.
- (4) Az EKG-n a T csúcs-vég távolság és az aritmogenitási index szignifikáns megnyúlása csupán hemodialízis során volt kimutatható.
- (5) A hemodiafiltrációval végzett vesepótló kezelés a szív aritmia-hajlama szempontjából biztonságosabb beavatkozás, mint a hemodialízis, mind pitvari, mind kamrai szinten.

- (6) A hemodiafiltráció a bal kamrai diasztolés funkcióra előnyös hatást fejt ki. A bal kamrai tömegindex és a repolarizációs EKG marakerek között mindkét vesepótló kezelés során egyaránt pozitív korrelációt mutattak ki. A NO és ADMA szérumszintje mindkét vesepótló modalitás során csökkent. A mitrális áramlási paraméterek (A és E/A), illetve az NO szérumszint között csak hemodiafiltráció során jelentkezett szignifikáns korreláció.
- (7) Kimutatták, hogy mindkét vesepótló kezelés kapcsán a bal kamrai szisztolés dysfunkció és a kamrai extraszisztole szám között összefüggés mutatható ki.

Összefoglalás

Dr. Szabó Zoltán MTA Doktori Értekezésének a témája sürgősségi ellátást igénylő szívritmuszavarok elektrokardiográfiás előrejelzése és a vegetatív idegrendszer aritmogenezisben betöltött szerepének vizsgálata nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegcsoportokban.

A választott klinikai téma fontos, időszerű, aktuális klinikai probléma vizsgálatával foglalkozik, amely a végstádiumú vesebetegek ezreit érinti. Az alkalmazott módszerek a korszerű elektrokardiográfiás markerek és a korszerű echokardiográfiás paraméterek világszerte elfogadott és alkalmazott noninvazív vizsgálati technikák a szív pitvari és kamrai aritmiahajlam, valamint a szív szisztolés és diasztolés funkciójának a pontos megítélésére, elemzésére. A pontosan elsajátított és alkalmazott módszerek mellett az értekezésben nyomon követhető a pontos klinikai megfigyelések, elemzések, összefüggések keresésének mindennapos gyakorlata is. Ezek segítségével mélyrehatóan tudta elemezni a hemodialízis és a korszerűbb hemodiafiltráció okozta elektrokardiográfiás markerek és az echokardiográfiás paraméterek változásait. Az így nyert kísérletes eredményeket, klinikai megfigyeléseket gondos irodalmi elemzéssel, kellő kritikával helyezte el a vesepótló kezelésekkel kapcsolatos aritmia-kutatás klinikai tárházában. Felhívta a figyelmet, hogy a modern hemodiafiltráció a szív aritmiahajlama szempontjából kevésbé kockázatos a hemodialízishez hasonlóan. Kitér

nik a jelölt kiemelkedő experimentális jártassága, problémamegoldó képessége, irodalmi tájékozottsága, az eredményekből levonható következtetések mérték- tartó, pontos levezetése. Az értekezésben található ábrák, táblázatok pontosak, megfelelőek, kellően alátámasztják az új eredményeket. Az irodalmi hivatkozások kellően áttekintik az értekezés témájával kapcsolatos irodalmat.

Tisztelt MTA Doktori Bizottság!

Mindezek alapján dr. Szabó Zoltán jelölt MTA Doktori Értekezését, téziseit elfogadásra ajánlom, javaslom az Értekezés nyilvános vitára tűzését, illetve a jelöltnek az MTA Doktora cím odaítélését.

Budapest, 2020. október 02.



Prof. Dr. Borbóla József PhD
egyetemi magántanár
kardiológus főorvos
Széchenyi-díjas
Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet
Felnőtt Kardiológiai Osztály
Budapest