

Opponensi vélemény Dr. Páll Dénes „A serdülőkori hypertonia jellegzetességei Magyarországon, különös tekintettel a célszerv-károsodásokra” c. MTA doktori értekezéséről

A hypertonia népegészségügyi jelentősége évek óta dokumentált, mind előfordulási gyakorisága, mind célszerv-károsodást okozó tulajdonsága révén számos gondot okoz nemcsak a napi klinikai gyakorlatban, hanem társadalmi szinten is. A hypertonia részoki szerepet kap a hazánkban nem túl jó statisztikai adatokkal jellemezhető kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás alakulásában. Nem véletlen, hogy a hypertonia felismerésével, az érintett betegek kivizsgálásával, kezelésével kapcsolatban nemzetközi és hazai irányelvek láttak napvilágot, amelyek bizonyos időközönként értelemszerűen megújulnak. A felnőttkorban jelentkező hypertonia számos jellegzetességét (előfordulási gyakoriságát, a patomechanizmusban szerepet kapó tényezőket, a diagnosztikai kritériumot, a célszervkárosodások mibenlétét, a kivizsgálás és a kezelés módját) jól ismerjük. Sokkal kevesebb adat áll rendelkezésünkre a fiatalokban (gyermek- vagy serdülőkorban) jelentkező hypertóniával kapcsolatban. Ez különösen igaz hazánkra, ahol a jelölt vizsgálat-sorozatának tervezésekor, mintegy 15 évvel ezelőtt csak szórványos klinikai megfigyelések eredményei voltak ismertek. Elvben joggal feltételezhető, hogy a serdülőkorban detektálható hypertonia klinikai következményei hasonlóak a felnőttkorban észleltéhez, de a részleteket, az előfordulási gyakoriságot, az epidemiológiai jellegzetességeket, a célszerv-károsodások jellemzői tulajdonságait szisztematikusan hazánkban korábban nem vizsgálták. Ezeknek a feltárása már csak azért is indokolt, mert napjaink jellegzetessége, hogy a helytelen táplálkozással, minimális testmozgással összefüggésben egyre terjedő elhízás megalapozza azt, hogy társuló kórképek (hypertonia, diabetes) előfordulására fiatalabb életkorban is egyre gyakrabban számíthatunk. A jelölt témaválasztása a vizsgálat-sorozat kezdetén ezért meglehetősen aktuális, hazai körülmények között indokolt és gyakorlati szempontból is szerencsés volt, miután a betegellátásban fontos kérdések megválaszolását tűzte ki célul.

Az értekezés a megkívánt formai követelményeknek megfelel.

A szerző 10 oldalon keresztül, 70 irodalmi hivatkozás felhasználva áttekinti a serdülőkori hypertonia epidemiológiáját, a mérés kivitelezésének jelentőségét, az ABPM szerepét a fehérköpeny-hypertonia felismerésében. Tárgyalja a hypertonia patomechanizmusában szerepet kapó tényezőket és a lehetséges célszerv-károsodásokat. Ez utóbbiak között csak

azokat említi részletesen, amelyeket klinikai körülmények között saját munkája során is vizsgált.

Az értekezés célkitűzéseit 2 oldalon keresztül taglalja, a konkrét célkitűzéseket 14 pontban, világosan megfogalmazza.

A vizsgálat módszertanát, a vizsgált személyek kiválasztását, a hat fázisban zajló szűrést és klinikai vizsgálatot, a vérnyomásmérés részleteit, a klinikai vizsgálatok során alkalmazott laboratóriumi méréseket, a képalkotó vizsgálati módszereket, a használt szűrővizsgálati adatlapot 16 oldalon keresztül, megfelelően strukturálva, jól érthetően, magyarázó táblázatokat és ábrákat felhasználva mutatja be. A szűrővizsgálatot az adatvédelem betartásával, „pilot study” során szerzett tapasztalok figyelembe vételével, a klinikai vizsgálatokat megfelelő etikai engedély birtokában végezték. A folyamatábrából jól követhetően kiderül, hogy a 10.381 teljes populációból a végső minta 10.194 fő lett, a hypertóniásnak bizonyult 216 főből 128 egyént tudtak részletesen vizsgálni, akik között 120 esetben primer hypertóniát és 8 fő esetében secunder hypertóniát állapítottak meg. A statisztikai analízis módszereit kicsit szűkszavúan, 1 oldalon keresztül ismerteti.

A jelölt az eredményeket 53 oldalon keresztül, a célkitűzésekben megfogalmazott sorrendben, a fontosabb adatokat táblázatokban feltüntetve és ábrákkal szemléltetve ismerteti.

A megbeszélés fejezetben 35 oldalon keresztül a jelölt saját eredményeit összeveti a rendelkezésre álló irodalmi adatokkal, rámutat az egyezőségekre, ill. az esetleges eltérések lehetséges okaira. Minden esetben megadja, hogy mely eredmények minősülnek a megjelenés időpontjában - hazai vagy nemzetközi viszonylatban is - új eredménynek.

Az új megállapításokat a jelölt 2 oldalon keresztül 10 pontban sorolja fel.

Az irodalomjegyzék 245 citátumot tartalmaz, a jegyzék összeállítása láthatóan kellő gondossággal történt.

A saját közlemények jegyzéke az értekezést megalapozó 32 *in extenso* publikációt tartalmaz, feltüntetve az impakt faktorokat. Feltüntetve szerepel 56 további közlemény is. Ez utóbbiak

között azonban szerepelnek nem lektorált lapok is (Kardiológus, Tényeken alapuló orvoslás, Magyar Orvos) - ezeket említését talán szerencsésebb lett volna mellőzni.

Végül néhány formai észrevétel. Az értekezés megfelelően strukturált, az összeállítás érzékelhető gonddal történt. Néhány apró elnézést talán nem felesleges megemlíteni. Az ortográfia következetes, elég bántó viszont, hogy éppen a hipertonia írásmódja eltérő az értekezés címében a fedőlapon (hipertonia), miután az értekezés címlapján belül és szöveg közben végig hipertonia szerepel. A táblázatok számozása szöveg közben a 3. és 4. táblázatot illetően téves, elcsúszott, később a rend helyreáll. A 36. ábra (87. old.) után a 118. oldalon a 4. ábra következik. Önvérnyomás-mérés (4. ábra) helyett talán helyesebb lenne a vérnyomás-önellenőrzés kifejezést használni.

Az értekezés áttekintése közben felmerült kérdések:

A módszertant illetően:

- Hogyan történt az antropometriai adatok (testsúly, testmagasság, derékkörfogat, csípőméret) mérése az osztályteremben? Erre vonatkozóan nem található adat az értekezésben.
- A 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozás résznél (29. old) az olvasható szöveg közben, hogy a nappali átlag kiszámításánál a 10-20 óra közötti, az éjszakainál a 24-05 óra közötti mérési eredményeket vették figyelembe. A nemzetközi referenciaértékeket bemutató 1a és 1b táblázatnál a fejlécben viszont a nappali és éjszakai vérnyomás mérési tartama kisé eltérő (8-20 óra, ill. 0-6 óra). Van-e ennek az eltérésnek jelentősége az adatok összehasonlítása során?

Tekinthetjük-e a jelölt vizsgálata során a nappali, ill. éjszakai értékeket ébrenlét, ill. alvás alatti értékeknek? Regisztrálták-e a vizsgált egyének az ABPM napján az ébrenlét és alvás kezdetének, ill. végének időpontját?

Nem okozhat-e esetleg torzítást, hogy a 24 órás ABPM vérnyomásátlagokat feltehetően minden mérési eredményt felhasználva állapították meg, a nappali és éjszakai vérnyomásátlagoknál azonban kilenc órányi mérési eredményt nem használtak?

Az eredményeket illetően:

- A 38. old. 5. táblázat a vérnyomás és a pulzus, ill. az életkor, a testmagasság, a testtömeg és a BMI közötti korrelációt tünteti fel. A vérnyomásértékek esetén a szignifikancia valamennyi esetben $p < 0,01$ volt. Az életkor és systolés vérnyomás közötti korreláció r értéke 0,059 a diastolésé 0,056. A szignifikancia számszerű értékének alakulásában nyilvánvalóan szerepet kapott az, hogy az esetszám több ezres nagyságrendű volt. Hogyan ítéli meg az ilyen jellegű statisztikai összefüggés biológiai relevanciáját a jelölt?
- A vérnyomást befolyásoló tényezők hatását többszörös regressziós modell segítségével vizsgálták (42.old.), a 9. ábra a systolés vérnyomást befolyásoló tényezőket, a 10. ábra a diastolés vérnyomást befolyásoló tényezőket szemlélteti. Szöveg közben az olvasható: „A diastolés vérnyomás esetén a BMI a legnagyobb befolyással bíró faktor (béta: 0,25). A nem, bár szignifikáns módon befolyásolta a diastolés vérnyomást, relatív súlya lényegesen kisebb volt, mint a systolés érték esetén (béta:-0,09).” Helytálló ez a fogalmazás, ha a 9. és 10. ábrát is tekintjük?
Összességében véve a jelölt által vizsgált tényezőkkel a systolés érték 28%-ban, a diastolés vérnyomás 18%-ban volt magyarázható. A jelölt szerint milyen további tényezőkkel lehet számolni elvileg a serdülők hipertóniájának kialakulásában?
A dohányzás és az alkoholfogyasztás bár csak igen kis mértékben, de nem pozitív (vérnyomást növelő) befolyásoló tényező az ábrák szerint. Mi lehet ennek a magyarázata?
- A hipertóniásnak bizonyult és klinikai vizsgálatban részt vevő 120 fő mellé random módon választottak normotóniás 60 serdülőt. A 13. táblázatból (50.old.) kiderül, hogy a két csoport között az életkort tekintve szignifikáns különbség ($p < 0,001$) adódott, bár az eltérés számszerűen nem túl nagy. Nem lett volna-e célszerűbb random módon, de életkorhoz illesztve kontrollcsoportot választani - miután az életkornak a vérnyomás alakulásában komoly szerepe van?
- Az ACE gén polimorfizmusának vizsgálata (53. old.), ill. a polimorfizmus és a szövődmények összefüggésének analízisa (59-60. old.) az esetszám miatt nem képezi az értekezés erős részét (120 fő hipertóniás és 58 egészséges serdülő összehasonlításával, ill. 120 hipertóniás vizsgálatával a kérdés érdemben nem tanulmányozható - ahogy ezt a jelölt egyébként meg is jegyzi a megbeszélés részben).

Összefoglalva:

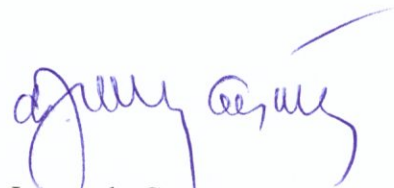
A jelölt az értekezésben az elmúlt közel másfél évtizedben végzett, a serdülőkori hypertonia epidemiológiáját, patomechanizmusát feltárandó, a célszerv-károsodások jellegzetességeit vizsgáló klinikai munkásságát összegzi. A szűrővizsgálatot maga tervezte, a kivitelezést irányította, az adatok értékelését koordinálta, az eredményeket saját maga interpretálta. A célszerv-károsodások vizsgálata egyetemi kollaboráció keretén belül valósult meg, a munkacsoport vezetője a jelölt volt. Noha az értekezésben epidemiológiai jellegű adatok is szerepelnek, az egész vizsgálatsorozat klinikai indíttatásúnak minősíthető. A jelölt eredményei hitelesek. A jelölt irodalmi munkássága példás, legfontosabb eredményeit angol nyelven *in extenso* közölte, ugyanakkor a magyar nyelvű publikálást sem mellőzte. A jelölt több megfigyelése hazánkban és Közép-Európában elsőnek minősül, azok a nemzetközi irodalomban is új adatnak számítanak. A jelölt munkássága ráirányította a figyelmet arra, hogy manifeszt hypertoniára, ill. fehérköpeny-hypertoniára már serdülőkorban is számíthatunk, annak felismerése egyszerű, kezelése megfelelő módon biztosítható, így a célszerv-károsodások kialakulása megelőzhető, késleltethető. A jelölt az értekezésben hangsúlyozza a primer prevenció fontosságát, aminek napjainkban már gyermek- és serdülőkorban is jelentősége van. Az értekezésében szereplő adatok közül az alábbiakat tartom a legfontosabb, új, eredeti eredménynek:

- A serdülőkori hypertonia prevalenciája a vizsgált kohorszban 2,53% volt. A több mint 10.000 serdülőt bevonó vizsgálat eredmény alapján meghatározta a régiónkra jellemző, korra, nemre és testmagasságra bontott alcsoportok normális és kóros vérnyomásértékeit.
- Serdülőkorban is számíthatunk fehérköpeny-hypertoniára, ennek felismerése érdekében az ABPM vizsgálatot szorgalmazni kell.
- Serdülőkori hypertoniában a plazma NO-koncentráció csökken, az endothelin-1 szint nő, ennek a ténynek a hypertonia patomechanizmusában szerepe lehet.
- Serdülőkori hypertoniában a célszervkárosodások korai stádiuma azonosítható: a carotis intima-media vastagsága megnő, a bal kamra izomtömeg indexe nagyobb (a normotoniásokhoz viszonyítva).

- Serdülőkori manifeszt hipertóniában az agyi arteriolák reaktivitása csökken (a normotóniásokéhoz viszonyítva), ugyanez igazolható volt a fehérköpeny-hypertóniás serdülők körében is.

Az értekezés egészét mind tartalmi, mind formai szempontból mérlegelve azt nyilvános vitára alkalmasnak tartom, s sikeres védelem esetén a magam részéről az MTA doktora tudományos fokozat odaítélését javaslom.

Budapest, 2014. január 10.



Dr. Jermendy György
az orvostudomány doktora
c. egyetemi tanár