

Válaszok Prof. Dr. Csanádi Zoltán, az MTA doktora bírálataira, kérdéseire

Először is szeretném hálásan megköszönni, hogy Professzor Úr elvállalta MTA doktori értekezésem bírálatát, időt és energiát fordított annak alapos átnézésére, értékelésére. Külön köszönöm és megtisztelőnek tartom a munkámmal kapcsolatos pozitív értékelését.

Professzor Úr megjegyzéseivel, kérdéseivel kapcsolatos válaszaim a következők:

- A vizsgált kórképek közös nevezőjét leginkább az életveszélyes kamrai aritmiák és a hirtelen szívhalál kockázat jelenti, szerencsés lett volna erre a címben is utalni. A Bevezetés fejezet a 3 említett témakör külön-külön, egymást követő leírását tartalmazza. Hiányoltam néhány olyan bevezető gondolatot, amire ezek a szerteágazó kutatási témák felfűzhetők, ami egyfajta kohéziót, logikai kapcsolatot teremt közöttük. A Megbeszélés fejezetből pedig hiányoltam egy összegzést az eredmények klinikai relevanciájáról arról, hogy a napi terápiás gyakorlatunkat miben lenne fontos a jövőben megváltoztatni.

A választ részben Raskó István Professzor Úr lényegében egyező kérdéseire együttem meg.

Valóban, a disszertációban érintett kórképek közös jellemzője az aritmiákra való hajlam fokozott volta, és az is igaz, hogy a disszertáció három fejezete közül kettőben a tárgyalt eredmények közvetlenül, vagy közvetve kapcsolódnak a betegségek aritmogén jellegéhez. Fentiek alapján a disszertáció címében az 'aritmogén' szó jelzőként való használata teljes mértékben helyes lett volna. Mindazonáltal a disszertáció címválasztását ebben a szempontból az befolyásolta, hogy a disszertáció harmadik alfejezetében, a hypertrophiás cardiomyopathiában végzett alkoholos ablációval kapcsolatos vizsgálatokban nem a betegség aritmogén, hanem obstruktív jellegén volt a hangsúly, így az aritmogén szó címben való szerepeltetése nem reprezentálta volna a disszertáció egészét. Annak a két alfejezetnek a címében, ahol közvetlen kapcsolódás van a betegségek aritmogén jellegéhez, ott az aritmogén szó hangsúlyosan megjelenik.

Teljesen igazat adok Professzor Úrnak abban, hogy a Bevezetés részben szerencsés lett volna néhány általános, a betegségeket általánosságban jellemző gondolatot megfogalmazni, illetve a Megbeszélés részben az eredmények klinikai relevanciáit még jobban hangsúlyozni. Itt külön érdemes lett volna az örökletes kardiológiai kórképekkel kapcsolatos genetikai vizsgálatok és családszűrés témakörét érinteni. Utóbbi különösen relevánsnak látszik annak a fényében, hogy fenti témákról vezető kardiológusok társaságok (American Heart Association, American

College of Cardiology, European Society of Cardiology) is már klinikai útmutatók szintjén foglalkoznak.¹⁻³

Az örökletes kardiológiai kórképekben végzett genetikai vizsgálat diagnosztikai jelentőségére való tekintettel, a Heart Rhythm Society és a European Heart Rhythm Association 2011-es ajánlása szerint a legtöbb cardiomyopathia és ioncsatorna féleségben a genetikai tanácsadás, a családtagok szűrővizsgálata és a genetikai vizsgálat elvégzése javasolt (I. osztályú ajánlás).^{1, 4} Amennyiben a betegség nem magyarázható egyértelműen nem-genetikai okokkal, minden cardiomyopathiás beteg esetén genetikai tanácsadás javasolt. Lehetőség szerint genetikai vizsgálat ajánlott a hozzátartozók kaszkádszerű genetikai szűrésére. A genetikai vizsgálatnak ki kell terjednie a leggyakrabban szerepet játszó kóroki génekre (pl. hypertrophiás cardiomyopathia esetén a sarcomer proteint kódoló, vagy arrhythmogén jobb kamrai cardiomyopathia esetén a dezmoszóma fehérjéket kódoló génekre). Nem egyértelmű klinikai diagnózis esetén (pl. sportolók esetén) szakértő team által koordinált genetikai vizsgálat csakis a részletes klinikai vizsgálatok elvégzése után jön szóba. A post-mortem szövetminták vagy DNS-minták genetikai vizsgálata értékes lehet az élő rokonok számára.

Ha egy cardiomyopathiás betegben definitív kóroki genetikai mutációt azonosítanak, a hozzátartozókat előzetes felvilágosítás alapján mind klinikai, mind genetikai vizsgálatnak kell alávetni, és felmérni, hogy hordozzák-e ugyanazt a mutációt, és klinikailag érintettek-e. Ha a mutáció nincs jelen, utánkövetésük nem szükséges, de tünetek jelentkezése esetén újabb vizsgálat válhat szükségessé. Amennyiben nem történik genetikai vizsgálat a probandban, vagy az nem igazol definitív mutációt, illetve egy vagy több ismeretlen jelentőségű genetikai variánst talál, az első ági felnőtt hozzátartozóknak fel kell ajánlani a klinikai szűrés lehetőségét (EKG, echokardiogram). Ha ezeken nem látható eltérés, az életkortól, a családban előforduló cardiomyopathia súlyosságától és az aktív versenysport-részvételtől függő rendszeres időközönként fel kell ajánlani nekik az újbóli állapotfelmérést. Azoknál, akik a betegség korai stádiumának megfelelő nem diagnosztikus tüneteket mutatnak, eleinte 6-12 hónapos időközönként, majd ritkábban kell kontrollon jelentkezniük, amennyiben a tünetek nem progrediálnak. Minden, újkeletű kardiovaszkuláris tünettől jelentkező hozzátartozó állapotát azonnal újra fel kell mérni.

A genetikai diagnózis különös fontos a cardiomyopathia fenokópiákban (pl. Danon betegség, transthyretin amyloidosis, Fabry betegség) ahol a pontos kórisme speciális terápiás eljárásokat indikálhat. Jó példa erre a *GLA* génmutációk által okozott, az alfa-galaktozidáz enzim defektusához vezető Fabry betegség, mely egyes eseteiben csak szívspecifikus, hipertrófiás

cardiomyopathia képében megjelenő eltérést látunk. A Fabry betegségben alkalmazott enzimpótló terápia megállíthatja, lelassíthatja a betegség progresszióját, így a specifikus diagnózis specifikus terápia indítását alapozza meg. Hasonló mondható el a Danon betegségről, mely a *LAMP2* génmutációk által okozott, hipertrófiás cardiomyopathia, vázizom disztrofia és mentális retardáció formájában megjelenő, X-kromoszómához kötött kórkép. Danon betegségben nagyon gyors a betegség progressziója, és az érintett fiúbetegek életük harmadik évtizedében progresszív szívelégtelenség következtében meghalnak. Amennyiben ismert -a jórészt csak genetikai alapon felállítható- pontos diagnózis, korán fel kell vetni a szívtranszplantáció lehetőségét, mely az egyetlen effektív terápiás modalitás a betegek túlélése szempontjából.

- A munka hipertrófiás kardiomiopátiában megfigyelhető intercelluláris kapcsolatok változására vonatkozó része egy 1996-ban a Heart-ban közölt publikációra épül, ami a jelölt legmagasabb idézettséget elért közleménye. Ebben 6 HCM-es beteg szívéből származó mintán, Connexin 43 fehérje ellenes antitesteket használva vizsgálják a gap junction lokalizációjának változásait a HCM-re specifikus myocardial disarrayt mutató, valamint egyéb területeken. A 6 beteg életkorára, klinikai jellemzőire vonatkozóan semmilyen információ nem szerepel. Kérdésem: Milyen súlyosságú HCM-es betegeken végezték a vizsgálatokat? Az aorta stenosisos vagy hipertóniás betegeknél találtak-e eltérést a gap junction elrendezésben?

Professzor Úrnak teljesen igaza van abban, hogy a vizsgálatba bevont betegek részletes demográfiai és klinikai jellemzőit nem tüntettük fel az eredeti publikációban, csak a nem (három férfi, három nőbeteg), ill. a koreloszlásukat (23-78 év). Utóbbinak az a magyarázata, hogy a vizsgálat csak és kizárólag a szövettani mintákon észlelt dezmoszóma és gap junction eltérések hisztológiai leírására vonatkozott. Természetesen a kis elemszámról való tekintettel nem tettünk kísérletet arra, hogy akár demográfiai, akár klinikai jellemzőkkel korrelációt keressünk. Modern terminológiával élve, a vizsgálatba való bevonásnak csak a hypertrophias cardiomyopathia diagnózisa, szövetminta rendelkezésre állása, és a szövetmintában a myofiber disarray megléte volt a „beválasztási kritériuma”, korra, nemre, klinikai jellemzőkre való tekintet nélkül.

Az akkor vizsgált esetek dokumentációját utólag áttekintve, a 6 HCM-es beteg között három férfi és három nőbeteg volt, átlagéletkoruk 46 ± 21 év (23-78 év) volt. A 6 beteg közül 2 obstruktív, 4 non-obstruktív HCM-ben szenvedett, egy betegben korábban septalis myectomy történt. Két beteg hirtelen szívhalál, 4 beteg szívelégtelenség következtében halálozott el. A

betegek kórboncoláskori szív súlya 612 ± 228 g ($400-1020$ g), a maximális bal kamra fal vastagság 25 ± 6 mm ($15-30$ mm) volt.

A kontroll szívizom mintákban (korban és nemben illesztett, aorta stenózisban és hypertóniában szenvedő betegből származó szövetmintákban) a junctionális fehérjék lényegi kóros eltérést nem mutattak, azok az intercalaris discusokban lokalizálódtak, mint fénylő, pontszerű aggregátumok. A hosszanti irányban metszett rostokban az immunfestett discusok mint rövid, harántirányban elrendeződött sávok formájában jelentek meg, jórészt egymással párhuzamos lefutást mutatva. A keresztmetszetben megjelenő izomrostokban a discusokat mint ovoid struktúrákat lehetett megfigyelni. A connexin 43 jelzett gap junction-ök a discusok szélein egy prominens gyűrűt mutattak "face on" elhelyezkedésben vizsgálva. Az immunfestett dezmoszómák a kontroll mintákban uniformis eloszlást mutattak az intercalaris discus területén.

Kérdések:

- A repolarizációs paraméterek vizsgálatát egymást követően diagnosztizált betegeken végezték, vagy voltak egyéb szempontjai a kiválasztásnak?

A repolarizációs paraméterek vizsgálata egymást követő, konszekutív betegeken történt. Egyéb szempontja a beteg beválasztásnak nem volt.

- Saját eredményei alapján, a hipertrófia index-szel mutatott összefüggés alapján lát-e egy lehetséges cut off értéket a rövid távú beat to beat QT variabilitásra vonatkozóan?

Vizsgálatunkban 37 HCM-es beteget és 37 egészséges kontroll személyt vizsgáltunk, mely elemszám biztosan kevés klinikailag releváns cut-off érték meghatározása céljából. A rövid távú QT variabilitás is normális eloszlást mutató változó, amennyiben a klinikumban általános normál+2 standard deviáció értéket tekintjük a normális értékek felső határának, saját adatainkból kiindulva ez a cut off érték 5.2 ms-nak adódik. Ennél nagyobb értékek esetén mindössze 2.35% az esély arra, hogy az adott érték „normális” legyen. Mindazonáltal egy lehetséges cut-off érték meghatározásának inkább akkor lenne jelentősége, ha a rövid távú QT variabilitás és egyes adverz klinikai események között, mint pl. a hirtelen szívhalál bekövetkezése között, egyértelmű összefüggést lehetne kimutatni, és a cut-off érték feletti QT variabilitás érték egyértelmű rizikófaktorként lenne szerepeltethető.

- Mivel magyarázza, hogy a bal kamra hipertrófia echocardiográfiás paramétereivel nem, az MR-val mért indexekkel viszont volt EKG korreláció?

Az echocardiographiás paraméterek között standard echocardiographiás paraméterekkel, köztük a bal pitvari átmérővel, a bal kamra vég-systolés és vég-diasztolés átmérőjével és volumenével, és az ejekciós frakcióval történt összehasonlítás. Fenti paraméterek inkább a HCM-es szív hemodinamikai állapotát tükrözik, ill. közülük egyesek, mint pl. a bal pitvari átmérő megnövekedése, inkább a HCM-ben jelen lévő diasztolés diszfunkciót jelzik.

A szív elektromos aktivitásával, ill. az elektromos aktivitás esetleges inhomogenitásával természetesen a bal kamrai izomtömeg, ill. a bal kamra hypertrophia mértéke áll összefüggésben. A bal kamra izomtömeg mérésében az MRI vizsgálat a 'gold standard', hiszen egyéb non-invazív kardiális képalkotó módszerekkel összehasonlítva, az MRI kiváló térbeli felbontást biztosít, éles kontrasztot teremtve a vér és a myocardium között, valamint teljes tomográfiás képalkotást tesz lehetővé a bal kamrai myocardiumról, melynek következtében pontos leírást nyújt a bal kamrai hypertrophia mértékéről, elhelyezkedéséről és kiterjedéséről. A tomographikus megjelenítés alapján az endo- és epicardiális felszínek bejelölésével a bal kamrai izomtömeg pontosan kalkulálható. Saját vizsgálatunk alapján, melyben 44 hypertrophias cardiomyopathiában szenvedő beteg vizsgáltunk, igazoltuk, hogy nincs erős korreláció ($r: 0.385-0.600$) a HCM-ben meglévő hypertrophiat jellemző tradicionális echocardiographiás paraméterek (maximális bal kamra falvastagság, Maron-Spirito score, Wigle score) és az MRI-vel meghatározott tényleges bal kamra izomtömeg között. Fentiek alapján a bal kamra hypertrophia mértékét legpontosabban leíró MRI adatokat használtuk munkánkban a rövid-távú QT variabilitással való összehasonlításra.

A kóroki mutációk azonosítása és fenotípus-genotípus összefüggések vizsgálata familiáris aritmogén kardiológiai kórképekben címszó alatt 45 HCM-es beteg szisztematikus vizsgálatát végezték. Itt sem derül ki a dolgozatból, hogy ez a 45 beteg minek az alapján került be a vizsgálatba. Egy adott időszakban egymást követően diagnosztizált HCM-es betegekről van szó, vagy egyéb szelekciós szempont volt?

A 45 HCM-es beteg genetikai vizsgálata itt is egymást követő, konszekutív betegekben történt. Egyéb szempontja a beteg beválasztásnak nem volt. A kiválasztott betegek annyiban

nem tekinthetők a régióra jellemző populációs mintának, hogy az SZTE Kardiológiai Központja cardiomyopathia centrum lévén az ország minden területéről gondoz betegeket és természetesen főként a súlyosabb, komplexebb esetek referálása történik felénk. Ebből a szempontból bizonyos szelekciós torzítás nem zárható ki.

- A 45 beteg közül 6-nál találtak myoglobin-kötő C protein3 (MYBCP3) génmutációt, közülük 5 beteg összesen 62 családtagjánál végeztek mutáció analízist SSCP chromatográfiával az MYBCP3 génben és szomszédos intronikus régiójában. Kérdésem: Ehhez az összehasonlításához milyen minta szolgált negatív kontrollként?

A genetikai vizsgálatokhoz azonos régióból származó, ismert kardiológiai betegségben nem szenvedő, 149 egészséges személy szolgált kontrollként. Az azonos régióból származó kontroll egyének adatain kívül publikus adatbázisokban (Exome Aggregation Consortium, Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Browser, dbSNP, Ensembl ClinVar) is ellenőrizzük, hogy egy adott variáns szerepel-e az adatbázisokban (a világ más részén azonosították-e már, és ott milyen klinikai fenotípussal társult) ill. mekkora az allélfrekvenciája. Amennyiben a mutációt másutt még nem azonosították, vagy nagyon alacsony az allélfrekvenciája, esetlegesen adat van arról, hogy egyértelműen kóros fenotípussal társul, az a mutáció kórokisága mellett szól.

- A 3-4 táblázat és a 1-9 sorszámú ábrák elhelyezése megkérdőjelezhető, szerző az eset közlések kapcsán érezhetően a módszer-eredmény elkülönítésének dilemmájával küzd, néhol következetes, a genetikai leletet tekinti eredménynek, máshol az egyéb klinikai eredmények (pl. ekg) keverednek, nem konzisztens helyen jelennek meg.

A választ Raskó István Professzor Úr lényegében egyező kérdésére együtt adom meg.

A disszertáció megírásánál azt az elvet követtem, hogy amennyiben a genetikai vizsgálat, tehát egy adott genetikai mutáció azonosítása, a „genotipizálás” volt a vizsgálat célja egy adott betegben, vagy betegpopulációban (pl. *LAMP2* génmutációk azonosítása Danon betegség gyanúja esetén, vagy *TTR* génmutációk azonosítása transthyretin amyloidosis gyanúja esetén) akkor az adott beteg, vagy betegpopuláció klinikai jellemzőit a 'Betegek és Módszerek' fejezetben tárgyaltam, hiszen itt ők voltak a vizsgálat alanyai. Amennyiben egy adott genetikai mutáció vagy mutációk klinikai jellemzése, a „fenotipizálás” volt a vizsgálat célja (mint pl. családszűrési vizsgálatoknál) itt a korábban azonosított mutáció volt a kiindulási alap, az észlelt

klinikai fenotípus pedig a vizsgálat eredménye, így utóbbi adatok kerültek az 'Eredmények' fejezetbe.

- Végzett-e, vagy ismer-e a genetikai vizsgálat költséghatékonyságával kapcsolatos bármilyen elemzést HCM-ra, HCM fenokópiákra, illetve általában kardiológiai kórképekre vonatkozóan?

HCM-el kapcsolatban több, Ausztráliából és az Egyesült Királyságból származó költséghatékonysági vizsgálat is elérhető a szakirodalomban, melyek mind a genetikai vizsgálat költséghatékonysága mellett szólnak.^{5, 6} Utóbbiak alapja természetesen az, hogy míg a genetikai vizsgálat egy adott kóroki mutáció esetén egy adott családban egyértelműen azonosítja a mutációhordozókat és potenciálisan érintett családtagokat, addig genetikai diagnózis nélkül a családtagok rendszeres klinikai szűrővizsgálaton kell, hogy áteszenek. Fenti közlemények természetesen a genetikai vizsgálatokat és a klinikai szűrővizsgálatokat illetően is feltételezéseket kell, hogy tegyenek. Inglés és mtsai egy olyan modellben vizsgálták a genetikai vizsgálat költséghatékonyságát, melyben a klinikai szűrővizsgálat kardiológussal való szakvizsgálatot, EKG-t és echocardiographiát foglalt magába.⁵ Fenti szűrővizsgálat 18 és 30 éves kor között két évente, 30 éves kor felett 3 évente ismétlődött. A genetikai vizsgálat árát 2.000 ausztrál dollárban (kb. 1.300 euro), a genetikai teszt pozitivitási arányát 63%-ban, a proband családjában a további tesztelendő családtagok számát 4 családtagban modellezték. Eredményeik szerint az inkrementális költséghatékonysági ráta (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 785 ausztrál dollár (587 euro) volt megnyert minőségi életévenként (quality-adjusted life-year gained), mely a genetikai tesztelés jelentős költséghatékonyságát jelezte. Hasonlóan kedvező eredményeket publikáltak Wordsworth és mtsai is a HCM-ben végzett genetikai tesztelést illetően.⁶

Hosszú QT szindrómával végzett genetikai teszteléssel kapcsolatban hasonló költséghatékonyságról számolnak be tanulmányok.⁷ Tekintettel arra, hogy a genetikai tesztelés a technikai fejlődés következtében egyre inkább olcsóbb és olcsóbb lesz, fenti költséghatékonysági adatok vélhetően még kedvezőbbek lesznek a közeljövőben.

- Bár az idiopátiás cardiomyopathia congestív formáinak vizsgálata nem tárgya az értekezésnek, mint cardiovasculáris genetikával foglalkozó szakember, látja-e értelmét rutinszerű genetikai vizsgálatoknak ebben a kórképben is?

A nagyfokú genetikai heterogenitást mutató dilatatív cardiomyopathia (DCM) az esetek kb. 25-30%-a lehet priméren genetikai eredetű.⁸⁻¹⁰ Az erőgenerálás defektusán keresztül hathatnak egyes sarcomer fehérjéket kódoló génekben (béta myozin nehéz lánc-, troponin T-, alfa tropomyozin, stb. gének) kimutatott mutációk. Az erőátvitel defektusa lehet az elsődleges a dystrophin-sarcoglycan komplex-et érintő mutációk esetén, melynek egyes komponenseit kódoló gének (dystrophin, delta-sarcoglycan) mutációja esetén DCM alakulhat ki. Egyes intermedier filamentum génekben (pl. dezmin) ill. a Z-sáv fehérjéit kódoló génekben is kimutattak DCM-et okozó génmutációkat.¹¹⁻¹³ Fentiekén túl ismertek olyan gének, melyek mutációi DCM-et okoznak, de a betegséget kialakító patomechanizmus ismeretlen. Ilyen pl. a tafazzin és a lamin A/C gén mutációi. A tafazzin gén a Barth szindrómát (DCM, neutropénia, 3-methylglutaconicaciduria triász) okozza. A lamin A/C gén mutációja progresszív vezetési zavarral és DCM-mel jellemzett kórképet hoz létre. Nem régiben került igazolásra, hogy a legfontosabb kóroki DCM gén a titin (*TTN*) gén, mely a DCM esetek 17-27%-ért lehet felelős. Fentieket saját adataink is megerősítik, mely szerint magyar DCM-es (n=21) ill. non-compact cardiomyopathiás betegcsoportban (n=9) 8 titin génmutációt azonosítottunk. A lehetséges kóroki variánsok a DCM-es (4/21, 19%) és az LVNC-s (4/9, 44%) betegcsoportokban fordultak elő.

Szakértői ajánlások különböző klinikai scenáriók esetén egyértelműen a genetikai tesztelés mellett foglalnak állást DCM esetén.¹ I. osztályú ajánlással javasolják a teljes vagy célzott (*LMNA* és *SCN5A* gének) genetikai szűrést DCM és szignifikáns vezetési zavar együttes előfordulása esetén (első-, másod- v. harmadfokú AV blokk) és/vagy korai hirtelen szívhalál családi előfordulása esetén. Hasonlóképpen I. osztályú ajánlás a mutáció-specifikus genetikai szűrés a családtagokban vagy rokonokban, az index betegben igazolt kóroki DCM mutáció azonosítását követően. IIa osztályú az ajánlás a genetikai tesztelést illetően örökletes DCM-ben szenvedő betegek számára a diagnózis megerősítése, az arrhythmia és szindrómás előfordulás szempontjából nagy rizikójú betegek azonosítása, a családon belüli genetikai szűrés elősegítése ill. családtervezési szempontok céljából.

- *A disszertáció utolsóként tárgyalt témája a transzkatéteres alkoholos abláció obstrukciót okozó septum hipertófia kezelésére.... Az ezekből a vizsgálatokból levont következtetések az alkoholos abláció hatásának predikciójára vonatkozóan ilyen kis esetszám mellett, utánkövetési eredmények nélkül véleményem szerint spekulatív.*

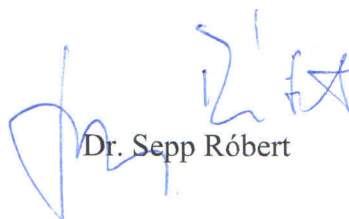
Professzor Úr fenti megállapításával teljesen egyetértek, mindhárom, alkoholos ablációval kapcsolatos megfigyelésünk egyedi, vagy 'first-in-man' jellegű megfigyelés, mely csupán a jelenség leírására szorítkozik, és nem alapja hosszútávú következtetések levonásának.

Kérdésem, hogy az esetek közlése óta eltelt idő óta, (videodenzitometriával kapcsolatos kommunikáció 2015-ös, a speckle tracing-gel kapcsolatos 2013-as) van-e akár saját, akár irodalmi adat ezek klinikai alkalmazhatóságáról?

A PTSMA eredményességének videodenzitometriával vagy speckle tracking módszerrel való követésére sem saját, sem irodalmi adat nem áll rendelkezésre. A videodenzitometriás vizsgálatot egy saját, 'in-house' kifejlesztett programmal végeztük. A program fejlesztője sajnos külföldre távozott, így a program folyamatos karbantartása és a vizsgálatok értékelése nagyon nehezkesé vált, és klinikailag releváns, nagy esetszámú vizsgálatot sajnos nem állt módunkban végezni. A speckle tracking módszerrel végzett utánkövetéses vizsgálatunk folyamatban van, de itt sem áll rendelkezésünkre akkora esetszám, ill. utánkövetési idő, melyből klinikai releváns következtetéseket tudnánk jelenleg levonni.

Még egyszer nagyon köszönöm Professzor Úr értékes megjegyzéseit és kérdéseit. Bízom abban, hogy Professzor Úr válaszaimat szakmailag megalapozottnak tartja, s támogatja az értekezés nyilvános vitára bocsátását.

Szeged 2018. augusztus 13.


Dr. Sepp Róbert

Referenciák:

1. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies. *Heart Rhythm* 2011; 8:1308 – 1339.
2. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm* 2013; 10:e85-108.
3. Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal* 2010; 31, 2715–2728.).
4. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2733-2779.
5. Ingles J, McGaughan J, Scuffham PA, Atherton J, Semsarian C. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2012 Apr;98(8):625-30.
6. Wordsworth S, Leal J, Blair E, Legood R, Thomson K, Seller A, Taylor J, Watkins H. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model. *Eur Heart J*. 2010;31(8):926-35.
7. Gonzalez FM, Veneziano MA, Puggina A, Boccia S. A systematic review on the cost-effectiveness of genetic and electrocardiogram testing for long QT syndrome in infants and young adults. *Value in Health* (2015) 18: 700–708.
8. Michels VV, Moll PP, Miller FA et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;326:77–82.
9. Baig MK, Goldman JH, Caforio AP et al. Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:195–201.
10. Grunig E, Tasman JA, Kucherer H et al. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:186–194.
11. Judge DP, Johnson NM. Genetic evaluation of familial cardiomyopathy. *J Cardiovasc Trans Res* 2008;1:144–154.
12. Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. *Lancet* 2010;375:752–762.
13. Hershberger RE, Morales A, Siegfried JD. Clinical and genetic issues in dilated cardiomyopathy: a review for genetics professionals. *Genet Med* 2010;12: 655–667.