

Válaszok Professzor Dr. Papp Zoltán opponensi kérdéseire

Köszönöm Professzor Úr bírálatát, alapos, kritikus, élettani alapkutatásban jártas szemléletet tükröző, értékes megjegyzéseit és értékelését. Külön szeretném megköszönni tudományos tevékenységemre és publikációs eredményeimre vonatkozó pozitív értékelését. Jelenlegi munkahelyemen két kutatócsoport önálló vezetését végzem több mint 10 éve, melyek mind a koronária intervencióhoz kapcsolódó antithrombotikus kezelés, mind a pulmonális hipertónia kutatásának területén számottevő eredményeket és publikációkat tudtak felmutatni. A doktori disszertációm tárgyául az utóbbi területet választottam, melyet a szakterület jellegéből és a betegcsoport ritkaságából adódóan jellemzően alacsonyabb tudománymetria jellemzők (impakt faktor, citáció szám) jellemeznek. A döntést ezzel szemben támogatta a témával kapcsolatos speciális kihívások mellett az, hogy az szervesen kapcsolódik, illetve integráns folytatását képezi a több mint 15 éve megkezdett, az autoimmun kórképek pulmonális és kardiális jellemzőivel kapcsolatban folytatott kutató munkámnak.

A bírálatban felmerült kérdésekkel és megjegyzésekkel kapcsolatban a következő válaszokat adom:

1/ A Professzor Úr bírálatában felveti, hogy „A pályázó nagyszámú beteg klinikai adatainak meta-analízise segítségével valóban megerősítette, hogy a szisztémás sclerosisban a kardiopulmonális érintettség közvetlen halálokként szerepel, és ezért az rossz prognosztikai tényező. Ez a megállapítás nehezen vitatható, de a bevezetésben, és a hivatkozott korábbi irodalmi ismeretek alapján mindez kevésbé tekinthető újszerűnek. A jobb diagnózis és kezelés igénye sem tűnik a fentiek alapján túlzottan meglepőnek.”

A klinikai orvostudomány fejlődésében visszatérően felmerül a megszerzett ismeretek szintézisének igénye. Több példa is igazolja, hogy a részinformációk formájában fellelhető adatok összefoglaló elemzésének hiányában, bizonyos eljárások vagy szemlélet alkalmazása késedelmet szenvedett, annak ellenére, hogy az orvostechnológiai fejlettség a metódus alkalmazását már lehetővé tette volna. A meta-analízisek végzésének szükségességét alátámasztó fontos szempont emellett, hogy az egyes vizsgálatokból levonható következtetésekkel kapcsolatban rendre felmerül annak kérdése, hogy az észlelt jelenség mennyire tekinthető általánosnak, másrésről – és ez a szisztémás sclerosisban hasonlóan ritka és sokszínű betegcsoportokkal kapcsolatban fokozottan érvényes –, hogy a jelenségek a statisztikai szignifikancia szintjén történő kimutatásához elégséges volt-e az egyes vizsgálatok statisztikai ereje.

A szisztémás sclerosis kezelését kezdetben körülvevő egyfajta szakmai „*nihilizmus*” légköre néhány, a betegek gyógyításának irányában elkötelezett szakember áldozatos erőfeszítésének köszönhetően eloszlott. Ugyanakkor a jobb diagnózis és kezelés igényének hangsúlyozása adataink alapján igazoltan nem üres, triviális szólam, hanem a betegellátás és a klinikai gondozás során szem előtt tartandó üzenetet hordoz.

A kohort-vizsgálatok összegző elemzése alapján a klinikus számára a napi gyakorlat szempontjából is fontos tanulság, hogy a kardiális és pulmonális érintettség elsődleges

halálloki tényezővé lépett elő ebben a betegcsoportban. Ezért, ismerve e betegcsoport speciális diagnosztikai és terápiás nehézségeit, a megelőzés, korai felismerés és a megfelelő kezelés érdekében kell további erőfeszítéseket tennünk.

Professzor Úr ide kapcsolódó konkrét kérdése, hogy miért kezelhetők a visszatérő, EKG-val igazolt arrhythmia és/vagy vezetési zavarok a szisztémás sclerosis kardiális érintettségre utaló specifikus tüneteiként?

A vezetési zavarok valamint a pitvari és kamrai ritmuszavarok a szisztémás sclerosis szív-manifestációjának jól ismert jelei.

Ezek az arrhythmia jelenségek mind klinikailag manifestált kardiális érintettség esetén, mind egyéb tüneteket nem mutató betegekben észlelhetők. A betegek közel 5%-ában első fokú, míg közel 1%-ában magasfokú AV block észlelhető. Jobb Tawara-szár block, bal Tawara-szár block és bal anterior hemiblock 2, 1 és 5%-ban, nem specifikus kamrai vezetészavar 4%-ban mutatható ki. A betegek 50%-ában látható eltérés a nyugalmi 12 elvezetéses EKG-n, míg a 24 órás Holter monitorozás a betegek akár 62%-ában is kóros eredményű lehet. (1) 50 beteg Holter monitorozása során 32%-ban supraventrikuláris tachycardiákat, 20%-ban kapcsolt kamrai extrasystoliát, 10%-ban non-sustained kamrai tachycardiát észleltek. (2) További közlemények számoltak be a kamrai ritmuszavarok, és a terhelésre provokálódó arrhythmia gyakori előfordulásáról. (1;3)

Elektrofiziológiai vizsgálatok során 30, nyilvánvaló kardiális érintettség jeleit nem mutató sclerodermás betegben a sinuscsomó felébredési idő, az intraatriális-, interatriális-, valamint a His-kamra vezetési idő megnyúlását írták le. (4) Több beszámoló érhető el az invazív elektrofiziológiai diagnosztika és a katéterabláció sikeréről ebben a betegcsoportban. Az irodalmi adatok alapján a kamrai tachycardiához vezető reentry mechanizmusok és a ritmuszavar jellemzői nem mutatnak jellegzetes eltérést az ischemiás szívbetegséghez kapcsolódó arrhythmiaiktól.

Szisztémás sclerosisban jellemző a myokardium foltos vagy diffúz fibrózisa. Ennek ismeretében nem meglepő, hogy a pitvari és kamrai ritmuszavarok előfordulása is emelkedett ebben a betegcsoportban. 35 beteg ingerületvezető rendszerének autopsziás vizsgálata során 13 esetben igazolták a sinus csomó fibrózist, mely nem mutatott egyértelmű kapcsolatot a szív egyéb területein észlelt fibrózissal, míg a His kötegek és az AV csomó területét nem találták érintettnek.

Így ellentmondásosak az arra vonatkozó irodalmi adatok, hogy a vezetési zavarok kapcsán észlelt fibrózis az alapbetegség specifikusan az ingerületvezető rendszert érintő manifestációja vagy a diffúz myokardiális fibrózis részjelenségének tekinthető.

Ugyanakkor a szimptomás szisztémás sclerosisos betegeink közt végzett vizsgálataink eredményeinek ismeretében elmondható, hogy az ischemiához vezető mechanizmusok jelentős átfedést mutatnak. Így a több különböző tényező jelenléte mellett a ritmuszavart kiváltó egyetlen, önálló ok az egyes betegekben feltehetően nehezen azonosítható.

2/ Professzor Úr megjegyzi, hogy a ischemiás szívbetegség és a pulmonális artériás hipertónia (PAH) potenciális társultságát kisszámú szisztémás sclerosisban szenvedő beteg adatainak elemzése alapján vetettük fel. A teljes betegcsoport 120 főből állt, ezek közül mindössze 30 betegen végeztünk szívkatéteres vizsgálatot, a „maradék” 90 betegen nem. A katéteres vizsgálat alapján nyert PAH, coronaria-szűkület, és coronaria áramlási rezerv csökkenés gyakoriságát a teljes, 120 főből álló csoportra extrapoláltuk, jóllehet 90 betegen ezeket a jellegzetességeket közvetlenül nem vizsgáltuk. Megítélése szerint, az így kapott gyakoriság értékek nem reprezentatívak, mert adott esetben a nem vizsgált betegekben is előfordulhatott PAH, coronaria-szűkület, és coronaria áramlási rezerv csökkenés. Értékelése szerint a bizonytalan számadatok a tanulmány következtetéseit is kérdésessé tehetik.

Klinikai vizsgálataink összeállításánál elsődleges szempontként tartottuk szem előtt a vizsgálatban résztvevő betegek egészségének védelmét. Nem tartottuk, nem tartom etikaiag elfogadhatónak bármely betegcsoporthoz történő tartozás okán, az „incidencia pontos meghatározása” céljából, történő szisztematikus invazív vizsgálatot.

Ennek figyelembe vételével az invazív vizsgálat indikációját körültekintő, a panaszok, a fizikai kapacitás felmérését és részletes echokardiográfiás vizsgálatot magában foglaló non-invazív protokoll alapján állítottuk fel. A non-invazív vizsgálatok mind a 120 sclerodermás betegnél megtörténtek. Ebben a kórképben ez nemzetközi szinten is jelentős populációnak számít illetve hasonló nagyságrendű vizsgálat nem történt.

A protokoll megfelelt a pulmonális artériás hipertónia (PAH) szűrésére és kivizsgálására javasolt aktuális nemzetközi irányelveknek. Mivel a panaszokat és a funkcionális kapacitás csökkenését nem okozó és echokardiográfiás eltéréssel sem járó PAH klinikusok számára nehezen értelmezhető entitás, az igazolt pulmonális hipertónia előfordulásának adatai a 120 fős betegcsoportra nézve is érvényesnek tekinthetők.

A koronáriabetegség tekintetében valóban problémát jelent ebben a betegcsoportban, hogy a betegek panaszai kevésbé orientáló jellegűek. Az érlemeszesedés kialakulása relatíve fiatal életkorban veszi kezdetét és hazánkban népbetegségnek is tekinthető. Emiatt természetesen feltételezhető, hogy a 90, katéteres vizsgálatra nem került beteg között is előfordulhattak olyanok, akiknél szívkatéteres vizsgálat vagy koronária CT vizsgálat különböző mértékű atherosclerosisos jelek lettek volna kimutathatóak. Ugyanakkor a tünetmentes koronária atherosclerosis szűrés jellegű vizsgálata a klinikai útmutatók alapján nem indokolt, illetve a módszertől függően a beteg számára akár káros is lehet. (5) Bár potenciálisan több módszer is alkalmazható lehet erre a célra, az Európai Kardiológus Társaság Myokardium revaszkularizációról szóló útmutatója hangsúlyozza a szükségtelen diagnosztikus lépések elkerülésének fontosságát. Mivel vizsgálatunkban a klinikailag jelentős koronária sclerosisos betegek azonosítása és lehetőség szerinti kezelése volt a célunk, a klinikumra és az echokardiográfiás jellemzőkre alapozott kivizsgálási protokoll során igazolt betegségre vonatkozó adataink validnak tekinthetők.

Szemben a fenti két kórképpel, a csökkent koronária áramlási rezerv jelenségének klinikai jelentősége kevésbé egyértelmű. Nem ismert a jelenséghez vezető mechanizmusok jelentős része, számos kérdés merül fel a lehetséges, gyógyszeres kezelési módok hatásmechanizmusával és hatékonyságával kapcsolatban. Vizsgálati protokollunkban ezért a koronária adaptáció olyan mértékű beszűkülését tekintettük kórosnak, amely az indukálható

ischemiával már egyértelmű kapcsolatba hozható. (6;7) Mivel a katéteres vizsgálatra került betegek kiválasztása a betegek funkcionális állapotát és panaszait figyelembe véve történt, a koronária atherosclerosisához hasonlóan, a klinikailag jelentős mikrovaszkuláris diszfunkció gyakoriságára vonatkozó adatunkat reprezentatívnak tartom - fenntartva, hogy a mikrovaszkuláris károsodás mértéke a betegek közt széles spektrumon, jelentős egyének közti variabilitást mutatva jelentkezhet.

Ugyanitt Professzor Úr felveti, hogy a szisztémás sclerosisban a koronária flow rezerv (CFR) és a TIMI frame szám (TFC) közötti viszony nehezen értelmezhető. A rendelkezésre bocsájtott értelmezés nem magyarázza meg, hogy milyen mechanizmus miatt csökkenhetett a CFR és a TFC egymással párhuzamosan a mikrovaszkuláris diszfunkciót mutató betegcsoportban, mikor a mikrovaszkuláris anginában (az irodalmi hivatkozások alapján) ez a két paraméter egymással karakterisztikusan ellentétesen változik. Tárgyát tekintve ehhez a kérdéshez tartozik Professzor Úr 6. sz. megjegyzése, ahol a koronaria vazoreaktivitási kapacitás (CFR) beszűkülésével foglalkozó vizsgálatainkkal kapcsolatban Professzor Úr a következőket állapítja meg:

„A szisztémás sclerosisos betegekben a bazális miokardiális rezisztencia index és a TIMI frame szám (TFC) között felismert pozitív kapcsolat a kontrollok hasonló jellegű vizsgálata nélkül nem tekinthető egyedinek. Nem világos, hogy miért nem vizsgálták ezt a kapcsolatot a kontroll csoportban is. A kontrollok elemzése nélkül sem a 13. sem a 14. ábra nem igazolja a fejezet fő konklúzióját, miszerint a szisztémás sclerosisos betegekben a CFR beszűkül. (A 13. ábrán szereplő kisebb oszlopdiagram mérete mindemellett nem felel meg a 88. oldalon közvetlenül az ábra fölött szereplő adatnak. Valamelyik tehát hibás.) Továbbá, a 21. táblázat adatai a coronariák funkcionalitásában semmilyen különbséget sem fedtek fel a betegek és a kontrollok között. Mindezek alapján a 7. fejezet valamennyi megállapítása potenciálisan téves, mivel az alkalmazott stratégia logikailag ellentmondásos. A konklúziókat a pályázó a kontrollokon nyert adatok figyelmen kívül hagyásával, illetve a szükséges párhuzamos kontrollok bevonása nélkül vonta le.”

A koronáriakeringés területén az anatómiai struktúrákhoz köthető ellenállás értékeket R 1-3-ként jelöljük. R1 az epikardiális konduktancia funkciót ellátó artériák ellenállásértékét jelzi, mely számottevő koronária atherosclerosis hiányában elhanyagolható. R2-ként a prekapilláris arteriolák ellenállásértékét határozzuk meg, amely a koronária keringés regionális szabályozásának regulátor szintje és ami az ischemia elleni kompenzációs funkció egyik kulcsszereplője. R3 a muskuláris arterioláktól disztálisan elhelyezkedő mikrovaszkulátúra ellenállása, melyre a maximális vazodilatáció esetén mért ellenállásértékből lehet következtetni.

A koronária áramlási rezerv kapacitás koronária betegség következtében történő csökkenése igen jól definiált terület, mely esetében a koronária revaszkularizációs eljárások indikációja,

hatásmechanizmusa, a beavatkozás sikerének kritériumai és rövid illetve hosszútávú prognózisának jellemzői nagy betegszámon végzett, kiterjedt kutatásokból származó, széles körű információkon alapulnak. A különböző metodikai megközelítéstől függetlenül a CFR értékének 2.0 alá történő csökkenése e betegekben az indukálható szívizom ischemiával hozható kapcsolatba. (8)

Ezzel szemben a CFR mikrocirkulációs zavar következtében kialakult beszűkülésével kapcsolatban jelentősen szűkebb ismeretanyag áll rendelkezésünkre.

A mikrovaszkuláris angina, bár kóroki szerepe a koronária angiográfiára került betegek körében 10-20 százalékban is felmerül, lényegesen kevésbé definiált, feltehetően jóval heterogénebb jelenség, nem kezelhető homogén kórformaként.

A nőbetegekben mintegy 5x gyakoribban észlelt jelenség a koronária X szindróma. Ezen betegcsoportban, angiográfiás megjelenés alapján normális koronária rendszerük ellenére, mellkasi nyomó fájdalom és terhelésre provokálódó ST szegment depresszió észlelhető. A koronária X szindrómás betegek közt mind az endotél függő mind az endothel független koronária vazodilatáció zavarát is leírták. (9) Ezen eltérések nem jellemzik markánsan a betegcsoportot, bár kimutatásuk prognosztikus szempontból jelentős lehet, míg az észlelt CFR eltérések nem érték el az atherosclerotikus koronáriabetegség esetén észlelt mértéket. (10) Annak ellenére, hogy általánosan elfogadott, hogy a mikrovaszkulatura és az endotheliális diszfunkció jelei, ez ezen eltérések különböző foka mutatható ki a koronária X szindrómás betegekben, a myocardiális laktát produkcióval kapcsolatos vizsgálatok igen heterogén eredményeket mutattak, mely alapján ugyancsak heterogenitás feltételezhető ebben a betegcsoportban észlelhető ischemia mértékében. Meg kell jegyeznünk, hogy a koronáriák funkcionális eltérései mellett az autonóm idegrendszer funkciózavara és az eltérő fájdalom percepció oki szerepe is felmerül. (11)

A koronária keringés angiográfiásan elkülöníthető karakterisztikus eltérése a jelentős koronária eltérést nem mutató betegek közt észlelt „lassú koronária áramlás” (SCF) jelensége. A jelenség hátterében a mikrovaszkulátúra obstruktív eltéréseit vetették fel. (12) Az irodalomban, elkülönítendő az előbbi mikrovaszkuláris anginaformáktól, gyakran „koronária Y” szindrómaként hivatkoznak rá. A koronária Y szindrómás betegekben a jelentősen meglassult koronária áramlási sebesség mellett a CFR markáns redukciója mutatható ki. (13) A vazodilatáció maximális szintje ellenére sem korrigálódó koronária áramlási sebesség magyarázataként a szövettani jellemzők figyelembevételével a muszkuláris arterioláktól disztálisan fekvő terület (R3) ellenállás emelkedése állhat.

A sclerodermás betegekben számottevő koronária atherosclerosis hiányában is észlelt; beszűkült CFR jelenségének leírása nem köthető munkacsoportunkhoz. A jelenség első, invazív módszerrel történő leírása a 80'-as években történt, Kahan és Nitenberg párizsban végzett vizsgálataira alapján. A jelenséget több, non-invazív vizsgálómódszert alkalmazó vizsgálat kísérelte meg részletesebben karakterizálni. (14-21) Ennek ellenére a jelenséghez vezető mechanizmusok tekintetében, valamint a „primer” sclerodermás szívérintettség további elemeihez - a myokardiális fibrózishoz, a szisztolés és diasztolés funkció zavaraihoz valamint az arrhythmia jelenségekhez - való viszony tekintetében számos kérdés tisztázatlan.

A sclerodermás kohortunkban egy beteg esetében sem észleltünk abnormálisan magas TFC-vel járó, meglassult koronária áramlást. Az SSc-s betegek közt a CFR és a TFC közti viszony

ellentétes irányú volt a koronária Y szindrómás mikrovaszkuláris anginában észleltekkkel; a lassabb nyugalmi áramlás esetén jó koronária rezervkapacitást észleltünk.

Ennek alapján vetettük fel, hogy a szisztémás sclerosis primer myokardiális érintettségében nem a disztális R3 ellenállás megnövekedése, hanem más mechanizmusok; játszhatnak szerepet, és ezen mechanizmusok tisztázása céljából végeztük el a 7. fejezetben bemutatott vizsgálatainkat. Ugyanakkor az általunk észlelthez hasonló összefüggés ismert volt pl. diabeteszes betegekben a retinopátia súlyosságával párhuzamos mikrovaszkuláris diszfunkció esetén. (22)

Méréseink alapján sem a koronária áramlási, sem az ellenállási értékek nem mutattak jelentős különbséget, jellegzetes eltérést, az ischemiás koronáriabetegség gyanúja miatt szívkatóterezésre került betegekkel összevetve.

Fontosnak tartom kiemelni, hogy az egészséges önkénteseken végzett invazív kardiológiai vizsgálatot aggályosnak tartottuk volna. Így a kontrollcsoportban nem egészséges személyek szerepelnek, hanem olyan, ischemiás szívbetegségekre utaló klinikum miatt vizsgált betegek, akiknél egyértelmű, angiográfiásan azonosítható ischemiás lézió hiányában diagnosztikus i.c. nyomásmérés történt.

A kontrollcsoportban sem talákoztunk meglassult koronária áramlás jelenségével, míg, a fentiek alapján várható módon, a CFR értékek széles spektrumát észleltük. Az ezt kialakító nyugalmi és hyperemiás ellenállások tekintetében a rezisztencia index értékekben maximális hyperemia mellett mind a kontrollcsoport, mind a vizsgált betegcsoport tagjai közt hasonló nagyságrendű értékeket ill. minimális variabilitást észleltünk, azaz a CFR értékek különbségei mögött a nyugalmi (IMR_{bas}) rezisztenciában észlelt különbségek álltak.

Vizsgálatunk alapján a CFR beszűkülése a szisztémás sclerosisos betegekre nem általában jellemző és nem igen/nem szabály szerint jelentkezik. A CFR mértéke változatos értékeket vett fel, ami a jelentős szórás miatt a kontrollcsoporttól a mi mintánkon nem volt statisztikailag különböző. Ugyanakkor az áramlási rezerv értékek a szisztémás sclerosisos betegek közt igen széles értékek közt mozogtak: a CFR a 6/17 beteg esetében az egyértelműen kórosnak tekintett 2.0 érték alatt volt. A 2.0 alatti és feletti CFR mellett észlelt áramlási sebességet mutató TIMI frame szám (TFC) jelentősen magasabb volt a beszűkült koronária funkciójú betegekben. A 13. ábrára utaló szövegrészben szereplő számadat (10.63 ± 5.1 vs. 27.53 ± 14.8 $p < 0.05$) valóban hibás; helyesen (16.72 ± 5.6 vs. 27.53 ± 14.8 $p < 0.05$).

A bazális miokardiális rezisztencia index és a TFC között felismert pozitív korreláció az egész vizsgált betegcsoportban (szisztémás sclerosisos és kontroll; $n=34$) kimutatható volt ($P=0.026$, $R=0.38$). Többszörös regressziós modellben vizsgálva a kontrollcsoportba tartozás ténye nem befolyásolta az összefüggést. A kontrollcsoportba hasonló viszonyok alapján vetettük fel tehát az áramlási rezerv ischemiában észlelthez hasonló mechanizmusú beszűkülésének gondolatát a szisztémás sclerosisos csoportban is.

3/ A szöveti Doppler technika jobb kamrai funkció megítélését segítő szerepével kapcsolatos közleményünkkel kapcsolatban Professzor Úr felveti a következőket:

„A 4. fejezetben bemutatott tanulmányban (és a 15. táblázat adatai szerint, 65. oldal) a „terheléses PAH” csoportban mindössze 3 beteg szerepelt (esetleg 6, hiszen ugyanitt a nemek megoszlásánál 6 nőre történik utalás). A szerző nem ismerteti azonban, hogy a vizsgálatba bevont 2 SLE-s, 38 szisztémás sclerosisos és 2 kevert kötőszöveti betegségben és 1 dermatopolymyositises beteg közül melyek, és milyen klinikai képpel kerültek ebbe az igen szűk csoportba. Mindezek alapján kérdésesnek tartom, hogy az egyetlen ultrahangos paraméter (a tricuspidális S által jelzett eltérés) alapján felvetett diasztolés vs. szisztolés-diasztolés különbség a „terheléses PAH” és „nyugalmi PAH” csoportok között mennyiben, és konkrétan milyen betegségcsoportra tekinthető általánosíthatónak, és egyben differenciálásra alkalmasnak. Megítélésem szerint a 3 (esetleg 6) beteg alapján felismerni vélt különbség meggyőző ereje csekély. „

A Professzor Úr bírálatában a vizsgálat kis betegszámára hivatkozva csekélynek tartja annak meggyőző erejét. Ugyanakkor tény, hogy az összefüggéseket 43 szisztémás autoimmun beteg jobbszívfél-katéterezési eredményének és szöveti echokardiográfiás jellemzőinek összevetése alapján vetettük fel, ami figyelembe véve a betegcsoport és módszerek jellemzőit a nemzetközi irodalom szempontjából sem tűnik csekélynek. A meggyőző erő tekintetében fontos szempont, hogy a vizsgálat értéke nem önmagában, hanem a korábban elérhető információk fényében határozható meg.

Lindqvist és munkatársai szisztémás sclerosisos betegekben végzett szöveti Doppler vizsgálataik során a tricuspidális regurgitáció sebessége alapján normálisnak tartható pulmonális nyomás mellett is gyakran észlelték elsősorban a kora diasztolés jobb kamrai diszfunkció jelenségét. (23) Huez és munkatársai 25 konsekutív szisztémás sclerosisos és 13 korra illesztett kontrollszemélyen folytatott non-invazív vizsgálataik eredményeképpen az izolált jobb kamrai diasztolés diszfunkciót a stressz-indukálta (látens) PAH-al hozták összefüggésbe. (24) Mindkét vizsgálat, bár alátámasztotta a szöveti Doppler vizsgálatok alkalmazhatóságát ebben a kérdéskörben, komoly hiányosságokat mutatott a kisvérköri keringési paraméterek meghatározásának hiánya miatt. Ezen észlelések fényében vizsgálatunk a non-invazív vizsgálatok által felvetett összefüggések invazív hemodinamikai mérésekkel történő igazolásának tekinthető.

Professzor Úr észrevétele a 15. táblázatban a terheléses PAH csoport létszámáról helytálló, az itt szereplő hármas érték hibás, a csoport létszáma a szövegben jelzettel és a táblázat további adataival is összhangban hat fő volt.

A vizsgálat nem kizárólag szisztémás sclerosisos betegek bevonásával történt, hanem 5 esetben a 43 vizsgált beteg közül, egyéb autoimmun kórképhez társuló pulmonális hipetónia vizsgálata volt az indikáció. Ezen betegek aránya a nyugalmi PAH csoportban 2/13 (1 SLE, 1 DM-PM) a terheléses PAH csoportban 1/6 (1 MTCD) a PAH nélküli csoportban 2/24 (1 SLE, 1 MTCD) volt. Jelen ismereteink szerint a pulmonális nyomásemelkedéshez és a jobb kamrai diszfunkcióhoz vezető mechanizmusok rokonok ezekben a kórképekben, (25) így ebben a tekintetben a WHO beosztás szerint egységes csoportot alkotó „autoimmun kórképhez társuló pulmonális artériás hipertónia” homogén betegcsoportnak tekinthető. Emiatt,

valamint az al csoportok statisztikai szempontból értékelhetetlen esetszáma miatt további analíziseket nem végeztünk.

Fontosnak tartom kiemelni, hogy a jobb kamra izolált diasztolés funkciózavarának felismerése a klinikai gyakorlatban döntően nem a terhelés indukálta és a nyugalmi PAH megkülönböztetésében bír szereppel. Az utóbbi betegcsoportban ugyanis nem csak a szöveti Dopplerrel mérhető longitudinális szisztolés funkció (S) károsodott, hanem - „hagyományos” echokardiográfiás módszerekkel is jól megítélhető módon- a tricuspidális regurgitáció sebességéből mért nyugalmi pulmonális nyomás emelkedett, a jobb kamra dilatált, valamint a jobb kamra szisztolés funkciója károsodott, ami széles körben alkalmazott echokardiográfiás mérési módszerekkel mint a tricuspidális anulus maximális szisztolés kitérése (tricuspid annular peak systolic excursion (TAPSE) vagy a jobb kamrai frakcionális area változás (right ventricular fractional area change (RVFAC) módszerével jól kimutatható. (Ezek közül munkánkban a jobb kamrai átmérőt és a RVFAC értékét magunk is vizsgáltuk.) Ezzel szemben a jobb kamra tágassága, valamint szisztolés funkciója jellemzően normális mind a terhelés indukálta PAH esetén, mind PAH-al nem bíró autoimmun betegekben. A jobb kamrai izolált diasztolés diszfunkció kimutatása –ami hagyományos echokardiográfiás módszerekkel nem lehetséges - e két betegcsoport megkülönböztetésére alkalmas. A szöveti Doppler technika lehetővé teszi tehát a még nyugalmi PAH-al nem bíró autoimmun betegek közül a nyugalmi PAH kialakulása szempontjából magasabb kockázatúak kiválasztását.

4/ Professzor Úr felveti a kérdést, hogy mi szerepe az 5. számú „Primer myokardiális érintettség (SScMI), mikrovaszkuláris diszfunkció (MVD)”fejezetnek

A dolgozat 5. számú fejezete SSc-s betegek primer myokardiális érintettségében a myokardiális ischemia jelenlétét igazoló korábbi vizsgálatok összefoglalója. A szívizomscintigráfiás és mágneses rezonancia vizsgálatok eredményének összegzése logikailag, mind a csökkent balkamrafunkcióval, mind a koronária vazoreaktivitással kapcsolatos vizsgálatok közös bevezetőjeként szolgált. A bírálóval egyetérték abban, hogy a fejezet önálló tudományos eredményt nem tartalmaz, így talán szerencsésebb lett volna szerkezetileg a 6. és 7. fejezetben külön tárgyalt vizsgálatokat a „Primer myokardiális érintettség (SScMI), mikrovaszkuláris diszfunkció MVD” fejezeten belül szerepeltetni.

5/ Az „EUSTAR MYOCARDIUM” kutatási program eredményeihez kapcsán Professzor Úr figyelmeztet, hogy ennek klinikai adatait 150 közreműködő centrum szolgáltatta. Megítélése szerint igen nehezen becsülhető, hogy az adott vizsgálatban a pályázónak mekkora volt a részesedése. Véleménye szerint: „figyelembe véve, hogy a vizsgálat alapján készült és 27 szerzővel rendelkező közleményben a pályázó sorrendben a 11. szerzői pozícióban található az elvárható meghatározó szerep nem tűnik magától értetődőnek”.

A bal kamrai diszfunkcióval járó primer myocardiális érintettség 5-10%-ban észlelhető szisztémás sclerosisban. Ez a gyakoriság igen megnehezíti, hogy egyetlen centrumban

statisztikailag megalapozott vizsgálatok történjenek. Emellett a betegség sokszínű volta felveti az esetleges regionális különbségek lehetőségét is. Így egyértelműen indokolt az epidemiológiai kérdések nemzetközi, multicentrikus keretek közt történő vizsgálata.

Az EUSTAR (The Scleroderma Trials And Research) regiszter az Európai Reumatológus liga (European League Against Rheumatism- EULAR) által kezdeményezett kutatási program, melynek célja a szisztémás sclerosisokkal kapcsolatos adatok gyűjtése és önálló kutatási programok háttérének biztosítása. (26) Szemben az ipari szponzorálású, többcentrumos, nemzetközi klinikai vizsgálatokkal az EUSTAR program az akadémiai domén aktivitásának tekinthető. A konkrét közleménnyel kapcsolatban a társszerzőség ténye és a társszerzők száma alapján megítélhető a vizsgálati eredményben történő részesedés mértéke.

Hasonló véleményt fogalmaz meg a Magyar Tudományos Akadémia Doktori Tanács Eljárási Szabályzata és Ügyrendje* mely alapján, ha multicentrikus vizsgálatot közlő közleményben szerzőként szerepel a pályázó (és nem csupán munkacsoport vezetőként megemlítve) akkor a cikk tudománymetriailag teljes értékűnek tekintendő a pályázó szempontjából.

*V. melléklet „Az MTA V. Orvosi Tudományok Osztályának az MTA doktora tudományos cím megszerzéséért indított eljárásban való közreműködéséről” 4. sz. melléklet, 4. *Mit kell a kérelmezőnek benyújtania?* 16. bek.

Végezetül ismételten köszönöm Professzor Úr értékes bírálatát. Bízom benne, hogy kérdéseire kimerítő válasszal szolgáltam.

dr. Komócsi András

Pécs, 2012. május 24.

Reference List

- (1) Follansbee WP, Curtiss EI, Rahko PS, Medsger TA, Jr., Lavine SJ, Owens GR, et al. The electrocardiogram in systemic sclerosis (scleroderma). Study of 102 consecutive cases with functional correlations and review of the literature. *Am J Med* 1985 Aug;79(2):183-92.
- (2) Roberts NK, Cabeen WR, Jr., Moss J, Clements PJ, Furst DE. The prevalence of conduction defects and cardiac arrhythmias in progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1981 Jan;94(1):38-40.
- (3) Ferri C, Bernini L, Bongiorno MG, Levorato D, Viegi G, Bravi P, et al. Noninvasive evaluation of cardiac dysrhythmias, and their relationship with multisystemic symptoms, in progressive systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum* 1985 Nov;28(11):1259-66.
- (4) Rokas S, Mavrikakis M, Agrios N, Mylonas D, Antoniadou L, Moulopoulos S. Electrophysiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis. *J Electrocardiol* 1996 Jan;29(1):17-25.
- (5) Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di MC, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the

European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010 Oct;31(20):2501-55.

- (6) Kern MJ. Coronary physiology revisited : practical insights from the cardiac catheterization laboratory. *Circulation* 2000 Mar 21;101(11):1344-51.
- (7) Lethen H, Tries HP, Brechtken J, Kersting S, Lambertz H. Comparison of transthoracic Doppler echocardiography to intracoronary Doppler guidewire measurements for assessment of coronary flow reserve in the left anterior descending artery for detection of restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2003 Feb 15;91(4):412-7.
- (8) Voci P, Pizzuto F. Coronary flow: the holy grail of echocardiography? *Am J Cardiol* 2011 May 1;107(9):1329-32.
- (9) Schindler TH, Nitzsche E, Magosaki N, Brink I, Mix M, Olschewski M, et al. Regional myocardial perfusion defects during exercise, as assessed by three dimensional integration of morphology and function, in relation to abnormal endothelium dependent vasoreactivity of the coronary microcirculation. *Heart* 2003 May;89(5):517-26.
- (10) Bugiardini R, Badimon L, Collins P, Erbel R, Fox K, Hamm C, et al. Angina, "normal" coronary angiography, and vascular dysfunction: risk assessment strategies. *PLoS Med* 2007 Feb;4(2):e12.
- (11) Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005 Jan 26;293(4):477-84.
- (12) Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986 Nov;74(5):964-72.
- (13) Erdogan D, Caliskan M, Gullu H, Sezgin AT, Yildirim A, Muderrisoglu H. Coronary flow reserve is impaired in patients with slow coronary flow. *Atherosclerosis* 2007 Mar;191(1):168-74.
- (14) Kahan A, Nitenberg A, Foul JM, Amor B, Menkes CJ, Devaux JY, et al. Decreased coronary reserve in primary scleroderma myocardial disease. *Arthritis Rheum* 1985 Jun;28(6):637-46.
- (15) D'Andrea A, Caso P, Cuomo S, Scotto dU, Scarafie R, Salerno G, et al. Myocardial and vascular dysfunction in systemic sclerosis: the potential role of noninvasive assessment in asymptomatic patients. *Int J Cardiol* 2007 Oct 18;121(3):298-301.
- (16) Nitenberg A, Foul JM, Kahan A, Perennec J, Devaux JY, Menkes CJ, et al. Reduced coronary flow and resistance reserve in primary scleroderma myocardial disease. *Am Heart J* 1986 Aug;112(2):309-15.
- (17) Montisci R, Vacca A, Garau P, Colonna P, Ruscazio M, Passiu G, et al. Detection of early impairment of coronary flow reserve in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003 Sep;62(9):890-3.

- (18) Sulli A, Ghio M, Bezante GP, Deferrari L, Craviotto C, Sebastiani V, et al. Blunted coronary flow reserve in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004 Apr;43(4):505-9.
- (19) Tarek e, Yasser AE, Gheita T. Coronary angiographic findings in asymptomatic systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006 Jul;25(4):487-90.
- (20) Tzelepis GE, Kelekis NL, Plastiras SC, Mitseas P, Economopoulos N, Kampolis C, et al. Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2007 Nov;56(11):3827-36.
- (21) Montisci R, Ruscazio M, Lai S, Vacca A, Cauli A, Passiu G, et al. Effect of a single IV administration of L-propionylcarnitine on myocardial microcirculation assessed by coronary flow velocity reserve measurement in patients with systemic sclerosis: a pilot study. *Clin Ther* 2007 Jan;29(1):163-71.
- (22) Akasaka T, Yoshida K, Hozumi T, Takagi T, Kaji S, Kawamoto T, et al. Retinopathy identifies marked restriction of coronary flow reserve in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1997 Oct;30(4):935-41.
- (23) Lindqvist P, Caidahl K, Neuman-Andersen G, Ozolins C, Rantapaa-Dahlqvist S, Waldenstrom A, et al. Disturbed right ventricular diastolic function in patients with systemic sclerosis: a Doppler tissue imaging study. *Chest* 2005 Aug;128(2):755-63.
- (24) Huez S, Roufosse F, Vachier JL, Pavelescu A, Derumeaux G, Wautrecht JC, et al. Isolated right ventricular dysfunction in systemic sclerosis: latent pulmonary hypertension? *Eur Respir J* 2007 Nov;30(5):928-36.
- (25) Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S43-S54.
- (26) Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton CP, Farge BD, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis - a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research (EUSTAR) group data base. *Ann Rheum Dis* 2007 Feb 1.