

Válaszok Prof. Dr. Jánosi András c. egyetemi tanár opponensi véleményére

Először is szeretném megköszönni Jánosi Professzor Úr segítségét abban, hogy az MTA doktora címre benyújtott pályázatomat értékelte.

A Professzor Úr opponensi véleményére az alábbi válaszokat tudom adni:

Opponensi vélemény Nemes Attila dr. „A real-time három dimenziós echocardiographia klinikai használhatósága speciális esetekben” c. doktori értekezéséről

A disszertáció 126 oldal terjedelmű, amelyből a szerző 89 oldalon ismerteti kutatását. A dolgozat 30 ábrát, 12 táblázatot, 109 irodalmi hivatkozást tartalmaz. Az értekezés alapját 10 közlemény képezi, amelyből nyolc angol nyelven, impakt faktoros folyóiratban jelent meg. A disszertációval kapcsolatos közlések összesített impakt faktora 17,745.

A disszertációban összefoglalt kutatás két kérdés köré csoportosul:

- 1. NCCM RT3DE vizsgálata:** a dolgozat első részében a szerző ismerteti azokat az eredményeket, amelyet egy ritka cardiomyopathiának (NCCM) egy újonnan bevezetett echocardiographiás módszerrel RT3DE történt tanulmányozása során kapott.
- 2. A dolgozat második részében a kontrasztanyag adásával együtt alkalmazott RT3DE használhatóságát vizsgálja a bal kamrai térfogatmérések és dobutamin terhelés során.**

A témaválasztást indokolja, hogy egy kevésbé ismert CM-ről van szó és valószínűleg Magyarországon a szerző rendelkezik a legnagyobb tapasztalattal a NCCM betegek echocardiographiás vizsgálatával kapcsolatban. A disszertációban szereplő 17 NCCM beteg számával kapcsolatban érdemes felidézni Habib és mtsai 2011-ben publikált közleményét, amely egy országos francia regiszter adatait ismerteti. A szerzők 2 év alatt 105 NCCM beteg adatait rögzítették. (Franciaország lakóinak száma 6,5 szer nagyobb, mint Magyarországé). Amennyiben a vizsgálatokban szereplő 17 NCCM beteg magyar, akkor a szerző anyaga megfelel egy országos regiszternek.

Köszönöm az észrevételt. Sajnos a 17 beteg nem magyarországi, hanem a rotterdami Erasmus MC Kardiológiai Központjában 2007-ig összegyűjtött beteganyag egy része. Tekintettel arra, hogy Hollandia lakosságának száma kb. 16 millió, így ez az anyag is komoly helyi regiszternek tekinthető. Tudtommal ma már több mint 100 beteget számlál a holland regiszter. 2011 és 2014 között a munkacsoportom által összegyűjtött és három-dimenziós (3D) echokardiográfiával vizsgált magyar betegeink száma 10.

A RT3DE terheléses vizsgálat során történő alkalmazhatóságának tanulmányozása azzal van kapcsolatban, hogy a szegedi munkacsoport Magyarországon elsőként alkalmazta és a legnagyobb számban végzi a hagyományos dobutamin terheléses echocardiographiát.

Köszönjük a szép szavakat.

Általános megjegyzések:

4. oldalon találjuk a rövidítések listáját, ez a azonban rendkívül hiányos döntően a RT3DE-val kapcsolatos mérések rövidítését hiányolom: pl. MAA3d; MAFAC3d ezek részben megtalálhatók a táblázatok alatt, de akkor vagy az egyik vagy a másik felesleges.

Köszönöm a Professzor Úr észrevételét. Mellékelem a rövidítések kiegészítő listáját:

CI – continuous imaging (folyamatos képalkotás), CT – computer tomography (komputer tomográfia), DT – dual triggering (kettős triggerelés), EF – ejekciós frakció, EKG – elektrokardiográfia, FS – fractional shortening (frakcionális rövidülés), HCM – hypertrophiás cardiomyopathia, JK – jobb kamra, LAD – left anterior descending coronary artery (a bal koronária leszálló szára), MAA – mitrális annulus area, MAD – mitrális anulus átmérő, MAFAC – mitral annulus fractional area change, MAFS – mitral area fractional shortening, NYHA – New York Heart Association, SEE – standard error of estimate,

A dolgozat nyelvezete többségében világos jól érthető. Zavaró azonban, hogy sok esetben az angol-magyar öszvér kifejezést használ, ill. olyankor is angol megjelölést alkalmaz, amikor a fogalomnak magyar megfelelője van. Az öszvér kifejezésre példa az „inter-intraobserver egyetértés”, ami igen sokszor előfordul a dolgozatban. A 33. oldalon az „az EKG R hullámának gatelése mellett” a kapuzás megjelölést kellene alkalmazni. A „contrast-enhanced” RT3DE helyett, talán megfelelő lenne a „kontraszt vizsgálattal kiegészített” RT3DE megjelölés. Igaz, hogy a magyar megfelelő 1 szóval hosszabb, de szerintem érdemes lenne a kifejezés magyar megfelelőjét használni.

Köszönöm a Professzor Úr véleményét. Egyetértek azzal, hogy a magyar kifejezések használata kívánatos lenne egy ilyen magyar tudományos mű megírásakor, mivel a ritkábban használt szakkifejezések magyarra fordítása egyben segítheti a magyar szaknyelv fejlődését is. A „intra-interobserver” és „gatelés” kifejezések használatakor valóban jobb lett volna a magyar megfelelőjük használata. A „contrast-enhanced” kifejezéssel már gondban voltam a dolgozat megírásakor is, mivel annak magyar megfelelője számomra nem írja le teljes mértékben azt, amit számomra ez az angol kifejezés mond. Ebből adódóan már a dolgozat elején a „contrast-enhanced” kifejezés magyar értelmezését részletesen, 5 sorban igyekeztem megmagyarázni.

A 34. oldalon a szegmentális képminőség vizsgálatakor a szerző leírja, hogy előbb két vizsgáló elemezte a képeket, és ha nem értettek egyet, akkor egy harmadik vizsgáló véleményét kérték. Zárójelben megadja a szerző a vizsgáló monogramját, de ez az olvasó számára semmit nem jelent. Természetesen egy közleményben ez alkalmas módszer a vizsgálók megjelölésére, mert abban szerepel a szerzők teljes neve és a monogram megjelöli, hogy ezt a speciális feladatot melyikük végezte.

Köszönöm az észrevételt, valóban praktikusabb lett volna kihagyni a dolgozathoz a monogramokat.

Általában érvényes megállapítás, hogy a dolgozat értékét jelentősen emeli a közölt ábrák kiváló minősége.

Köszönöm a szép szavakat.

Megjegyzések a disszertációban alkalmazott metodikai kérdésekhez:

1.A mitrális regurgitáció jellemzésére használt metodika („jet area”) elavult (ld. 28. oldal). A jelenleg érvényben levő guideline az alkalmazását nem javasolja (Eur J Echocardiogr. 2010 May;11(!):307-32. (3124 oldal). Erre vonatkozó numerikus adatok nem is szerepelnek a tanulmányban.

A vizsgálatok a rotterdami Erasmus MC Kardiológiai Központjának Echokardiográfiás Laborjában történtek 2005-2006 körül. A vizsgálatok során az adott centrum helyi szokásait követtük. A numerikus adatok feltüntetése valóban javította volna a közlemény minőségét.

2.RT3DE mitralis annulus mérések (30. oldal) (a disszertációban a latin annulus szó konzekvensen annulusként szerepel, ami az angolszász helyesírásnak felel meg).

Valóban megfelelő lett volna az 'annulus' verzió használata.

MAD3D=mitralis annulus diaméter, a mérést ábra demonstrálja, de nem derül ki egyértelműen a szövegből, hogy az ovalis annulus melyik diamétere (rövid? hosszú? egyéb?) lett mérve.

Köszönöm az észrevételt. A D alakú mitrális annulus rövidebbik, kereszt-átmérőjét mértük.

MAA3D=mitralis annulus area 3D. Érdemes lenne pontosítani a szövegben, hogy a valós 3D area helyett, a projektált area lett mérve.

Köszönöm ezt a fontos megjegyzést. Mivel a mitrális billentyű anulusa egy térbeli, nyereg alakú 3-dimenziós (3D) szervrészlet, melyet felülről (vagy alulról) vizsgálunk, így annak nem a valós, hanem a síkba projektált areaját tudjuk mérni. Ennek megfelelően pontosabb lett volna, ha a „síkba projektált 3D area” kifejezést használjuk.

3. A terheléses RT3DE vizsgálatokban 2 különböző ultrahang gépet és 2 különböző transducert használtak, ami limitálja az eredmények értékelését, akkor is, ha a gyártó ugyanaz. Az irodalom „egy vizsgálat egy gép” elvét használja.

Valóban ez egyfajta limitációként fogható fel a jelen vizsgálatban. Mindkét gép a Philips gyártmánya (Sonos 7500 X4 transducerrel és iE33 X3-1 transducerrel). A vizsgálatok végzése idején (2005-2007 között) a echolabor vezetése által az a döntés született, hogy a modernebb, már kifejezetten 3D vizsgálatokra tervezett iE33 készülékkel folytassuk a terheléses vizsgálatokat, de a korábbi eredményeket is vegyük figyelembe. Sajnos összehasonlító vizsgálatok nem történtek, mely egyben a vizsgálat sorozat limitációja is.

4. Bal kamrai szegmentális modell

A szerző felváltva használja a 16 szegmentumos modellt (34. oldal real-time három-dimenziós echokardiográfia) és a 17 szegmentumos modellt (37. oldal Dobutamin terheléses RT3DE, 44. oldal 2D echokardiográfias adatok) a bal kamra regionális jellemzőinek vizsgálatakor, miért nem egységes az értekezés ebben a tekintetben.

Már a doktori mű írásakor tudtam, hogy ez a jogos kérdés fel fog merülni. Oka abban az egyszerű magyarázatban keresendő, hogy míg a terheléses RT3DE vizsgálatok elemzése az én feladatomban volt és a cikkeket is én írtam, így a vezetéssel egyetértésben az elemzésekkor a 17-szegmentum modellt alkalmaztam. A balkamrai térfogatméréssel kapcsolatos vizsgálatba „bedolgoztam”, és annak a közleménynek a szervezője és megírója (dr. Boudewijn Krenning) a 16-szegmentum modellt választotta. Sajnos ezzel mindenki már csak az adatok kiértékelésekor szembesült, és mivel nem akartuk a munkát újrakezdeni, így az eredmények maradtak és ennek megfelelően lettek publikálva.

5. Falmozgás zavarok analízise

A falmozgások analízisében a szerző a szövegben megkülönböztet enyhe és súlyos hypokinesiót, ilyen osztályozást sem az amerikai, sem az európai stress echokardiográfias ajánlás nem tartalmaz. A későbbiekben a szerző sem használja ezt. Eur J Echocardiogr 2008;9(4):415-437. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (registered branch of the ESC).

Valóban praktikusabb lett volna másként fogalmazni a szövegben: enyhe vagy súlyos hypokinesia vagy csak egyszerűen hypokinesia.

6. A RT3DE során a szerző több szívciklusból összeillesztett, full volume felvételeket analizált (36. oldal), ami nem real-time, azaz valós idejű adatgyűjtést jelent, hanem „reconstructed”, ezért a RT3DE megnevezés nem pontos!

Köszönöm ezt a fontos észrevételt. A vizsgálatok során valóban több szívciklusnyi idő alatt történt az „adatgyűjtés” melynek oka a minél jobb képminőség elérése volt (több rész-térfogat - több idő – jobb képminőség elvének megfelelően). Ennek megfelelően valóban a vizsgálat nem tekinthető valós-idejűnek (vagyis „real-time”-nak), mivel az adatok elemzése a későbbiekben off-line történt. Az általunk alkalmazott módszertan nemzetközi neve azonban volumetrikus real-time három-dimenziós echokardiográfia (volumetric real-time three-dimensional echocardiography, vagy RT3DE), melynek vannak „real-time” opciói. A módszer az irodalomban ezen a néven szerepel.

5.1. fejezet A NCCM RT3DE vizsgálata

A 24. oldalon a NCCM RT3DE vizsgálatával kapcsolatos célkitűzéseket ismerteti. Az 1. pontban szereplő mondat nem értelmes. Meg lehet fejteni, de maga a mondat problémás.

Az eredeti mondat:

1. Van-e különbség a nem-kompaktált és a kompaktált balkamrai szegmentumok hozzájárulása között a balkamrai globális diszfunkció létrejöttében noncompaction cardiomyopathiában?

Talán szerencsésebb lett volna másként fogalmazni:

1. Van-e különbség a nem-kompaktált és a kompaktált balkamrai szegmentumok szerepe között a balkamrai globális diszfunkció kialakulásában noncompaction cardiomyopathiában?

A szerző 17 NCCM-ás beteg echokardiográfiás vizsgálata során 289 bal kamrai szegmentumot elemzett. A 17 beteg közül 7-nek volt különböző súlyosságú szívelégtelensége és 10 betegnél nem volt szívelégtelenség, csak NCCM. A szívelégtelen és a kompenzált keringésű betegek echokardiográfiás paramétereinek egységes kezelése számomra kérdésessé teszi a mérési eredmények általános érvényességét NCCM-ben. Ez az aggály a szerzőben is felmerült, mert utal erre a problémára a dolgozat 80. oldalán.

Az NCCM a betegek széles skáláját átölélő betegcsoport, melyben az egy-két szegmentumot érintő, jó szisztolés balkamra funkcióval és jó általános állapotban levő betegektől a

szegmentumok többségét érintő, súlyosan megromlott szisztolés funkcióval és szívelégtelenségben szenvedő betegek egyaránt beletartozhatnak. A betegek többsége a két szélső véglet között széles skálán mozognak. Az adatok elemzésekor ezt a tényt figyelembe kell venni. Ezért tartottam fontosnak a közleményekben pontosan definiálni, milyen NCCM betegcsoportot vizsgáltunk, milyen klinikai paraméterek mellett. Mi is fontosnak tartanánk nagyobb esetszámon a fent javasolt összehasonlításokat elvégezni, azonban a vizsgálatok idején a kis esetszám miatt ilyen lehetőségünk nem volt.

A fejezettel kapcsolatban számos kérdés merül fel:

- **Hogyan magyarázza a szerző, hogy nem talált összefüggést a kompaktált bal kamrai szegmentumok száma és az ejekciós frakció között? Lehetségesnek tartja-e, hogy ennek oka, hogy együtt értékelte a szívelégtelen NCCM és a kompenzált keringésű CM betegek mérési adatait?**

A vizsgálatból egyértelműen kiderül, hogy a kompaktált és a nem kompaktált szegmentumoknak hasonló a szerepe a balkamrai (disz)funkció kialakításában. Ez részben magyarázhatja, hogy a kompaktált (és nem-kompaktált) szegmentumok számának (vagyis a nem-kompaktáció mértékének) nincs szerepe abban, hogy milyen a balkamra szisztolés funkciója. Eredményeinket valóban befolyásolhatta, hogy a kompenzált és a szívelégtelen betegek adatait együtt kezeltük.

- **Mi az oka annak, hogy a kompaktált szegmentumok között a normális falmozgás előfordulási aránya több mint kétszerese, mint a nem kompaktált szegmentumok esetén.**

Köszönöm ezt a fontos kérdést. Először is érdemes elgondolkodni azon, mit is tekintünk normális falmozgásnak. Jelen vizsgálat során a „normális” falmozgás vizuális becslés alapján történt. Ahhoz azonban, hogy egy falmozgást kvantitatívan meg tudjunk ítélni, ki kell számítanunk, valójában hány százalékot vastagodik a szívciklus során. Erre alkalmas módszernek tűnik a speckle-tracking echokardiográfiával számítható strain paraméterek. Egy a közelmúltban megjelent tanulmányunkban igazoltuk, hogy noncompaction cardiomyopathia esetén függetlenül a kompaktáció jelenlététől valamennyi strain paraméter eltérést mutat. Igazoltuk továbbá, hogy a nem-kompaktált szegmentumok radialis strain értéke jelentősen csökkent, és a kompaktáltaké is alacsonyabb a kontroll esetekéhez képest, és a nem-kompaktáltak és a kontrollok értékei között helyezkedik el. Mindamellett a nem-kompaktált szegmentumok vastagabbak, mozgásuk a nem-kompaktáció miatt nehezkesebb, mely magyarázhatja eredményeinket. Másrészt a kompaktált szegmentumok kompaktációjának minőségéről semmilyen információval nem rendelkezünk, mely magyarázhatja a kompaktált szegmentumok falmozgászavarait.

Kalapos A, Domsik P, Forster T, Nemes A. Left Ventricular Strain Reduction Is Not Confined to the Noncompacted Segments in Noncompaction Cardiomyopathy-Insights

from the Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiographic MAGYAR-Path Study. *Echocardiography*. 2013 Nov 26. doi: 10.1111/echo.12447.

- **Felmerül a kérdés, hogy mi a magyarázata annak, hogy a bazális és a midventricularis régióban nem volt különbség a kompaktált és a nem kompaktált szegmentumok EF-i között, az apicalis régióban azonban a nem kompaktált szegmentumok ejekció frakciója szignifikánsan alacsonyabb, mint a kompaktált szegmentumok esetén meghatározott (47. oldal).**

A Professzor Úr által megfogalmazottak fontos és érdekes kérdések. A non-invazív mágneses rezonanciás és két-dimenziós speckle tracking echokardiográfiás strain és rotáció-vizsgálatok bebizonyították, hogy a balkamra egy szív ciklus alatt mintegy kifacsarja saját magát. Ilyenkor a balkamra bázisa az óramutató járásának megfelelően, míg a csúcsa azzal ellentétes irányban rotálódik. Ennek a csavaró-facsaró mozgásformának kifejezett szerepe van a balkamra-funkció kialakításában. Újabb kutatások világítottak rá, hogy NCCM fennállása esetén az esetek 53-100%-ban ez a csavaródás hiányzik, ilyenkor a balkamra mintegy „merev test” rotálódik a mellüregben. Ezt a jelenséget hívjuk balkamrai „rigid body rotation”-nek, vagy „merevtest rotációnak”. Mivel a csúcsi rotáció lényegesen nagyobb, mint a bázisé, így annak kiesése vagy módosulása lényegesen befolyásolhatja a szegmentális ejekciós frakció értékét, mely részben magyarázhatja a kérdésben feltetteket.

Kalapos A, Domsik P, Forster T, Nemes A. Comparative evaluation of left ventricular function by two-dimensional echocardiography and three-dimensional speckle-tracking echocardiography in noncompaction cardiomyopathy. Results from the MAGYAR-Path Study. *Orv Hetil*. 2013;154:1352-1359.

Nemes A, Kalapos A, Domsik P, Forster T. Identification of left ventricular "rigid body rotation" by three-dimensional speckle-tracking echocardiography in a patient with noncompaction of the left ventricle: a case from the MAGYAR-Path Study. *Echocardiography*. 2012;29:E237-E240.

Van Dalen BM, Caliskan K, Soliman OI, et al. Left ventricular solid body rotation in non-compaction cardiomyopathy: a potential new objective and quantitative functional diagnostic criterion? *Eur J Heart Fail* 2008;10:1088–1093.

Van Dalen BM, Caliskan K, Soliman OI, et al. Diagnostic value of rigid body rotation in noncompaction cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:548–555

Peters F, Khandheria BK, Libhaber E, et al. Left ventricular twist in left ventricular noncompaction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:48-55.

- **Mi magyarázza, hogy a kompaktált szegmentumok esetén 25%-ban van normális falmozgás, míg nem kompaktált szegmentumok esetén csak 11%-ban?**

A korábban említetteknek megfelelően a nem-kompaktált szegmentumok vastagabbak, mozgásuk-vastagodásuk nehezebb, mely magyarázhatja a falmozgászavarok gyakoribb előfordulását. Másrészt a kompaktáció minősége is befolyásolhatja eredményeinket: morfológiailag kompaktálnak tűnik, de valójában funkcionálisan a kontrakciós képesség gyenge. A korábban leírt balkamrai rotációs eltérések szerepe sem kizárható. Ebbe a kutatási irányba azonban további vizsgálatok szükségesek.

A szerző a falmozgás indexet vizsgálva a 46. oldalon a következő írja: „A NCCM betegek kompaktált szegmentumainak WMS index értéke lényegesen magasabb volt (minél?) de szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a nem kompaktált szegmentumok WMSI értékeihez képest.” Zavaró, hogy egy mondaton belül egyszer „WMS index” máskor „WMSI” szerepel.

Valóban szerencsésebb lett volna a szövegben mindenhol csak WMS indexről beszélni. A kompaktált szegmentumok WMS indexe természetesen a kontroll esetek WMS indexéhez képest volt magasabb.

NCCM RT3DE-val vizsgált eredmények megbeszélése során (6.1.1.2 fejezet 79-81. oldal) egymással nehezen összeegyeztethető megállapításokat tesz a szerző: a 79. oldalon azt írja „az eredmények azt sugallhatják, hogy a kompaktált és nem kompaktált szegmentumoknak hasonló kóroki szerepe lehet a BK-i szisztolés diszfunkció kialakulásában NCCM-ban szenvedő betegekben” a 81. oldalon pedig „ez a tény felhívhatja a kompaktált szegmentumokhoz köthető alacsony regionális BK-EF értékek fontosságára”

Utóbbi mondatban arra szeretnénk volna utalni, hogy a számított, nem-kompaktált szegmentumokhoz köthető regionális BK-EF eltérhet a mérthez képest a recesszusok kiürülése miatt, ezért tartjuk fontosnak a hasonlóan alacsonynak mért, a kompaktált szegmentumokhoz köthető alacsony regionális BK-EF-t.

Az 5.1.3. fejezetben a bal pitvari szisztolés funkciót vizsgálja a szerző: azt találta NCCM-s betegekben a LAEF értéke magasabb, mint a kontrollok esetén, ami a diszfunkciós BK-val szembeni magasabb kompenzáló BP-i munka jele. Hasonló eltérést találtak több más típusú CM is. Kérdésem van-e olyan jellemző adat a bal pitvari szisztolés funkció esetében csak a NCCM-ra jellemző? Értékes adat lett volna LAEF és a klinikai szívelégtelenség összefüggésének meghatározása.

A jelenleg elérhető közlemények száma limitált, mely a bal pitvari funkciót vizsgálta NCCM fennállása esetén. Egy újabban elvégzett, még nem publikált adatainkból kiderült, hogy NCCM esetén a pitvari kontrakciót jellemző, volumetrikus adatokból mért „active atrial stroke volume” magasabb, míg az „active atrial emptying fraction” alacsonyabb a

kontrollokhoz képest. Ez az eltérés azonban nemcsak az NCCM sajátja, más cardiomyopathiákban is igazolást nyert. Sajnos jelenleg más, NCCM-s betegeken végzett közlemény, melyben a fenti eltéréseket vizsgálták volna nem elérhető. A szívelégtelenséggel való összefüggésének vizsgálata valóban érdekes kérdés, azonban szerintünk ehhez nagyobb esetszám szükséges. Sajnos más klinikai vizsgálat sem elemezte eddig ezeket az összefüggéseket NCCM-ben.

Az 5.1.1.4. pontban meghatározza a szerző az intra és interobserver variabilitást, de ezt később nem értelmezi. Kérdés a kapott értékek megfelelnek-e az irodalmi adatoknak, annál alacsonyabbak esetleg nagyobbak.

Az adatok valamivel alacsonyabbak a jelenleg elérhető tankönyvi értékekhez képest (Hutchison SJ: Principles of Echocardiography, Saunders, 2012, p. 186). Akkoriban nagy gyakorlatra tettünk szert az adatok mérésében, mely eredményeinket magyarázhatja.

A NCCM-val kapcsolatos vizsgálati eredmények megbeszélése során (75. oldal) megismétli a bevezetésben (20-21. oldalon leírtakat).

A fejezetben szereplő táblázatokkal kapcsolatos észrevételek:

1. táblázat : 17 NCCM és 9 kontroll beteg adatait ismerteti. Majd a diabetes mellitus, hypercholesterinaemia, stb. előfordulását %-ban is megadja. Ilyen kis esetszám esetén % nem számolható. Nincs informatív értéke, hogy hány beteg szedett ACE inhibitor, BB-t, stb.

4. táblázat. hasonló a probléma, mint az 1. táblázatnál: 20 ill 16 esetből százalékot számol.

Valóban túlzásnak tűnhet százalékos értéke megadása. A korábban leírtaknak megfelelően azért tartottam fontosnak a klinikai adatok megjelentetését, hogy egyértelmű legyen, pontosan milyen NCCM-s betegcsoportban történtek a vizsgálatok, és milyen volt az alkalmazott gyógyszeres kezelés.

A 6.1.1.6 pontban a szerző összefoglalja a NCCM-val kapcsolatos vizsgálatait és jövőképet vázol azt írja „valószínűnek tűnik, hogy nem is olyan ritka betegség ..” erre vonatkozó adat a disszertációban nincs majd így folytatja „ remélhetőleg a RT3DE sokat fog nekünk segíteni abban, hogy újabb és újabb információkhoz jussunk a betegséggel kapcsolatban.” Ezen általánosságok helyett jobb lett volna összefoglalni a saját klinikailag releváns adatait az NCCM-val kapcsolatban.

A jelenleg elérhető klinikai adatok alapján megpróbáltam összefoglalni az NCCM-ről elérhető információkat (lásd 75-86. oldal). Sajnos az általunk vizsgálat összefüggésekkel kapcsolatban

az elérhető információ limitált. Az NCCM-mel kapcsolatban azonban számos probléma felmerül. Már arról is széleskörű tudományos vita folyik, mit is tekintünk hypertrabecularizationnak, és mikortól van szó noncompaction cardiomyopathiáról. Ezt a helyzetet bonyolítja, hogy pl. több különböző echokardiográfiás definíció terjedt el (Jenni-, Stöllberger- és Chin-féle kritériumok), melyek tovább nehezítik a klinikusok számára az eligazodást.

Pfyffer M, Diamond R, Seifert B, Lindquist R, Attenhofer Jost CH. Left Ventricular Noncompaction: Caveats of Echocardiographic Criteria and Overlap With Other Cardiomyopathies Circulation 2009;120:S884

A betegség mindamellett relatíve ritka, bár valószínűnek tűnik, hogy sok NCCM-s beteg áll jelenleg is kezelés alatt valamilyen más diagnózis alatt (pl. hypertrophiás cardiomyopathiaként). Mindezen tények felhívják a figyelmet a klinikai kutatások jelentőségére.

5.2. Fejezet Kontrasztanyag adásával együtt végzett RT3DE a bal kamrai térfogatmérések és dobutamin terhelés során.

Bal kamrai térfogatmérés: RT3DE; Kontraszt+ RT3DE; MRI

Betegek száma 39, AMI után 28. CM=10 Myocarditis=1

A szerző a vizsgálat eredményeit a 7. táblázatban foglalta össze. A kontraszt anyag használata nem javította a RT3DE teljesítményét. A szerző azt írja, hogy az MRI-hez képest mindkét módszer alábecsülte a BK-EDV-t és a BK-ESV-t. A táblázatból ezzel szemben az tűnik ki, hogy szignifikáns különbség csak BK-EDV tekintetében volt. A BK-ESV MRI meghatározása számszerűleg nagyobb értéket mutat, de a különbség nem szignifikáns.

Valóban célszerűbb lett volna úgy fogalmazni, hogy az MRI-hez képest mindkét módszer alábecsülte a BK-EDV-t, míg a BK-ESV mérésében tendenciózus eltéréseket találtunk.

A szerző az 59. oldalon azt írja, hogy „A betegek nyugalmi klinikai jellemzőit a 8. táblázatban tüntettük fel”. A nyugalmi jellemző teljesen felesleges mivel a táblázatban az életkor, a nemi megoszlás, hypertonia, diabetes, stb., előfordulása szerepel. Ezek az adatok nem változnak a terhelés alatt.

Köszönöm az észrevételt, a nyugalmi jelző felesleges ebben a szöveggörnyezetben.

A szerző igazolja, hogy a kontrasztanyaggal kiegészített RT3DE javította a szegmentális vizualizálhatóságot és az ischaemia megítélését. Alcsoport analízis során a kontrasztanyag egy osztállyal javította a képminőséget „gyenge-közepesből”, „közepes-

jó” képminőséget sikerült produkálni. Kimutatta a szerző, hogy a paraszternális vizsgálat jelentősen javította a vizualizálható szegmentumok számát. A megbeszélés fejezetben a 99. oldalon ezt megerősíti a szerző „a paraszternális adatgyűjtés csökkenthetp a nem vizualizálható szegmentumok számát és növelheti a képminőséget”.

Az 5.2.2.4.1. fejezetben a kontraszt vizsgálatlaltal kiegészített RT3DE diagnosztikus pontosságát vizsgálta, a koronarográfia eredményéhez viszonyítva. 45 betegnél történt koronarográfia, 28 betegnél igazolt a vizsgálat koszorúér betegséget.

Problémát jelent, hogy az 5.2.2.4.4. pontban a szerző szenzitivitást és specificitást számol 28 beteg koronarográfias kontrasztanyaggal kiegészített RT3DE vizsgálatából. Ilyen kis számú beteg esetén ez nem megengedett. Ennek oka, hogy a „valódi pozitív” vagy „valódi negatív” esetek minimális változása az érzékenység, illetve fajlagosság tekintetében jelentős változást eredményez. A disszertációban szereplő adatokkal számolva: ha az ál-pozitív esetek száma nem 2, hanem 1 akkor a specificitás nem 88% hanem 94%.

Köszönöm az észrevételt. Adatainkra hivatkozáskor természetesen figyelembe kell venni, hogy kis esetszámokkal dolgoztunk, és az adatok minimális változtatása befolyásolhatja eredményeinket. Ezt a tényt fel kellett volna tüntetnünk a Limitációk részben.

A 6.2.2.7. fejezetben a szerző említést tesz egy szoftverről (42. számú irodalom), amelyet munkatársaival együtt fejlesztett ki, de erről a dolgozatban részleteket nem olvashatunk.

A szoftver a speciális terheléses vizsgálatok menedzselésének segítése céljából került kifejlesztésre az Erasmus Egyetem „Biomedical Engineering” Intézetének mérnöki gárdája által. A módszer kereskedelmi forgalomban nem elérhető, informatikai részletei szabadon nem tölthetők le. Működésének elve és használati útmutatója a dolgozat 38-41. oldalán került bemutatásra (7. és 8. ábra).

A szerző a megbeszélésben hosszan taglalja a LAEF-t befolyásoló faktorokat, de egy igen fontos tényezőt nem említ nevezetesen kimaradt a bal kamra diasztolés funkciójának megemlítése.

A LAEF, vagyis a bal pitvari ejekciós erő a bal pitvari szisztolét, a bal pitvari aktív kontrakciót jellemző paraméter. Ez utóbbi a balkamra diasztolés része. Ebből adódóan bármilyen paraméter, mely a balkamrai diasztolét befolyásolja, teoretikusan hatással lehet a LAEF értékére is. Ennek kihangsúlyozása természetesen fontos lett volna a dolgozatban.

Feleslegesnek tartom a megbeszélés fejezetben a bal kamrai izomtömeg említését, mivel a szerző ilyen mérést nem végzett.

Köszönöm az észrevételt. Volt szerencsém részt venni egy tanulmányban, melyben a RT3DE-t a mágneses rezonanciás vizsgálatához, mint aranystandardhoz hasonlítottuk a balkamrai izomtömeg mérése során. Ebben a tanulmányban igazolást nyert, hogy a RT3DE lehetővé teszi a balkamrai izomtömeg pontos mérését:

Referencia 61:

Yap SC, van Geuns RJ, Nemes A, Meijboom FJ, McGhie JS, Geleijnse ML, Simoons ML, Roos-Hesselink JW. Rapid and accurate measurement of LV mass by biplane real-time 3D echocardiography in patients with concentric LV hypertrophy: comparison to CMR. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9:255-260.

Mi valóban nem végeztünk balkamrai izomtömeg méréseket NCCM-s betegekben. Az irodalomban is csak egy közlemény ismert, melyet citálunk is a dolgozatban:

Referencia 62:

Rajdev S, Singh A, Nanda NC, Baysan O, Hsiung MC. Comparison of two- and three-dimensional transthoracic echocardiography in the assessment of trabeculations and trabecular mass in left ventricular noncompaction. *Echocardiography.* 2007;24:760-767.

Az alábbi új megállapításokat fogadom el új eredménynek:

- 1. NCCM-ben a kompaktált és a nem kompaktált szegmentumoknak hasonló jelentősége van a bal kamra diszfunkció kialakulásában.**
- 2. NCCM-ban megfigyelhető a mitrális anulus megnagyobbodása és csökkent funkciója együtt jár, amely a betegek jelentős számában mitralis insufficienciát okoz.**
- 3. A kontraszt vizsgálattal kiegészített RT3DE szignifikáns mértékben csökkenti a gyengén vizualizálható bal kamrai szegmentumok számát, emiatt pontosabb a bal kamra funkció és az ischaemiás szegmentek megítélése tekintetében.**
- 4. A kontraszt vizsgálattal kiegészített RT3DE vizsgálat esetén az apicalis adatgyűjtés mellett addicionális parasternális adatgyűjtést is célszerű alkalmazni, mert ez növeli a vizualizálható szegmentumok számát.**

A fentiekben megfogalmazott értékelő és bíráló megjegyzéseim összegezeként megállapítom, hogy a disszertáció hiteles adatokat tartalmaz, javaslom a disszertáció nyilvános vitára bocsájtását és a jelölt számára a Magyar Tudományos Akadémia doktora fokozat odaítélését.

Köszönöm a szép szavakat.

Még egyszer szeretném megköszönni Prof. Dr. Jánosi András c. egyetemi tanár segítségét az MTA doktora címre benyújtott pályázatom elbírálásában nyújtott segítségével.

Szeged, 2014. március 23.

Dr. habil. Nemes Attila PhD, FESC

egyetemi docens

tudományos igazgató-helyettes

Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, II. számú Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ