

Válaszok Prof. Dr. Magyar János egyetemi tanár opponensi véleményére

Szeretném köszönni Magyar 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 A real-time három dimenziós echocardiographia klinikai használhatósága speciális esetekben című MTA doktori értekezéséről

Dr. Nemes Attila MTA Doktori értekezése formailag és tartalmilag megfelel az MTA Doktori értekezésekkel szemben támasztott követelményeknek.

Dr. Nemes Attila lektorált, tudományos folyóiratban megjelent in extenso dolgozatainak száma a bíráló időpontjában 155, amelyből 102 nemzetközi, 32 magyar nyelvű folyóiratban jelent meg. Közleményeinek összesített impakt faktora 233, a független idézetek száma 742. A jelöltnek 88 elsőszerezős 19 utolsó szerzős közleménye van ezen közlemények összesített impakt faktora 111. Munkásságát egy idegen nyelvű könyvrészlet és 20 rövid közlemény is gyarapítja. Nemes doktor így messzemenően teljesíti az MTA Orvosi Osztály által szabott követelmények minden scientometriai elvárását. Fontosnak tartom kihangsúlyozni, hogy a jelölt nemcsak az impakt faktoral rendelkező külföldi lapokban publikál, hanem a magyar gyakorló orvosok széles köréhez eljutó impakt faktoral nem rendelkező kiadványokban is.

A jelölt a megjelent közleményeiből tízet használt fel dolgozata alapjául, melyek összesített impakt faktora 17,7, az ezekre kapott hivatkozások száma 91. A jelölt a disszertációhoz felhasznált közlemények közül 8 cikkben elsőszerezős, utolsó szerzős közlemény nincs közöttük.

Az értekezés az általánosságban elfogadott tagozódást követi, elírás, értelmi hiba csupán néhány helyen fordul elő az értekezésben és a tézisekben:

- **48. oldal 12. ábra, az X tengely felirata hiányzik,**

A felirat a nem kompaktált szomszédos szegmentumok számát jelöli

- **50. oldal 4. táblázat, nincs minden rövidítés jelentése felsorolva, a mitrális regurgitációk esetén a zárójelben szereplő értékek jelentése hiányzik,**

A hiányzó rövidítések listája: 2DE = két-dimenziós echokardiográfia, 3D = három-dimenziós, EF = ejekciós frakció, MR = mitrális regurgitáció

A zárójelben szereplő szám az adott betegcsoportban az adott fokú mitrális regurgitációval bíró betegek arányát jelöli.

- **a dolgozat elején szereplő rövidítések listája nem teljes, a dolgozatban szerepelnek olyan rövidítések is, amelyek magyarázatát a szövegben sem találtam,**

Köszönöm az észrevételt, az alábbiakkal egészíteném ki a listát:

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 – hypertrophias 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

- **84. oldal második bekezdés utolsó mondata értelmetlen.**

Az eredeti mondat:

A MAA_{3D} segítségével számított $LAEF_{3D-MAA}$ magasabbnak bizonyult a HCM-s betegekben, mint a „mitrális billentyű area”-val számított formulával nemcsak 2D echokardiográfia, de RT3DE során is (69).

Az adott mondat átfogalmazva:

A $LAEF_{3D-MAA}$ nagyobbak bizonyult HCM-s betegekben, amennyiben a „mitrális billentyű area” helyett az MAA_{3D} felhasználásával számítottuk 2D echokardiográfia és RT3DE során (69).

- **106. oldal 4. pont „real-time” helyesen.**

Elnézést az elütésért.

A dolgozat 126 számozott oldalt tartalmaz, a megértést 30. ábra és 12 táblázat segíti. A munka célkitűzései világosak, az értekezés ennek a szellemében készült. A szerző a real-time három-dimenziós echokardiográfia használhatóságát mutatja be egy viszonylag ritka kórkép, a noncompaction cardiomyopathia megítélésében, valamint a balkamrai térfogat mérésére és a dobutamin terhelés hatásának vizsgálatára. Annak ellenére, hogy

a jelölt két nagyobb részre osztotta a dolgozatot, tartalmilag az inkább három részre tagolódik. Az értekezés számos, egy-két mondatból álló alfejezetet tartalmaz. Az alfejezetek segítik az olvasó tájékozódását, ugyanakkor nem teszik olvasmányossá az értekezést.

A *Bevezetés* viszonylag rövid, ami annak a következménye, hogy számomra szokatlan módon, a jelölt a megbeszélés fejezetben mutatja be a noncompaction cardiomyopathia, a terheléses echokardiográfia jellemzőit.

Köszönöm az észrevételt. Valóban lehet, hogy nagyobb teret kellett volna kapnia a bevezetés részben ennek a két témakörnek a bemutatása.

A *Módszerek* fejezet megfelelő hosszúságban és részletességgel tárgyalja a metodikák leírását. A Real-time három-dimenziós echokardiográfia alfejezettel kétszer (4.1.3; 4.2.1.1), a Statisztikai analízis alfejezettel háromszor (4.1.4.; 4.2.1.3.; 4.2.2.6) is találkozhatunk a *Módszerek* fejezetben, aki kiemeli a dolgozat három részre tagolódását.

Köszönöm az észrevételt. Az alfejezetek ismétlődésének az az oka, hogy szerettem volna a külön fejezeteknek megfelelően az alkalmazott módszertan és statisztikai analízis jellemzőit külön-külön kiemelni és bemutatni.

Az *Eredmények* fejezetben a kapott adatok világos interpretációja következik, amelyet a már említett számos ábra és táblázat segíti elő.

Az értekezésben a szerző következtetései logikusak, azokat az aktuális irodalmi adatok tükrében vizsgálja és magyarázza, amit jelez a 109 irodalmi hivatkozás.

Köszönöm a szép szavakat.

Megállapítható, hogy az értekezés önálló tudományos megfigyeléseken alapszik. A dolgozatban ismertetett legfontosabb új megállapítások a következő pontokban foglalhatók össze:

1. Noncompaction cardiomyopathiában a balkamrai diszfunkció kialakításában a kompaktált és a nem-kompaktált balkamrai szegmentumoknak hasonló szerepe van. Ezen betegek esetén a bal pitvari ejekciós erő nagysága kifejezettebb az egészséges egyénekhez viszonyítva, ami kompenzáló bal pitvari munkát jelezhet a diszfunkciós balkamrával szemben. Noncompaction cardiomyopathiában a mitrális annulus megnagyobbodása és funkciójának gyengülése figyelhető meg, mely együtt jár a mitrális regurgitáció magasabb incidenciájával.

2. A „contract-enhanced” real-time három-dimenziós echokardiográfia pontosabb a balkamra funkció megítélésében a „konvencionális” módszerhez képest, és a mágneses rezonanciás vizsgálatához hasonlítva.
3. Terheléses real-time három-dimenziós echokardiográfia során a kontrasztanyag használata és az addicionális parasternális adatgyűjtés szignifikánsan csökkenti a gyengén vizualizálható myocardialis szegmentumok számát és javítja a myocardialis ischaemia diagnózisában az interobserver egyetértést.
4. A „non-foreshortened” képesk anatómiai illesztését, szinkronizálását és egymás melletti vizsgálatát lehetővé tevő új real-time három-dimenziós echokardiográfia analízis szoftver javítja a myocardialis ischaemia diagnosztizálásában az interobserver egyetértést, de a jelenleg elérhető rendszerek mellett, a „contrast-enhanced” terheléses real-time három-dimenziós echokardiográfia csak közepes diagnosztikus szenzitivitással bír a koszorúér-betegség diagnosztikájában, köszönhetően a jelenleg fennálló technikai nehézségeknek.

Kérdések és kritikai megjegyzések:

1. Az 1. táblázat szerint a vizsgálatba bevont noncompaction cardiomyopathiás betegek felénél diabetes mellitust is diagnosztizáltak. Van-e korreláció a két betegség előfordulása között?

Az irodalmat áttekintve a noncompaction cardiomyopathia (NCCM) és a diabetes mellitus (DM) kialakulása közötti kapcsolat (egyelőre) nem ismert. Az azonban ismert tény, hogy NCCM-s betegek között a koszorúér-betegség gyakran fordul elő, és annak kapcsolata a tradicionális rizikó faktorokkal (vele együtt a DM-mel) összefüggést mutat.

Gao XJ, Kang LM, Zhang J, Jiang Y, Zhao SH, Lu MJ, Cheng HB, Luo XL, Jiang W, Lü R, Zhu J, Yang YJ. [Incidence of coronary artery disease and outcome of patients with left ventricular noncompaction]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2011;39:725-729.

2. Noncompaction cardiomyopathiában mi okozhatja a kompaktált és a nem-kompaktált szegmentumok mozaikszerű elhelyezkedését, nevezetesen, hogy egyes szegmentumok kompaktáltak, míg a mellette levő szegmentumok kompaktálódása elmaradt? Milyen mechanizmusok lehetnek felelősek a kompaktált szegmentumok akinetikus falmozgásáért, illetve mivel magyarázható, hogy a nem-kompaktált szegmentumok is mutathatnak normális falmozgást?

A noncompaction cardiomyopathia (NCCM) kialakulása mögött az embrionális endomiokardiális morfogenezis során kialakuló kompaktálódási folyamat leállása állhat. Egészséges egyénben a kompaktizálódás az epikardium felől az endokardium felé, míg a szív bazális része felől az apex fele történik. Ezzel magyarázható, miért az endokardiális oldalon találunk eltéréseket és miért érintett szinte mindig a bal kamra csúcsi szegmentuma.

A nem-kompaktált szegmentumok falmozgásának jellemzése vizsgálataink során vizuális becslés alapján történt. Gyakorlott kardiológusok-echokardiográfusok nagy biztonsággal meg tudják ítélni egy adott falszakasz mozgásának minőségét, azonban a szubjektív becslés jellegzetességeit így sem lehet kizárni. Egy adott falrészlet mozgása normálisnak tűnhet azért is, mivel a szomszédos szegmentum vongálja, rángatja a mellette levőt, tehát valójában nem biztos, hogy megfelelő egy adott szegmentum mozgása ilyen esetekben. A kompaktált szegmentumok falmozgászavarai pedig azzal is magyarázhatók, hogy teoretikusan bár a kompaktáció végbement az adott falrészletben, de annak minősége nem megfelelő.

Non-invazív mágneses rezonanciás és két-dimenziós speckle tracking echokardiográfiás balkamrai 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 falmozgás vizuális becslését, 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, Nemes A, Vletter WB, Ten Cate FJ, Geleijnse ML. 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, Kauer F, van der Zwaan HB, Vletter WB, van Vark LC, Ten Cate FJ, Geleijnse ML. Diagnostic value of rigid body rotation in noncompaction cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:548–555

Peters F, Khandheria BK, Libhaber E, Maharaj N, Dos Santos C, Matioda H, Essop MR. Left ventricular twist in left ventricular noncompaction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15:48-55.

A betegség pontos okai jelenleg nem tisztázottak, de ahogy az a doktori műben is bemutatásra került, számos genetikai hibát feltételeznek a betegség kialakulásáért. Ezek a génhibák az

izomműködésben részt vevő alkotórészek működéséért is felelősek lehetnek. Ennek pontos okának kiderítése azonban a jövő feladata.

A speckle-tracking echokardiográfia (STE) egy alternatívát jelenthet a falmozgászavarok kvantifikálásában a vizuális becslésen túl, mivel alkalmas módszernek tűnik a falmozgások deformitásának jellemzésére. A legújabb generációs három-dimenziós (3D) STE mindezt a térben tudja elvégezni, pontosabbá és élethűbbé téve a módszertant. Ezzel kapcsolatban saját vizsgálataink is történtek a közelmúltban NCCM-ben (lásd fenti publikációs lista).

3. Azoknál a noncompaction cardiomyopathiában szenvedő betegeknél, akiknél a szív bázisán nem találtak nem-kompaktált szegmentumokat, a mitrális anulus area nagysága mekkora volt a kontroll csoporthoz képest?

Köszönöm ezt az érdekes kérdést. Saját vizsgálataink során 20 noncompaction cardiomyopathiás (NCCM) beteg eredményeit elemeztük, közülük 13-nak nem volt a szív bázisán nem-kompaktált szegmentuma. Az általunk vizsgált betegcsoportban a mitralis annulus area (MAA) nem mutatott szignifikáns, csak tendenciózus különbséget, amennyiben kimutatható, illetve kizárható volt a bázison nem-kompaktált szegmentum jelenléte:

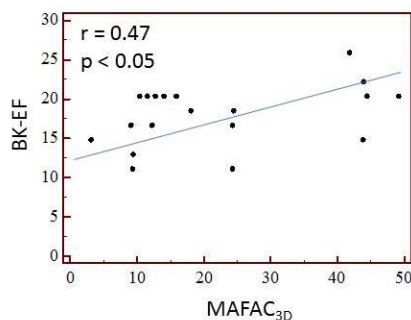
MAA_{3D} – diasztolés: $13.1 \pm 2.2 \text{ cm}^2$ vs. $11.9 \pm 3.2 \text{ cm}^2$, $p = \text{ns}$

MAA_{3D} – szisztolés: $10.4 \pm 2.6 \text{ cm}^2$ vs. $8.8 \pm 3.0 \text{ cm}^2$, $p = \text{ns}$.

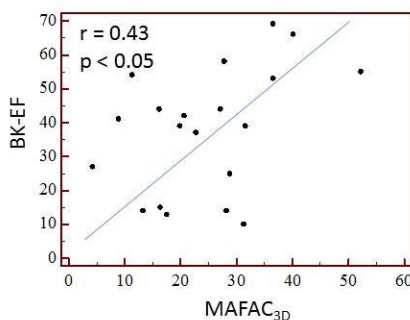
4. 5.1.2.5. rész szerint (51. oldal) a mitrális anulus funkcionális területváltozása szignifikáns mértékben korrelált a bal kamrai ejekciós frakcióval mind noncompaction cardiomyopathiában, mind pedig dilatatív cardiomyopathiában. A korrelációs koefficiens mindkét esetben kisebb, mint 0,5, ami gyenge korrelációra utal. Ilyen esetben informatívnak tartom és hiányolom a mérési pontok ábrázolását.

Valóban megfelelő lett volna kihangsúlyozni, hogy a korrelációs együttható bár szignifikáns összefüggést mutat, a korreláció gyengének tekinthető. A mérési pontoknak megfelelő ábrákat mellékelem.

Korreláció a BK-EF és a MAFAC között DCM-ben



Korreláció a BK-EF és a MAFAC között NCCM-ben



5. A 72. oldalon az 5.2.2.4.5. alfejezet szerint a „konvencionális” real-time három-dimenziós echokardiográfia során, nyugalomban 523 szegmentumot (89%) lehetett vizsgálni. A 10. táblázatban viszont az szerepel, hogy nyugalomban, kontrasztanyag nélkül a látható szegmentumok száma 62 (11%). Mi a nagyfokú eltérés oka? A 10. táblázat szerint a kontrasztanyag alkalmazása, a terhelés csúcsán, jelentősen csökkentette a látható szegmentumok számát, viszont a 5.2.2.1.3. részben, illetve a 61. oldal 15. ábráján ennek az ellenkezőjéről egyezszik meggyőzni az olvasót. Mi lehet az ellentmondása oka?

A kérdésre egyszerű a magyarázat: a nem látható szegmentumok száma lett a táblázatban feltüntetve. A gépelési hibáért elnézést kérek.

6. Tapasztalható-e különbség a különböző real-time három-dimenziós echokardiográfia rendszerek használatával kapott balkamrai térfogat és terhelés adatok között? A 12. táblázatban felsorolt klinikai tanulmányok eredményei szerint a különböző real-time három-dimenziós echokardiográfia rendszerek használatával eltérő volt a terhelés során látható szegmentumok száma, ami részben betudható a transzducerek érintkezési felületei közötti különbségnek. Van-e adat, összehasonlítás azzal kapcsolatban, hogy a képalkotáshoz, a kiértékeléshez használt programok, egyedi fejlesztésű szoftverek milyen mértékű eltérést eredményezhetnek pl. a balkamrai térfogat paramétereiben? Ismereteim szerint pl. ugyanazon a betegen, a különböző echokardiográfiai gépekkel mért szöveti doppler sebességek között tapasztalhatóak különbségek.

Köszönöm a fontos észrevételt. Valóban fontos annak ismerete, hogy az alkalmazott echokardiográfias készülék, a transzducer, az analízis eszköz (hardver) és a szoftver mind-mind teoretikusan befolyásolhatja eredményeinket. Ennek megfelelően fontos leszögezni, hogy az általunk elvégzett vizsgálatok során Philips Sonos 7500 és iE33 készülékekkel történtek a mérések X4 és X3-1 transzducerek használatával mellett.

A 98. oldalon a 12. Táblázatban két un. real-time három-dimenziós echocardiographiás (RT3DE) rendszerrel végzett klinikai vizsgálatok eredményeket hasonlítottuk össze (Volumetrics és Philips Sonos 7500). A Volumetrics rendszere már az 1990-s évek végén elérhető lehetőség volt, azonban ez a korai „real-time” echokardiográfias rendszer nem terjedt el a technikai nehézségek miatt. Az első, a ma elfogadott technológián alapuló, un. második generációs RT3DE rendszert a Philips mutatta be 2003-ban (Sonos 7500).

Franke A, Kuhl HP. Second-generation real-time 3D echocardiography: a revolutionary new technology. Medica Mundi, 2003; 47: 34–40.

A terheléses RT3DE vizsgálatok többségét Philips készülékekkel végezték. Tekintettel a doktori értekezésben is bemutatott technikai nehézségekre, az adatok elemzésében és azok

összehasonlításában felmerülő problémákra az utóbbi években a kutatások vontatottan haladnak ebben a témakörben, és lényegesnek tekinthető klinikai eredmények az utóbbi években nem születtek.

Takeuchi M, Lang RM. Three-dimensional stress testing: volumetric acquisitions. *Cardiol Clin.* 2007; 25: 267-272.

Már 2007-ben, alig 4 évvel a módszer bemutatását követően saját vizsgálatokat végeztünk azzal kapcsolatban, hogy milyen különbségek mutatkoznak a balkamrai térfogat és funkció mérése és vizsgálata során, amennyiben különböző szoftvereket használunk (pl. Philips QLAB szoftverének akkor elérhető verziója (verzió 4.2), illetve a független TomTec cég szoftverének különböző generációi (verzió 1.2 vs. verzió 2.0). Referenciaként a mágneses rezonanciás vizsgálat (MRI) szerepelt. Tökéletes korreláció volt igazolható az MRI-vel, mint gold standarddal és a RT3DE-vel mért térfogatértékek között függetlenül az alkalmazott szoftvertől. A QLAB 4.2-s verziójával mért térfogatértékek alubecsültnek bizonyultak, míg a TomTec 2.0-s verziója pontosabbnak bizonyult az 1.2-s verzióhoz képest a balkamrai térfogatértékek mérése során. Az interobszerver variabilitás 6-12%-nak bizonyult a térfogatomérések során.

Soliman OI, Krenning BJ, Geleijnse ML, Nemes A, Bosch JG, van Geuns RJ, Kirschbaum SW, Anwar AM, Galema TW, Vletter WB, ten Cate FJ. Quantification of Left Ventricular Volumes and Function in Patients with Cardiomyopathies by Real-time Three-dimensional Echocardiography: A Head-to-Head Comparison Between Two Different Semiautomated Endocardial Border Detection Algorithms. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1042-1049.

Soliman OI, Krenning BJ, Geleijnse ML, Nemes A, van Geuns RJ, Taks T, Anwar AM, Galema TW, Vletter WB, Ten Cate FJ. A Comparison between QLAB and TomTec Full Volume Reconstruction for Real Time Three-Dimensional Echocardiographic Quantification of Left Ventricular Volumes. *Echocardiography* 2007; 234: 967-974.

Tekintettel az adatelemzések során felmerülő problémákra, jelenleg az adatelemzés standardizációja lenne az egyik elsődleges feladat. Mindenesetre a RT3DE alkalmas non-invazív eljárás a balkamrai térfogatok és funkció vizsgálatára, ahogy ezt több összefoglaló közleményben is bemutatták.

van der Heide JA, Kleijn SA, Aly MF, Slikkerveer J, Kamp O. Three-dimensional echocardiography for left ventricular quantification: fundamental validation and clinical applications. *Neth Heart J.* 2011; 19: 423-431.

Az értekezés a kritikai megjegyzéseim és kérdéseim ellenére, formai és tartalmi szempontból mindenben megfelel a MTA doktori cím megszerzésével szemben támasztott követelményeknek, így az értekezés elfogadást, a nyilvános vita kitűzését, és – sikeres védelem esetén – Dr. Nemes Attilának a MTA doktora cím odaítélését támogatom.

Köszönöm a szép szavakat.

Még egyszer szeretném megköszönni Prof. Dr. Magyar János 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