

Válaszok Földes Gábor Professor Úr bírálatára

Tisztelt Professor Úr!

Ezúton is hálásan köszönöm, hogy elvállalta MTA doktori értekezésem bírálatát, és nagyra értékelem építő jellegű észrevételeit, valamint elismerő szavait.

Az alábbiakban tisztelettel megküldöm válaszaimat a feltett kérdésekre.

- 1. A jelölt a bevezetőben a jobb kamrát érintő strukturális és morfológiai eltérések prevalenciájára tér ki, megemlítve, hogy a jelenlegi epidemiológiai vizsgálatok alapján akár 800 millió embert is érinthetnek a jobb kamrai funkciózavarok. Ez a nagyon magas szám hogyan lett meghatározva? Befolyásolta-e/befolyásolja-e a nem detektált, rejtett esetek pontosabb diagnosztizálását a 3D echokardiográfia elterjedtebb használata az elmúlt években?*

Köszönöm a kérdést! Valóban, itt kissé pontatlanul és túlzóan fogalmaztam, mivel nem a szívelégtelenséghez és pulmonális hipertóniához köthető prevalencia adatokat tüntettem fel, hanem a közepes vagy súlyos tricuspidalis regurgitáció gyakoriságát. Ha a szívelégtelenség és pulmonális hipertónia globális prevalenciáját 1–2%-ra tesszük, és ezekben az állapotokban a jobb kamrai diszfunkciót körülbelül 50%-os előfordulással feltételezzük, akkor nagyságrendileg 100 millió embert érinthet a jobbkamrai diszfunkció világszerte. Természetesen ez csak becslés, és az utóbbi kérdésre pontos választ adni rendkívül nehéz.

Jól ismert, hogy a jobb kamrai diszfunkció prevalenciája nagymértékben függ a választott vizsgálati módszertől és képalkotó modalitástól. Egy HFpEF-betegeket vizsgáló meta-analízis szerint a jobb kamrai szisztolés diszfunkció előfordulása 31% volt TAPSE, 26% szöveti Doppler S', és 13% FAC alapján [1]. Egy újabb, hasonló betegpopuláción végzett vizsgálat megerősítette, hogy a prevalencia a legmagasabb TAPSE <17 mm esetén volt (37%), alacsonyabb FAC <35% mellett (26%), és a legalacsonyabb szív-MR-rel mért RVEF <45% esetén (10%) [2]. Ezek az eltérések jól rávilágítanak a hagyományos paraméterek korlátaira, és arra, mekkora szükség lenne egy átfogóbb, komplexebb funkcionális paraméterre – például az RVEF használatára –, vagy egy validált multiparametrikus osztályozási rendszerre, amely nem külön-külön vizsgálja az egyes méréseket, hanem egységes keretben értékeli és skálázza a jobb kamra működését. A 3D echokardiográfia várható hatása ezen prevalencia értékekre nehezen megjósolható. Egyrészt patológiától függően akár növelheti, akár csökkentheti az észlelt diszfunkciók arányát, másrészt jelenleg még nem áll rendelkezésre elég széles körű populációs adat ahhoz, hogy ezt érdemben megítélhessük.

- 2. A vizsgálatok elsődleges célja mind a fiziológiás, mind a patológiás változások detektálása volt. A nagy bemutatott esetszámok és impresszív kollaborációkat felhasználva azonban azt gondolom, hogy továbbgondolható lenne, hogy az egyes kamrai mozgásértékek (LEF, REF, AEF) az etiológiák szerint mennyiben különböznek egymástól, és ezen profilok mennyiben társíthatók az egyes biológiai folyamatokhoz?*

Erre jó kiindulási példa a dolgozat 36. ábrája, de ez nincsen a munkában végigvezetve. Ezen összehasonlítás arra is választ adhatna, hogy ezen kontraktilis változók független monitorizálása mennyiben segítheti új klinikai végpontok bevezetését, illetve a kardiovaszkuláris terápia optimalizálását?

Köszönöm a rendkívül értékes és előremutató felvetést! Kutatócsoportunkban mind humán vizsgálatok, mind kisállatkísérletek segítségével igyekszünk választ találni az Ön által is érintett kérdésekre. Hemodinamikai szempontból a jobb kamrai diszfunkció két fő kiváltó tényezője a nyomás- és a volumenterhelés. Míg a nyomástúlterhelés – elsősorban pulmonális hipertónia kapcsán – viszonylag jól karakterizált, addig a voluméntúlterhelés hatásai kevésbé ismertek, különösen mivel a klinikai gyakorlatban e két tényező gyakran kombináltan van jelen már a diagnózis idején is.

Az etiológiák megítélésében azok időbeli dinamikája is kulcsszerepet játszik. A jobb kamrai válasz kezdetben fokozott kontraktilitással járó kompenzált állapot lehet, melyet dekompenzáció és irreverzibilis jobb szívfél-elégtelenség követhet. Tapasztalataink szerint a konvencionális echokardiográfiás paraméterek – különösen volumenterhelés esetén – jellemzően csak a dekompenzált fázisban mutatnak eltérést.

Professzor Úrral teljes mértékben egyetértve, úgy látjuk, hogy e folyamatok longitudinális „profilozása” elengedhetetlen. Célunk olyan érzékenyebb, akár a globális ejekciós frakciónál is informatívabb paraméterek azonosítása, amelyek nemcsak diagnosztikus értékűek, hanem alkalmasak a betegség progressziójának vagy regressziójának követésére is. Ehhez prospektív, utánkövetéses humán vizsgálatok szükségesek, melyek lehetővé teszik a képalkotó paraméterek klinikai végpontokhoz való kapcsolását.

A jobb szívfél katéterezés napjainkban újra reflektorfénybe került, mivel a nyomás–konduktancia technika révén lehetőség nyílik a jobb kamra elő- és utóterheléstől független kontraktilis tulajdonságainak pontosabb értékelésére. Ezzel párhuzamosan, új terápiás lehetőségek preklinikai vizsgálata során azonos metodikával végzett állatkísérletek is felbecsülhetetlen értékű adatokkal szolgálhatnak. Kutatócsoportunk ilyen transzlációs megközelítéssel vizsgálja a volumenterhelés által kiváltott jobb kamrai diszfunkciót, és bízom benne, hogy hamarosan konkrétabb eredményekről is beszámolhatok.

3. *Fontos eleme a dolgozatnak a transzplantációs utánkövetéses vizsgálat. Kiterjeszthető-e a 3D eljárás és a ReVISION-alapú szegmentálás a várólistán lévő betegeknek a transzplantáció sikerességének előzetes becslésére és rizikóbecslésre? Noninvazív technológiaként kiválthatja-e egyes esetekben a jobb szívfél katéterezést?*

Köszönöm a rendkívül értékes kérdést! A transzplantáció utáni jobb szívfél-elégtelenség továbbra is az egyik legrettegettebb szövődmény, és megbízható előrejelzése valóban mérőföldkő lenne a posztoperatív betegellátásban. Jelenleg is törekszünk egy olyan vizsgálat elindítására, amelynek keretében 3D echokardiográfiás vizsgálatot végeznénk már a donor szíven. A technikai feltételek azonban jelentős kihívást jelentenek: a mobil echokardiográfiás rendszerek csak ritkán biztosítanak megfelelő minőségű 3D képalkotást, különösen intenzív terápiás környezetben.

Hasonló témában együttműködésben állunk a Duke Egyetemmel, ahol végstádiumú szívelégtelenségben szenvedő, tartós bal kamrai keringéstámogató eszközt (LVAD) kapó betegek jobb kamrai mechanikáját vizsgáltuk. A vizsgálat során 3D echokardiográfiát kombináltunk invazív nyomás–konduktancia katéterezéssel. Bár a vizsgált populáció rendkívül heterogén volt, és még az invazív „gold standard” mérések sem mutattak egyértelmű prediktív mintázatot, úgy tűnik, hogy – a dolgozatban bemutatott posztoperatív populációkhoz hasonlóan – a jobb kamra radiális kontrakciós képessége értékes prognosztikai információt hordozhat.

A jobb szívfél nyomásviszonyainak nem-invazív, Doppler-alapú becslése továbbra is korlátozott pontosságú, így a jobb szívfél katéterezésének teljes kiváltása valószínűtlen, frekvenciájának csökkentésére azonban törekedni kell. Ugyanakkor a vizsgálati modalitások eredményeinek integrációja révén új, összetettebb és potenciálisan érzékenyebb paraméterek definiálhatók [3]. További, célzott vizsgálatokat tervezünk ezen a területen, hogy jobban megértsük a posztoperatív jobb kamrai elégtelenség prediktorait, és fejlesszük a megelőzés lehetőségeit.

4. *A szívelégtelenség bal kamrai ejekciós frakció alapján való csoportosítása és kezelése a jelenlegi irányelvek alapját képezik. Mennyiben lehet a dolgozatban leírt jobb kamrai EF értékeket ennek analógiájára a klinikai gyakorlatban alkalmazni, és milyen terápiás relevanciája lehet egy megtartott RVEF beteg kezelésének a csökkent RVEF-hez képest? Mi számít klinikailag releváns RVEF javulásnak a különböző betegségekben? Van-e igazoltan különbség a jelenleg alkalmazott szívelégtelenség terápiák között a jobb és bal kamra funkciójára és átépülésére? A 34. ábra csak érintőlegesen utal erre a lehetőségre.*

Köszönöm a rendkívül értékes kérdést! A jobb kamrai diszfunkció – különösen a csökkent jobb kamrai ejekciós frakció (RVEF) – jelenléte szívelégtelen betegekben mind a csökkent (HFrEF), mind a megtartott (HFpEF) bal kamrai ejekciós frakciójú populációk esetében egyértelműen fokozott rizikóval társul. Az azonban továbbra is nyitott és izgalmas kérdés, hogy a jobb kamrai diszfunkció pusztán a bal szívfél-elégtelenség progressziójának „végállapota”-e, vagy létezik egy elkülönülő szívelégtelenség-fenotípus, melyben a csökkent RVEF a domináns eltérés (pl. „HFrRVEF” – heart failure with reduced right ventricular ejection fraction).

A kérdés megválaszolásához nagyméretű betegpopulációk összehasonlító vizsgálatára van szükség, amelyben a normál és csökkent RVEF-ű szívelégtelen betegek demográfiai, komorbiditási, kimeneteli és akár genetikai különbségeit vizsgáljuk. Az eltérő patofiziológia alapján az eltérő terápiás válasz is valószínűsíthető – akár farmakológiai, akár eszközös beavatkozások tekintetében. Ezért tartom kiemelten fontosnak az RVEF meghatározását a szívelégtelenség rizikóstratifikációjában.

A képalkotás területén egyre nagyobb figyelem irányul a “minimal clinically meaningful change” fogalmára, amely nem azonos a statisztikai szignifikanciával, ám sok esetben annál fontosabb. Ennek egyik kiváló példája Alabed és munkatársainak vizsgálata, amelyben pulmonális hipertónia kezelésének kontextusában az MRI-alapú RVEF változásokat klinikai végpontokkal vetették össze [4]. Eredményeik alapján egy $\pm 5\%$ -os RVEF-változás már klinikailag jelentős javulással vagy romlással társult, így ez tekinthető ebben a kontextusban a “minimal clinically meaningful change”-nek. Az ilyen típusú vizsgálatok elengedhetetlenek minden új (vagy már létező) képalkotó paraméter klinikai validációjához. Jelen dolgozat eredményei is csak prospektív megerősítés révén nyerhetnek valós klinikai jelentőséget, a különböző kórállapotok kontextusában.

Terápiás szempontból sajnos még kevés adat áll rendelkezésre arról, hogy a szívelégtelenség elleni kezelések mennyiben fejtik ki hatásukat külön-külön a bal és jobb kamrára. Általánosan elfogadott, hogy ami a bal kamrára kedvezően hat, az a jobb kamra esetében is hasonló irányú hatással jár, azonban a válasz mértéke és dinamikája gyakran eltér. Éppen ezért gyakori klinikai tapasztalat, hogy egy sikeres bal szívfél-kezelés után a beteg funkcionális állapotát és hosszú távú kimenetelét végső soron a jobb szívfél plaszticitása határozza meg. Ez is alátámasztja a jobb kamra-specifikus terápiás megközelítések szükségességét – ideértve a feltörekvő, klinikailag ígéretes transzkatóéteres tricuspidalis billentyűintervenciókat is.

5. Mivel magyarázhatóak a versenysportolók jobb kamráján specifikusan leírt funkcionális és morfológiai különbségek és az új eredmények, valamint az echokardiográfiás jellemzés mennyiben járulhat hozzá a jobb teljesítményhez és a sportolók rizikóbecsléséhez?

A sportszív nyugalmi állapotban történő képalkotása komoly kihívást jelent, mivel számos fiziológiás – akár szupernormálisnak tekinthető – eltérés jelentős átfedést mutathat különböző patológiás folyamatokkal. Ilyenek lehetnek például a szívüregék dilatációja, a myocardialis hipertrófia, vagy akár az ejekciós frakció (EF) és strain-paraméterek csökkent értékei.

A sportszív egy nyugalomban gazdaságosabb, energetikailag hatékonyabb működésű kardiális állapotot képvisel, amely fizikai terhelés során a „normális” szívhez képest jóval hatékonyabb működésre képes. Saját és más kutatócsoportok eredményei alapján jól látható, hogy minél kifejezettebbek ezek a strukturális és funkcionális eltérések, annál magasabb a sportoló spiroergometriás teljesítőképessége. Emellett gyakori a sportág-specifikus remodeláció is – még azonos sportágon belül is különbségek figyelhetők meg: például egy országúti kerékpáros sprinter és egy hegyi menő szívének morfológiája jelentősen eltérhet.

Fontos azonban kiemelni, hogy ezek az adaptív változások – genetikai hajlam esetén – ritka esetekben patológiás irányba is eltolódhatnak, például a terhelés-indukálta aritmogén kardiomiopátia formájában. Ez a kettősség a sportszív jellegzetessége: ugyanaz a fokozott remodeláció lehet a kiemelkedő sportteljesítmény markere, de egyben megnövekedett kardiológiai rizikó indikátora is.

Hipotézisünk szerint a fokozott jobb kamrai longitudinális rövidülés mögött a kamrai izomrost-hálózat kedvezőbb – meredekebb, longitudinálisabb – lefutása állhat, amely a krónikus terhelés hatására bekövetkező remodeláció egyik következménye. Ez a mechanikai előny nemcsak a szisztolés pumpafunkcióban jelentkezik, hanem elősegítheti a jobb pitvar reservoir fázis alatti telődését is – különösen magas szívfrekvencia esetén, terhelés alatt.

Vizsgálataink egyik fő korlátja a beteg sportolói populáció alacsony száma, valamint az egészséges sportolók hosszú távú utánkövetésének hiánya. Éppen ezért úgy vélem, hogy bármely új paraméter klinikai döntéshozatalba való beépítése csak olyan prospektív vizsgálatok eredményei alapján lenne megalapozott, amelyek igazoltan összefüggést mutatnak későbbi kardiológiai eseményekkel vagy strukturális károsodásokkal.

Még egyszer köszönöm Professzor Úr alapos munkáját és tisztelettel kérem válaszaim elfogadását!

Budapest, 2025.06.17.



Dr. Kovács Attila

Referenciák

1. Gorter, T.M., et al., *Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Heart Fail, 2016. **18**(12): p. 1472-1487.
2. Lejeune, S., et al., *Right Ventricular Global Longitudinal Strain and Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*. J Am Soc Echocardiogr, 2020. **33**(8): p. 973-984 e2.
3. Lakatos, B.K., et al., *Right ventricular pressure-strain relationship-derived myocardial work reflects contractility: Validation with invasive pressure-volume analysis*. J Heart Lung Transplant, 2024. **43**(7): p. 1183-1187.
4. Alabed, S., et al., *Establishing minimally important differences for cardiac MRI end-points in pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2023. **62**(2).