

Válaszok Halmosi Róbert Professor Úr bírálatára

Tisztelt Professor Úr!

Ezúton is köszönöm Professor Úrnak, hogy vállalta MTA doktori értekezésem bírálatát, valamint köszönettel tartozom építő szándékú észrevételeiért és méltató szavaiért. A formai észrevételekkel és a cardiomyopathiák nevezéktana kapcsán tett megjegyzésével teljes mértékben egyetértek.

Az alábbiakban válaszolok a feltett kérdésekre:

- 1. A jobbkamrai szisztolés funkciót jellemző 3D EF% jellemzően kissé magasabb – a jelenleg gold-standardnak számító – szív MRI során, mind echocardiographiás vizsgálattal mérve (11. ábra). Ugyanez igaz a végdiasztolés és végszisztolés volumenekre is. Ugyanakkor mindez nem észlelhető az AEF és a REF esetén (13. ábra). Mi lehet ennek az oka? Okozhatja-e ezt az MRI alacsonyabb térbeli és időbeli felbontóképessége okán az eltérő endokardium detekció, különösen a fokozottabban trabekulált csúcsi részen?*

Köszönöm szépen a nagyon fontos kérdést! Valóban, a két képalkotó modalitás között több technikai és emberi tényező is közrejátszik a viszonylag jelentős eltérések kialakulásában. Validációs vizsgálatunk során – bár kis esetszámmal dolgoztunk – számos egyedi fejlesztésű megoldást kellett alkalmaznunk annak érdekében, hogy a szív-MR felvételeket olyan formátumúvá alakítsuk, amely lehetővé teszi azok azonos módszertannal történő elemzését a 3D echokardiográfiás adatokkal.

Egyrészt igaz, hogy az eltérő térbeli felbontás miatt az endokardium detektálása és a kontúrozási gyakorlat is különböző lehet a modalitások között, másrészt bizonyos anatómiai régiók – mint például a csúcsi terület vagy a basalis be- és kiáramlási pályák körüli szegmensek – szintén jelentős különbségekhez vezethetnek az eredményekben. Ismert az is, hogy a 3D echokardiográfia rendszerint alulbecsüli a volumeneket a szív-MR-hez képest; ezt egy közelmúltbeli metaanalízis is megerősítette, amely 10–30 ml közötti különbséget mutatott ki [1]. Az ejekciós frakció (EF) alulbecslése átlagosan 1,4%-nak adódott, ami összességében klinikailag nem tekinthető jelentős eltérésnek, és véleményem szerint nem csökkenti a 3D echokardiográfia alkalmazhatóságát a klinikai gyakorlatban.

- 2. Az egészséges önkéntesek echocardiographiás jellemzői között látható, hogy a 3D LVGLS férfiak körében -18,9% volt. Ez a 3D LVGLS érték alig tekinthető magasabb, mint normál érték alsó határa (-18%) a NORRE vizsgálat alapján (Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015 Sep;16(9):1031-41.). A résztvevő férfiak hány százaléka volt a -18%-os határ alatt? Mi lehet ennek az oka? Valóban egészségesek voltak ők (a bevonási kritériumban szereplő EF határ 50% volt)? Mennyiben befolyásolhatta ez esetlegesen a jobbkamrai volumenek és funkciók kapcsán a megállapított normál értékeket?*

Köszönöm a kiváló észrevételt! Lehetőségem volt részletesen áttekinteni a magyar résztvevő férfiak adatait, és 10 fő esetében tapasztaltunk -18%-nál nagyobb (kevésbé negatív) 3D LV GLS értéket – mindannyiuknál normális bal kamrai LVEF mellett. Jellemzően ezeknél a férfiaknál magasabb testfelszín (BSA) és nagyobb bal kamrai volumenek voltak megfigyelhetők. Ismert, hogy egyes esetekben a bal kamrai mozgásmintázat is módosulhat, és a circumferenciális rövidülés válhat dominánsabbá a longitudinális mozgás rovására. Ez a jelenség ugyanakkor nem tekinthető fiziológiásnak, és sajnos ezen egyének esetében nem állnak rendelkezésre utánkövetési adatok annak megítélésére, hogy a későbbiekben igazolódott-e valamilyen kardiális patológia. Fontos kiemelni, hogy jelen vizsgálatunkban a GLS értékek 3D echokardiográfiával kerültek meghatározásra, és nem a hagyományos 2D módszerrel. Ugyanakkor a legújabb irodalmi adatok szerint – különösen a HUNT4Echo vizsgálat alapján – a korábban széles körben elfogadott -18%-os alsó határ felülvizsgálatra szorulhat. A HUNT4Echo alapján a normál tartomány alsó határa -15,7%, így egyre több szakirodalom -16%-os küszöbértéket javasol a 2D LV GLS esetében [2].

3. *A nők esetében szinte minden jobb- és balkamrai funkciót jelző érték, beleértve a strain paramétereket is (RVGCS kivételével) jobb/magasabb volt, mint a férfiak esetében. Milyen élettani magyarázata lehet ennek a különbségnek? Irodalmi adatok mennyire egyeznek a jelölt adataival?*

Nők esetében szinte kivétel nélkül minden szívüreg minden dimenziója kisebb értéket mutat, még a testfelszínre történő indexálás után is. Ez a megfigyelés a jobb kamrára is igaz, amit a hat kontinensre kiterjedő WASE vizsgálat is megerősített [3]. Funkcionális szempontból egy kisebb szívüregnek nagyobb összehúzódásra van szüksége az azonos vagy közel azonos verővolumen fenntartásához, ami a funkcionális paraméterek – például ejekciós frakció vagy strain – magasabb értékét eredményezi nőknél [3]. Ehhez hozzájárul a nők esetében jellemzően magasabb nyugalmi szívfrekvencia is, amely a Bowditch-effektus révén egy magasabb kontraktilis állapotot is jelent. Természetesen mindezek mögött összetett, elsősorban hormonális eredetű biológiai különbségek állnak, amelyek a szívizom szerkezetére és működésére is hatással lehetnek.

4. *Számos alkalommal látható, hogy a nagy esetszámnak és a kis szórásnak köszönhetően minimális változások is statisztikailag szignifikánsnak adódnak (ilyen pl. a 16. ábra utolsó sorában a jobbkamra szabad fali LS%, de ez több más paraméter esetén is látható). Mit gondol a jelölt ezeknek a különbségeknek a biológiai relevanciájáról? Lehet-e egyáltalán a hagyományos, ill. strain paraméterek kapcsán meghatározni olyan számszerű különbséget, aminek már hatása van a kimenetelre?*

Köszönöm a nagyon fontos kérdést! Igen, lehet és kell is klinikailag releváns határértékeket meghatározni. Az echokardiográfiás irodalomban is egyre intenzívebben kutatott terület a “minimal clinically meaningful change” fogalma, amely nem azonos a statisztikai szignifikanciával, és gyakran sokkal fontosabb annál. Kiváló példa ennek meghatározására Alabed és munkatársainak tanulmánya, amelyben pulmonális hipertónia kezelésének kontextusában vizsgálták az RVEF MRI-alapú változásának kapcsolatát klinikai végpontokkal [4]. Eredményeik szerint 5%-os RVEF-növekedés bizonyíthatóan klinikai javulással, míg ugyanekkora csökkenés romlással társul, ez az 5% tehát a “minimal clinically meaningful

change”. Ehhez hasonló vizsgálatok elengedhetetlenek lennének minden új (vagy akár régebbi) képalkotó paraméter klinikai hasznosságának validálásához. Természetesen nem szabad figyelmen kívül hagyni a mérési reprodukálhatóságot sem, amely szintén kulcsszerepet játszik abban, hogy egy adott paraméter klinikai döntéshozatalban használhatóvá váljon. Jelen tézis eredményei ilyen szempontból mindenképpen prospektív validációra, klinikai korrelációra szorulnak, mindegyik kórállapot kontextusában.

5. *A longitudinális funkciókának az emelkedése, akár a szupernormális mértékig (LEF/RVEF) megfigyelhető mind élsportolók között, mind súlyos mitrális regurgitáció miatt műtetre váró betegeknél a jelentős volumenterhelés miatt, aminek potenciálisan súlyos következményei is lehetnek. Meg lehet-e határozni olyan jobbkamrai paraméter(ek)e)t, amelyek arra figyelmeztetethetik a sportorvost, hogy itt az ideje a versenysport abbahagyásának, különös tekintettel a terhelés-indukálta ARVD-re?*

Köszönöm a kérdést, amely szorosan összefügg az előző válaszzal. Fontos hangsúlyozni, hogy a jelenlegi adatok és vizsgálatok alapján semmiképpen sem javasolnék ilyen súlyú klinikai döntést – például a versenysport abbahagyását – kizárólag a mért 3D echokardiográfiás paraméterek alapján. Vizsgálataink egyik fő limitációja a beteg sportolók populációjának, valamint az egészséges sportolók hosszú távú utánkövetésének hiánya. Csak olyan prospektív módon végzett vizsgálatok eredményei alapján tartanám megalapozottnak az új paraméterek beépítését a klinikai döntéshozatalba, amelyek igazoltan kapcsolatot mutatnak a későbbi kardiológiai eseményekkel vagy kóros elváltozásokkal.

6. *Szívtranszplantációt követően a recipiensbe beültetett új szív esetében szupernormális REF/RVEF és kifejezetten csökkent LEF/RVEF, illetve TAPSE igazolódott. A jelölt a diszkusszióban számos okot feltételez ennek a jelenségnek a hátterében. Ezek közül az egyik maga az immunszuppresszív kezelés volt. Irodalmi, vagy saját adatai alapján mely hatóanyag és milyen mechanizmus állhat a hatás hátterében? Sikerült-e hasonló kardiális hatást kimutatni egyéb szerv (pl. vese) transzplantációját követő immunszuppresszív kezelés során?*

Az immunszuppresszív szerek jelentős hatást gyakorolhatnak a kardiális morfológiára és funkcióra, különösen szívtranszplantáció után. A kalcineurin-gátlók az NFAT jelátviteli útvonal gátlása révén elősegíthetik a myocardialis hipertrófia, endothel-diszfunkció és fibrotikus átalakulás kialakulását, melyek elsősorban a bal kamra funkciójára lehetnek hatással, de természetesen jobb kamrára kifejtett hatás jelenléte is igen valószínű [5]. Az mTOR-gátlók antiproliferatív hatásuk révén mérsékelhetik a szívizom-megvastagodást, ugyanakkor anyagcsere-mellékhatásaik (pl. diszlipidémia) hosszabb távon kedvezőtlenek lehetnek. A szteroidok szintén hozzájárulhatnak a bal kamrai diszfunkcióhoz hormonális és metabolikus útvonalakon keresztül, például fokozott fibrosis és szisztémás hipertónia révén. Bár a purinszintézis-gátlók hatása kevésbé ismert, kardiális szempontból általában semleges vagy enyhén protektív hatásúnak tekinthetők. Hasonló kardiális hatásokat egyéb szervtranszplantációkat – például veseátültetést – követően is megfigyeltek, ami arra utal, hogy e jelenségek döntően az immunszuppresszív kezelés szisztémás hatásával állnak

összefüggésben [5]. Jobb kamrára kifejtett direkt hatásaik további dedikált experimentális vagy humán vizsgálatokat igényelnek.

7. *A jelölt több helyen említi, hogy a jobbkamra két rétegében eltérő irányban futó izomrostok másképp reagálnak az inotróp hatásokra. Saját adatok – a transzplantációra váró betegek vizsgálatánál a pozitív inotróp gyógyszerek alkalmazása kizárási kritérium volt, azonban az MVR-es beteganyagban voltak inotróp kezelésen lévők – vagy irodalmi adatok alapján a jobbkamrai funkció különböző komponensei (LEF, REF, AEF) hogyan változnak pozitív inotróp kezelés hatására?*

Köszönöm a rendkívül érdekes kérdést! Sajnos az MVR-es beteganyag esetén a posztoperatív vizsgálatok már az intenzív osztályos elbocsátás után készültek, így közvetlen információval ez a populáció sem szolgál. Vizsgálatainkban bizonyítottuk, hogy mind hemodinamikai tényezők, mind a bal kamra funkciója befolyásolja a jobb kamrai kontrakciós mintázatot, így talán ezeken keresztül válaszolnék a kérdésre. A bal kamrai fokozott inotróp állapot elsősorban azokra a komponensekre fejthet ki pozitív hatást, amelyek jelentős mértékben egyébként is „kapcsoltak” a bal kamrával: a longitudinális, illetve az anteroposterior rövidülés. Ennek részben ellentmond, hogy normatív vizsgálatunkban a magasabb szívfrekvencia (Bowditch-effektus) a radiális rövidülés fokozott voltával mutatott korrelációt [6]. A bal kamrai kontraktilitáson kívül fontos tényező lehet a pozitív inotróp kezelés kontrakciós mintázatra kifejtett hatásában az is, hogy az adott jobb kamra esetén mi az „uralkodó” izomrost irány: ismert például a körkörös rostok dominanciája Fallot tetralógiában vagy pulmonális hipertóniában. Mindazonáltal dedikált kísérletes körülmények között lenne érdemes meghatározni az inotróp kezelés hatását a jobb kamrai kontrakciós mintázatra.

Még egyszer szeretném megköszönni Professzor Úr lelkiismeretes és alapos munkáját, és tisztelettel kérem, hogy válaszaimat elfogadni szíveskedjen!

Budapest, 2025.06.17.



Dr. Kovács Attila

Referenciák

1. Kitano, T., Y. Nabeshima, and M. Takeuchi, *Measurement Accuracy of Right Ventricular Parameters Using 3D Echocardiography: Study-Level Meta-Analysis*. JACC Cardiovasc Imaging, 2023. **16**(3): p. 395-399.
2. Nyberg, J., et al., *Echocardiographic Reference Ranges of Global Longitudinal Strain for All Cardiac Chambers Using Guideline-Directed Dedicated Views*. JACC Cardiovasc Imaging, 2023. **16**(12): p. 1516-1531.

3. Addetia, K., et al., *Normal Values of Three-Dimensional Right Ventricular Size and Function Measurements: Results of the World Alliance Societies of Echocardiography Study*. J Am Soc Echocardiogr, 2023. **36**(8): p. 858-866 e1.
4. Alabed, S., et al., *Establishing minimally important differences for cardiac MRI end-points in pulmonary arterial hypertension*. Eur Respir J, 2023. **62**(2).
5. Elezaby, A., R. Dexheimer, and K. Sallam, *Cardiovascular effects of immunosuppression agents*. Front Cardiovasc Med, 2022. **9**: p. 981838.
6. Lakatos, B.K., et al., *Importance of Nonlongitudinal Motion Components in Right Ventricular Function: Three-Dimensional Echocardiographic Study in Healthy Volunteers*. J Am Soc Echocardiogr, 2020. **33**(8): p. 995-1005 e1.