



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

Klinikai Központ

I. sz. *Belgyógyászati Klinika*

H-7624 Pécs, Ifjúság út 13.

Tel.: +36 72/536-000; 32920

E-mail: halmosi.robert@pte.hu

Bírálat Dr. Kovács Attila

CLINICAL PERSPECTIVES OF RIGHT VENTRICULAR FUNCTION AS ASSESSED BY THREE-DIMENSIONAL ECHOCARDIOGRAPHY

című doktori disszertációjára.

Az MTA doktori értekezés hivatalos bírálója meglehetősen könnyű helyzetben van a mű tudományos újdonsága, értéke, illetve a bemutatott eredmények hitelessége megítélésének kérdésében, mivel ezt a tudományos közvélemény objektív mérhető módon már megtette helyette. Dr. Kovács Attila MTA doktori értekezése 15 lektorált közleményen alapul, amelyek közül 14 eredeti kutatás és 1 összefoglaló jellegű. Az sem lehet kérdéses, hogy a közölt eredmények mennyiben tekinthetők a jelölt sajátjaként, hiszen a közlemények közül 13-ban utolsó, kettőben pedig első szerző. Az eredmények tudományos fontosságának megítéléséhez jó támaszt nyújt a disszertációt megalapozó közlemények összesített impakt faktora, mely a jelölt esetén 67,809, az átlagos impakt faktor érték 4,47. Azonban jelen disszertáció kapcsán megjegyzendő, hogy a megszokottnál jóval gyakoribb a megosztott első és utolsó szerzőségek aránya (a közlemények közel fele ilyen). A munkák egy részében – a többcentrumos vizsgálatok esetén – abszolút érthető ez, azonban számos közlemény esetében kérdés, hogy miért volt ez szükséges. Természetesen a jelöltnek a disszertáció kapcsán felsoroltnál jóval több, szám szerint 49 olyan közleménye van, amiben meghatározó szerepet tölt be (14 első szerzőség és 35 utolsó szerzőség). A disszertáció benyújtása pillanatában (2024. február) lezárt tudományos adattár (MTMT) alapján tudományos közleményeire összesen 1795 hivatkozást kapott, melyek közül 1253 volt a független citáció. A jelölt Hirsch indexe 27. Mindezen paraméterek bőven teljesítik az MTA követelményeit.

Az értekezés hagyományos formában íródott. Terjedelme, a rövidítések jegyzékével 240 oldal, amely jóval több egy megszokott MTA doktori értekezés terjedelménél. 39 jól szerkesztett ábra és 47 táblázat teszi szemléletessé az értekezést. Megállapítható, hogy terjedelmében és felépítésében az értekezés kielégíti az MTA doktori értekezésekkel szemben támasztott formai követelményeket. Ezzel kapcsolatban meg kell jegyezni, hogy az MTA Orvosi Tudományok Osztálya a doktori mű terjedelmét nem korlátozza, mindössze azt várja el, hogy az önmagában véve is alkalmas legyen a kérelmező eredeti tudományos teljesítményének értékelésére, megítélésére, valamely tudományos kérdés megoldásának bemutatása alapján.

Az értekezés, témáját tekintve a komplex morfológiával bíró jobbkamra funkciójának 3D echocardiográfiával történő meghatározás lehetőségeivel, a funkció különböző összetevőinek meghatározásával, illetve azok különféle fiziológiás és pathológiás hatások következtében bekövetkező változásaival foglalkozik. Említést érdemel, hogy Dr. Kovács Attila a témában, illetve a témához szorosan kapcsolódó területeken a disszertáció anyagán kívül is számos dolgozatot publikált a vezető kardiológiai lapokban. Emellett egy nemzetközi startup cég vezetőségi tagjaként aktív szerepe volt egy 3D echocardiographiás elemző szoftver, a ReVISION létrehozásában és továbbfejlesztésében, mely 2 éve az FDA jóváhagyását is megszerezte.

Az angol nyelven írt értekezés stílusa világos, logikus, és a jól megválasztott és igényes ábrák segítségével még a bonyolultabb részek is jól érthetővé válnak. Az elgépelések és a nyelvtani hibák száma minimális, nem zavarja az olvasást és a megértést, ezért ezek számba vételétől eltekintek. A rövidítések jegyzéke bőséges, csak egy alkalommal találkoztam olyan rövidítéssel, amit nem találtam meg benne.

A bevezetés arányaiban és mélységében is megfelelő, kiválóan összefoglalja a jobbkamra anatómiáját, az anatómiai jellegzetességekből fakadó nehézségeket és kihívásokat a pontos jobbkamra funkció meghatározásakor. Részletezésre kerül továbbá a jobbkamra funkció meghatározásának fontossága. A használható különböző echocardiographiás módszereket, azok korlátait és az új lehetőségeket is kifejti a jelölt ebben a fejezetben. Emellett a nyomás és volumenterhelés, valamint a sport és egyes speciális állapotok (kongenitális szívbetegségek, CMP, postoperatív állapot) a jobbkamra funkciójára gyakorolt hatásai is áttekintésre kerülnek.

A jelölt a tudományos munkája kapcsán négy fő célkitűzést fogalmazott meg, ezen belül több alponttal. A disszertáció ezt követően is ezt a tagolást követi mind a módszertan, mind az eredmények bemutatása, valamint azok diszkutálása során.

A Módszerek leírása fejezet korrekt, megfelelően strukturált, és elegendő információt tartalmaz. A fejezet alapján megállapítható, hogy az alkalmazott módszerek adekvátak, valamint tanúbizonyságot adnak a szerző metodikai jártasságáról.

Az eredmények jól dokumentáltak, az ábraalírások minden esetben elég informatívak, a szöveg és az ábrák teljes összhangban vannak. A hivatkozások adekvátak, az ismertetett kísérletek minden esetben logikusan vezetnek a következtetésekhez.

Az értekezéssel kapcsolatos kérdéseim, illetve észrevételeim:

Elsőként egy általános megjegyzést szeretnék tenni a cardiomyopathiák nevezéktanával kapcsolatosan. A disszertáció alapjául szolgáló tudományos közlemények megírása és megjelenése óta az ESC 2023-as CMP irányelve a korábbi általánosabb AC(M) helyett ismét az eredeti ARVD elnevezést javasolja, illetve nem támogatja az „iszkémiás dilatatív cardiomyopathia” elnevezést. De ez természetesen nem róható fel a jelöltnek.

Konkrét kérdéseim a disszertációval kapcsolatban az alábbiak:

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?
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?
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?
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?
5. A longitudinális funkciónak 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)et, amelyek arra figyelmeztethetik a sportorvost, hogy itt az ideje a versenysport abbahagyásának, különös tekintettel a terhelés-indukálta ARVD-re?
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 melyik hatóanyag és milyen mechanizmus állhat a hatás hátterében? Sikertült-e hasonló kardiális hatást kimutatni egyéb szerv (pl. vese) transzplantációját követő immunszuppresszív kezelés során?
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 ugyan kizárási kritérium volt, azonban az MVR-es beteganyagban voltak inotróp kezelésen lévők -

vagy irodalmi adatok alapján a jobbkamra funkció különböző komponensei (LEF, REF, AEF) hogy változnak pozitív inotróp kezelés hatására?

Az értekezés Dr. Kovács Attila nevéhez köthető *új tudományos eredményeinek* az alábbiakat tartom:

1. Egy 3D echokardiográfiás felvételek utóelemzésen alapuló szoftver (ReVISION) kifejlesztésében és továbbfejlesztésében való részvétele által lehetővé vált a jobb kamrai mozgásminta három meghatározó komponensének kvantifikálása és a globális funkciót meghatározó jelentőségének a számszerűsítése. Emellett a jobb kamrai 3D globális longitudinális, circumferenciális és area straine, valamint a jobb kamra 15 szegmensének definiálásával mindezek szegmentális és regionális analízise is lehetővé vált. Emellett ezen jobbkamrai paraméterek jó egyezését mutattak a szív MR vizsgálattal mért értékekkel.

2. Egészséges felnőttek és gyermekek esetében igazolta, hogy a jobb kamrai globális funkció meghatározásában a longitudinális, a radiális és az anteroposzterior mozgáskomponens egyaránt fontos szerepet játszik.

3. Élspotolókban a radiális és circumferenciális komponens jelentősége csökkent, a jobbkamra funkcióját alapvetően a szupernormális longitudinális komponens határozta meg. A kimutatott mintázat összefüggést mutatott a spiroergometriával mért maximális oxigénfelvétellel is.

4. Pulmonális hipertenzióban mérsékelten károsodott ventrikuloarteriális kapcsolás esetén a jobb kamrai diszfunkciót a jobb kamrai longitudinális mozgáskomponens csökkenése, jelentősen károsodott ventrikuloarteriális kapcsolás esetén pedig az anteroposzterior rövidülés kóros volta okozza.

5. Szívtranszplantált betegek jobbkamrájának szisztolés funkcióját jellemző hagyományos paraméterekkel szemben a 3D módon mért globális funkció az esetek többségében megtartott, ami a radiális rövidülésnek - a longitudinális rövidülés csökkenését - kompenzáló hatásának köszönhető.

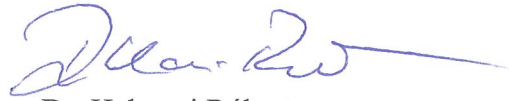
6. Megállapította, hogy a 3D echokardiográfiával meghatározott jobb kamrai EF szorosabb összefüggést mutat kardiopulmonális adverz klinikai eseményekkel, mint a konvencionális 2D funkcionális paraméterek.

7. Súlyos mitrális regurgitációval rendelkező betegeket hiperdinám jobb kamrai longitudinális mechanika jellemez, amelynek foka előre jelezheti a posztoperatív jobb kamrai diszfunkciót. A műtét után látott radiális rövidülés dominanciája a 6 hónapos utánkövetés során az egészséges személyek szintjére tér vissza.

8. Különböző bal szívfelet érintő betegségek esetén a jobb kamrai GCS értéke mutatja a legszorosabb összefüggést az ösztimulációval az echokardiográfiás paraméterek közül. Ennek prognosztikus értéke a jobb kamrai EF-ét is meghaladja. A radiális rövidülés effektíven kompenzálja a longitudinális és az anteroposzterior mozgásirány bal kamrai ejekciós frakcióval arányos csökkenését, egészen a súlyos bal kamrai diszfunkció megjelenéséig. Az anteroposzterior mozgáskomponens számszerűsítése hozzáadott prognosztikus értékkel bír a konvencionális echokardiográfiás paraméterekhez és a jobb kamrai EF-hez képest is.

Összegezve, Dr. Kovács Attila MTA doktori értekezése azon túlmenően, hogy mind tartalmi, mind formai szempontból messzemenően megfelel az elvárásoknak, nagyon gondosan van felépítve és megírva. A jelölt ráadásul igen jelentős tudományos eredményekkel járult hozzá a non-invazív kardiológiai diagnosztika tudásanyagának bővüléséhez. Ezért javaslom értekezésének nyilvános vitára bocsátását, és sikeres védés esetén számára az MTA Doktora cím odaítélését.

Pécs, 2025. 04. 15.



Dr. Halmosi Róbert
egyetemi tanár