

Opponensi vélemény Nemes Attila dr. „A real-time három dimenziós echocardiográfia 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 folyóiratokban 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 echocardiográfias 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 kevéssé ismert CM-ről van szó és valószínűleg Magyarországon a szerző rendelkezik a legnagyobb tapasztalattal a NCCM betegek echocardiográfias 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 beteget adatait rögzítették. (Franciaország lakóinak száma 6,5 szer nagyobb, mint Magyarorszáé). Amennyiben a vizsgálatokban szereplő 17 NCCM beteg magyar, akkor a szerző anyaga megfelel egy országos regiszternek. 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 echocardiográfiát.

Általános megjegyzések:

4. oldalon találjuk a rövidítések listáját, ez azonban rendkívül hiányos döntően a RT3DE- val kapcsolatos mérések rövidítését hiányolom: pl.  $MAA_{3d}$ ;  $MAFAC_d$  ezek részben megtalálhatók a táblázatok alatt, de akkor vagy az egyik vagy a másik felesleges.

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. Célszerű lenne „a vizsgálók azonos értékelése” kifejezést alkalmazni. 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 kifejezést magyar megfelelőjét használni. A 34. oldalon a szegmentális képminőség vizsgálatok 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 vizsgálók 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. Általában érvényes megállapítás, hogy a dolgozat értékét jelentősen emeli a közölt ábrák kiváló minősége.

Megjegyzések a disszertációban alkalmazott metodikai kérdésekhez:

1. A mitralis regurgitáció jellemzésére használt metodika („jet area”) elavult (ld. 28. oldal). A jelenleg érvényben lévő guideline az alkalmazását nem javasolja Eur J Echocardiogr. 2010 May;11(4):307-32. (314. oldal). Erre vonatkozó numerikus adatok nem is szerepelnek a tanulmányban.

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

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.

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

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

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 vizsgálatokor, miért nem egységes az értekezés ebben a tekintetben?

5. Falmozgás zavarok analízise

A falmozgászavarok analízisében a szerző a szövegben megkülönböztet enyhe és súlyos hypokinesiat, 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),415-37 Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC).

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

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.

A szerző 17 NCCM-ás beteg echokardiográfias vizsgálata során 289 bal kamrai szegmentumot elemezett. 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 echokardiográfias paramétereinek egységes kezelése számomra

kérdéssé teszi, a mérési eredmények általános érvényességét NCCM-ban. Ez az aggály a szerzőben is felmerült, mert utal erre a problémára a dolgozat a 80. oldalán.

A fejezettel kapcsolatban számos kérdés merül fel:

- Hogyan magyarázza a szerző, hogy nem talált összefüggést a kompaktált bal kamrai szegmentumok száma és az ejectios frakció között? Lehetségesnek tarja-e, hogy ennek oka, hogy együtt értékelte a szívelégtelen NCCM és a kompenzált keringésű CM betegek mérési adatait?
- Mi az oka annak, hogy a kompaktált szegmentumok között a normális falmozgás előfordulási aránya több mint kétszerese, mint a nem kompaktált szegmentumok esetén.
- Felmerül a kérdés, hogy mi a magyarázata annak, hogy a bazalis és midventricularis régióban nem volt különbség a kompaktált és nem kompaktált szegmentumok EF-i között, az apicalis régióban azonban a nem kompaktált szegmentumok ejectios frakciója szignifikánsan alacsonyabb, mint amit a kompaktált szegmentumok esetén meghatározott (47. oldal).
- Mi magyarázza, hogy a kompaktált szegmentumok esetén 25%-ban van normális falmozgás nem kompaktált szegmentumok esetén csak 11%-ban?

A szerző a falmozgás indexet vizsgálva a 46. oldalon a következőt 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.

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”

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.

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

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.

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 saját klinikailag releváns adatait a NCCM-val kapcsolatban.

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 BK-ESV-t. A táblázatból ezzel szemben az tűnik ki, hogy szignifikáns különbség csak a BK-EDV tekintetében volt. A BK-ESV MRI meghatározása számszerűleg nagyobb értéket mutat, de a különbség nem szignifikáns.

5.2.2. fejezetben a szerző kontrasztanyaggal kiegészített RT3DE képminőségre kifejtett hatását vizsgálta.

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

A szerző igazolja, hogy a kontrasztanyaggal kiegészített RT3DE javította 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 csökkentheti a nem vizualizálható szegmentumok számát és növelheti a képminőséget”.

Az 5.2.2.4.1 fejezetben a kontraszt vizsgálattal 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, ill. 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%.

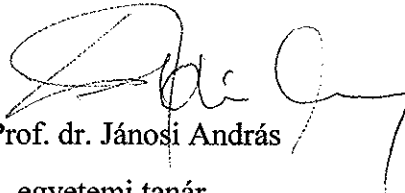
A 6.2.2.7. fejezetben a szerző említést tesz egy speciális szoftverről (42.számú irodalom), amelyet munkatársaival együtt fejlesztett ki, de erről a dolgozatban részleteket nem olvashatunk. A szerző a megbeszélésben hosszan taglalja a LAEF-t befolyásoló faktorokat, de egy igen fontos tényezőt nem említ nevezetesen kimaradt a bal kamra diasztolés funkciójának megemlítése. Feleslegesnek tartom a megbeszélés fejezetben a bal kamrai izomtömeg említését, mivel a szerző ilyen mérést nem végzett.

Az alábbi új megállapításokat fogadom el új eredménynek:

1. NCCM –ban a kompaktált és a nem kompaktált szegmentumoknak hasonló jelentősége van a bal kamra diszfunkció kialakulásában.
2. NCCM- ban megfigyelhető a mitralis anulus megnagyobbodása és csökkent funkciója együtt jár, amely a betegek jelentős számban 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 parasternalis 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.

Budapest, 2014. február 1.



Prof. dr. János András

c. egyetemi tanár

a MTA doktorra