

Válaszok Komócsi András Professzor Úr bírálatára

Köszönöm, hogy Professzor Úr elvállalta doktori értekezésem bírálatát, örülök, hogy a munkámat pozitívan ítéli meg. Válaszaimat megjegyzésinek és kérdéseinek sorrendjében az alábbiakban tüntetem fel:

Tartalmi bírálat:

Az intravénás esmolol hatékonyságának vizsgálatát illetően a bíráló megjegyzi, hogy

„A vizsgálatba került betegek mindegyike kapott per os metoprolol kezelést is, ami az esmolol karon észlelt gyakoribb hypotensiót magyarázhatja. Másrészt az alkalmazott 'time-block' randomizáció (a betegek páros és páratlan héten kapták az aktív vagy a kontroll kezelést) technikailag nem egyenértékű alternatívája a valódi random-szekvencia vagy blokk-randomizációnak. Ezt tükrözi, hogy a karonként 200 feletti esetszám ellenére a betegcsoportok a korábbi ischémias események gyakoriságában nem voltak teljesen kiegyensúlyozottak ($p < 0,1$ az AMI és a stroke esetében).”

A per os és intravénás β -blokkoló készítmények együttes alkalmazása a vizsgálatunk eredményeinek széles körű általánosíthatóságát valóban csökkenti. Vizsgálatunk nem ad választ a metoprolol vagy az esmolol önálló intravénás alkalmazásának hatásosságára. Fontos megjegyezni azonban, hogy a per os β -blokkoló előkezelés mellett általában kevesebb vénásan alkalmazott β -blokkoló szükséges az ideális szívfrekvencia eléréséhez, ezért a napi gyakorlatban munkacsoportunk kombináltan alkalmazza a per os és intravénás készítményeket. A „time-block” randomizáció valóban nem egyenértékű alternatívája a valódi random-szekvencia vagy blokk-randomizációnak. A kutatási protokoll tervezésekor a klinikai gyakorlatban egyszerűbbem kivitelezhető time-block alapú randomizáció mellett döntöttünk, így a betegek páros és páratlan héten esmolol vagy metoprolol alapú frekvenciacsökkentésben részesültek. Tekintettel arra, hogy a vizsgálat hónapokon keresztül zajlott, bízunk benne, hogy „time-block” alapú randomizáció mellett is kiegyenlített betegcsoportok alakulnak ki. A két betegcsoport közt nem találtunk szignifikáns különbséget egyik független változót illetően sem. Egyedül a kórelőzményben szereplő korábbi akut

szívizom-infarktuszok és stroke-ok száma mutatott tendencia szerűen magasabb előfordulást a metoprolol ($p=0,076$), ill. az utóbbi az esmolol csoportban ($p=0,072$).

A bíráló megjegyzi, hogy érdemes lett volna elvégezni a két β -blokkoló terápiás kar közt a CT vizsgálatok során észlelt minőség értékelését. Kiváló javaslat, amely jogosan merült fel a bírálóban. Vizsgálatunk elsődleges célja azonban az optimális szívfrekvencia elérésére vonatkozott. A klinikai vizsgálat tervezését a nem-inferioritási elvek mentén végeztük, ezért a képminőség összehasonlításához nem rendelkezünk volna megfelelő statisztikai erővel.

A háromfázisú és négyfázisú kontrasztanyag injekciós protokoll összehasonlítását célul kitűző vizsgálathoz tartozó 12. táblázatban bemutatott, 5.5 ml/s- os injekciós sebességben látható jelentős különbség. Értelmezhető-e ez úgy, hogy a négyfázisú csoportban jelentős mértékben protokolldeviáció történt?

Valóban, a betegek döntő többsége 5,5 ml/s-os injektálási sebesség alkalmazásával kapott kontrasztanyagot, és a 80 kg-os vagy kisebb testsúlyú betegeknél 4,5 ml/s-os sebességgel injektáltuk a kontrasztanyagot. Ebből a szempontból a pragmatikus vizsgálati elveket követtük. Protokolldeviációnak nem tekinthető az eltérés, hiszen a vizsgálat célkitűzése a háromfázisú és négyfázisú kontrasztanyag injekciós protokoll összehasonlítása volt. A két csoport közti különbség a véletlennek tudható be. Azonban ettől függetlenül, külön analízist végeztünk, hogy a lassabb injektálási protokoll okozhatta-e a vénasérülési rátában talált különbséget. Eredményeink arra utalnak, hogy a különbséget a 2,5 másodperces, fiziológiás sóoldat előzetes injektálásával történő vénamegnyitás okozta.

A vénás kanül extravazális behelyezése vagy a beteg CT-ben történő elhelyezése során történő kimozdulása a négyfázisú protokoll esetén sóoldat extravazációval jár. Ennek a klinikai jelentősége lényegesen kisebb, mint a kontrasztanyag extravazációnak. Hogyan befolyásolhatta ez a szempont az eredményeket?

Amennyiben extravazáció történt, azt mindenképpen végpontnak tekintettük, függetlenül attól, hogy az injektálási protokoll mely részét érintette. Amennyiben az extravazált volumen javarészt fiziológiás sóoldatot tartalmaz, az extravazáció klinikai jelentősége kisebb. Ez a körülmény szintén a négyfázisú protokoll előnyének tekinthető.

Szintén nem kapunk információt arról, hogy az alternatív injekciós protokoll hogyan befolyásolta a CT vizsgálatok minőségi paramétereit, illetve a diszkusszióban, ahol elsősorban további metodikai részleteket ismertet, nem tér ki arra, hogy a két vizsgálat eredményei hogyan befolyásolták a CT vizsgálatok javasolt protokolljait.

Megfelelő kontrasztinjektálási protokoll a jó minőségű koronária CTA alapfeltétele, de ez általánosságban elmondható a többi CT angiográfiát illetően is. A fiziológiás sóoldat iniciáló bolus más kontrasztprotokollokkal is társítható. A koronária CTA-nál különleges jelentőségét az adja, hogy itt nagyobb sebességű injektálás szükséges, mint más régiót célzó CTA-k esetén, így az extravasatio valószínűsége a szív vizsgálata esetén a legnagyobb. Vizsgálatunk eredményei alapján tehát javasolható az iniciáló fiziológiás sóoldatbolus bevezetése minden CT angiográfiás vizsgálat elvégzésénél.

Az ultrarövid hatású β -blokkoló a napi gyakorlatban magas költsége miatt nem terjedt el. Válogatott esetekben, pl. súlyos asthmas beteg vizsgálata esetén alkalmazása a koronária CTA-hoz szükséges frekvencia-csökkentés biztonságát növelheti. Hasonlóképpen hasznos lehet kardiológiai háttérrel nem rendelkező képalkotó laborokban is.

Az iteratív modell-rekonstrukció alkalmazását elemző vizsgálatunknál a bíráló felhívja a figyelmet arra, hogy *„félreértelmezhető a diszkusszió szóhasználata, amely a különböző kalcifikáltságú plakkok méretében történő változásról, plakkvolumen redukciónál beszél”.*

Köszönöm a bíráló észrevételét, valóban félreértelmezhető a diszkusszió megfogalmazása. Ahogyan azt a bíráló is kiemeli, a meszes plakkok méretének csökkenését kizárólag az iteratív típusú képrekonstrukció okozta, amely az úgynevezett „blooming” műterméket csökkenti, így csökkentve a plakk méretét a CT felvételeken.

Az 50 szívátültetett beteg koszorúér CT és 50 illesztett kontroll CT vizsgálatával kapcsolatban a bíráló kiemeli, hogy *„a vizsgálat értékét korlátozza a CT képminőségét befolyásoló faktorok sokszínű voltahoz képest kis esetszám, valamint az, hogy különbözött a vizsgálat során alkalmazott bradycardizáló szer”.*

Valóban, az 50 szívtranszplantált beteg és az 50 illesztett kontroll viszonylag kis elemszámú vizsgálatot eredményez, azonban az irodalmi adatok alapján ez az elemszám a speciális betegpopuláció miatt is elfogadhatónak tekinthető.

Miért nem vette át a CT diagnosztika az allograft vaszkulopátia kizárásában az angiográfia helyét?

Az allograft vaszkulopátia megbízható detektálása kiváló képminőséget és a szív-CT képalkotásban megfelelő jártasságot kíván. A CT-vel végzett utánkövetést illetően szakmai ajánlások ezen feltételek teljesülése mellett javasolják a CT alkalmazását a szív-transzplantált betegek vizsgálatára. Tehát a fő akadályt a megfelelő géppark és szakmai tapasztalat hiánya jelenti, ami miatt ezidáig nem terjedt el szélesebb körben a CT angiográfia alkalmazása ebben a betegpopulációban.

A bíráló megjegyzi, hogy a dolgozat harmadik része csupán tangencionálisan kapcsolódik a doktori mű fő témájához.

Az itt bemutatott vizsgálatok közvetlenül valóban nem kapcsolódnak a koszorúér-ateroszklerózis képalkotásához, azonban az epikardialis és perikoronáriás zsírszövet endokrin tulajdonságai miatt szerepet kaphat a koszorúér-betegség kialakulásában. A különböző zsírszöveti kompartmentek ábrázolása és kvantifikálása ezért a személyre szabott rizikóbecslés pontosságát javíthatja.

Kérdések:

1) A CTA alkalmazásával végzett szekvenciális képalkotási stratégia a magas kockázatú plakkjellemzők, például az napkin-ring-sign (NRS) azonosításával és a plakk terheltség pontosabb meghatározásával milyen additív információt ad az egyéni rizikó becsléséhez? Ezeknek a jellemzőknek az alkalmazása milyen hatással van a rizikóbecslés prediktív értékének javítására? Lát-e további kilátásokat az ateroszklerózis kezelési stratégiáinak javítására a

magas kockázatú plakkok CTA diagnosztikáját is magában foglaló kockázatértékelési és predikciós modellek alkalmazásával jelenleg és a jövőben?

A CTA alkalmazása és az ennek segítségével nyerhető direkt képi információ magáról a koronária-ateroszklerózisról a kardiovaszkuláris rizikóbecslés pontosságát javítja. A plakkterheltség növekedésével a szívinfarktus valószínűsége is növekszik. Minél nagyobb számú plakk detektálható a koszorúerekben, annál nagyobb a valószínűsége annak, hogy valamelyik plakk instabillá válik és plakkruptúra következtében akut koronária szindrómát okoz. A SCOT-HEART vizsgálat napjaink egyik legismertebb szív-CT klinikai vizsgálata, amely igazolta, hogy amennyiben a mellkasi fájdalom kivizsgálási algoritmusának részét képezi a koronária CT képalkotás, a betegeknek a szívinfarktus valószínűsége 40%-kal csökken. A CT kedvező hatása mögött a beteg és kezelőorvosa számára nyújtott többletinformáció áll, amely alapján hatékonyabb prevenciós gyógyszeres kezelés volt elérhető. A SCOT-HEART vizsgálat igazolta azt is, hogy az alacsony denzitású, tehát nagyobb lipidtartalmú plakkok összmenyisége a szívinfarktus legerősebb független prediktorának tekinthető. A nagyobb plakkmenyiség 60%-kal emelte a szívinfarktus valószínűségét függetlenül a hagyományos kardiovaszkuláris rizikó score-októl, a kalcium score-tól és a koszorúér-szűkület mértékétől. A plakkterheltség tehát a személyre szabott rizikóbecslés kulcsfontosságú eleme. Az adverz plakk-jellegzetességek, mint például a napkin-ring jel ezt a rizikót tovább pontosíthatja. A napkin-ring jel jelenléte egy előrehaladottabb, aktívabb ateroszklerotikus állapotra utalhat.

A CT nem invazív képalkotó eljárás, amely széles körben elérhető. A modern scannerek segítségével egyre több centrumban jó minőségű, akár plakkterheltség mérésére is alkalmas felvételek készíthetők. A személyre szabott terápiák beállításában a CT-nek egyre nagyobb szerepe lehet a közeljövőben, nem csak az intervenciós beavatkozások (pl. főtörzs stentelése vagy billentyű beültetés tervezése) terén, hanem a gyógyszeres terápiák beállítása és hatékonyságuk monitorozása terén is. Költséges antiateroszklerotikus terápiák indításához a közeljövőben valószínűleg nem lesz elegendő a rizikófaktorok jelenléte, hanem a koszorúérbetegség igazolására is szükség lesz. Továbbá a terápia hatásosságának monitorozása a plakkterheltség rendszeres mérésén keresztül segíthet abban, hogy az adott egyénél kevésbé hatékony gyógyszert viszonylag rövid időn belül hatékony készítményre cseréljük.

2) A képfeldolgozást kiegészítő multiparaméteres, gépi-tanulás alapú analízisek ígéretes új eszközök a kvalitatív plakkjellemzők azonosításában. Ezek alkalmazása lehetőséget nyújt a plakk morfológia kvantitatív leírásában és csökkentheti az intra- és interobserver variabilitást, javítva az értékelés objektívítását. Hogyan látja a radiomika bevezetését a mindennapi klinikai CT értékelési munkafolyamatba? Alkalmasak-e a vizsgálatait során azonosított radiomikai jellemzők a koronária CTA értékelését automatikusan segítő alkalmazás fejlesztésére, ami a magas rizikójú plakk régiók automatikus detekcióját végzi el?

A radiomika a szabad szemmel nehezen vagy egyáltalán nem azonosítható háromdimenziós mintázatok azonosításával új képi biomarkerek azonosítását teheti lehetővé. Az ismert adverz plakk-jellegzetességek közül a napkin-ring jel rendelkezik a legerősebb független prediktív értékkel egy jövőbeni akut kardiovaszkuláris eseményt illetően, azonban ezen képi biomarker azonosítása nagy szakmai tapasztalatot feltételez és emellett az egyes vizsgálók közt jelentős variabilitás mutatkozik. Radiomika segítségével a napkin-ring jelet mutató plakkok azonosítása automatizálható lehet a közeljövőben és ez a leletezési folyamat integráns részévé válhat. A gépi tanulás módszereivel elérhető lehet, hogy a számítógép automatikusan azonosítsa és fenotipizálja a plakkokat, meghatározza a lumenszűkületek mértékét és szívinfarktus-valószínűséget rendeljen az egyes léziókhoz.

3) A CT angiográfia két fontos gyenge pontja a mozgási műtermékek és a meszes plakkok körüli „blooming”, ami a kialakított szűkület mértékének felülbecsléséhez vezet. Hogyan ítéli meg annak lehetőségét, hogy gépi tanulási algoritmusok alkalmazásával végezzék el ezen artefaktok detekcióját és az általuk kialakított mérési hiba korrekcióját?

A bíráló által felvetett lehetőség igen komoly előrelépést jelentene a szív-CT képalkotás terén. A mozgási műtermékek és „blooming” artefaktumok a legújabb generációs berendezések alkalmazása mellett is kihívást jelentek a napi gyakorlatban. A mozgási műtermékek szoftveres csökkentésére és a „blooming” artefaktum redukálására a mélytanulás alapú képi rekonstrukciós algoritmusok adhatnak lehetőséget. A mélytanulásra épülő rekonstrukciós algoritmusok segítségével kisebb sugárdózis alkalmazásával készíthetők diagnosztikus értékű felvételek. Ezen algoritmusok a rekonstrukciós fázisban alkalmazhatók,

tehát szükséges a nyers adatok megléte. A jövőben lehetővé válhat mesterséges intelligencia alapú filterek és algoritmusok alkalmazása, amelyek a lumenszűkület kalkulációjakor figyelembe veszik a különböző műtermékek jelenlétét, így lehetővé téve a koszorúér-szűkület pontosabb meghatározását.

Végezetül hálásan köszönöm Komócsi András Professzor Úr alapos bírálói munkáját, gondolatébresztő kérdéseit és tisztelettel kérem válaszaim elfogadását.

Budapest, 2020. május 7.



Dr. Maurovich Horvat Pál