

Válaszok Nemes Attila Professzor Úr bírálatára

Köszönöm, hogy Professzor Úr elvállalta doktori értekezésem bírálatát, köszönöm javító szándékú megjegyzéseit és méltató szavait.

A feltett kérdéseire az alábbiakban válaszolok:

Formai megjegyzések és bírálat

A rövidítési jegyzékkel, ábrákkal és táblázatok áttekinthetőségével kapcsolatban tett megjegyzésével egyetértek. Sajnos valóban kimaradt néhány rövidítés a rövidítések listájából, a 32. és 33. ábra sorrendje pedig a tördelés során cserélődött fel. A 22. táblázatot, az összes táblázathoz hasonlóan újraserkesztettem, de ennek ellenére is nyomtatási hiba alakult ki, amely miatt a táblázat valóban nehezebben értelmezhető.

Kérdések

1) Van-e szerepe a cardialis CT vizsgálatoknak a szívüregi deformáció jellemzésében, pl. a balkamrai és pitvari strain és rotációs paraméterek számításában? Milyen saját tapasztalatokkal rendelkeznek? Vannak-e ennek technikai akadályai?

A korszerű, legalább 64-szeletes CT berendezések szubszekundumos időbeli és szubmiliméteres térbeli felbontása lehetővé teszi a 4D szív-képalkotást, tehát a szív mozgásának ábrázolását és funkcionális analízisét. A legújabb, széles detektorpanellel rendelkező, 256-320 szeletes CT berendezések az egész szívet képesek leképezni egy szívdobbanás alatt, amely térbeli és időbeli homogenitást eredményez, így 4D képalkotáshoz ideális adatok nyerhetők. A funkcionális CT felvételek elemzése a legújabb posztprocesszási technikák segítségével lehetővé teszi a szívüregi deformáció mérését a szív ultrahang „speckle tracking”-hez hasonló elven működő „feature tracking” alkalmazásával.

Egy tavaly decemberben megjelent közleményünkben számoltunk be a Városmajori Klinikán végzett RETORIC klinikai vizsgálatunk első eredményeiről, amelyben transzkatóéteres billentyűbeültetést követően mértük CT segítségével a bal kamrai és bal pitvari globális

longitudinális strain. A CT-strain mérések kiváló reprodukálhatóságot mutattak és jó egyezést találtuk a speckle tracking ultrahang vizsgálattal mért értékekkel. Ezen vizsgálatunkban radiális és cirkumferenciális strain nem mértünk, de egy korábbi közleményben a heidelbergi CT munkacsoport egy másik technikát alkalmazva igazolta, hogy ezen értékek is megbízhatóan mérhetők CT segítségével.

A CT mérések előnye lehet a kiváló reprodukálhatóság és a mérések megbízható kivitelezése ultrahanggal nehezen vizsgálható betegek esetén is. A technika hátránya, hogy a 4D CT képalkotás sugárterhelési többlettel jár a betegek számára, ezért kizárólag olyan esetekben merülhet fel alkalmazása, amikor más képalkotó módszer nem érhető el vagy nem alkalmas a kívánt mérések elvégzésére. További akadályt jelenthet, hogy a megbízható strain mérésekhez legújabb generációs scannerekre van szükség.

2) Milyen sugárterhelés éri a betegeket a CT/CTA vizsgálatok során? Van-e jelentősége a sugárterhelésnek az eredményekre?

Minden CT vizsgálat indikálásakor figyelembe kell venni, hogy a vizsgálat ionizáló röntgensugárzással jár. Az elmúlt 15 év során számos fejlesztés történt, amely a sugárterhelés folyamatos csökkenését eredményezte. A 2000-es évek elején végzett szív-CT vizsgálatok effektív sugárterhelése a 25 mSv-es értéket is elérte és gyakran meghaladta azt. Ez a sugárterhelés nagyságrendileg 10 évnyi háttérsugárzás által okozott sugárterhelésnek felel meg. A technikai fejlesztéseknek köszönhetően, a dózismodulációs eljárások alkalmazásával és az ún. axiális felvételezési technikával ez a sugárterhelés 5 mSv-alá csökkent a napi klinikai gyakorlatban a 2010-es évekre. A legújabb hardveres fejlesztések, valamint az iteratív elven és mesterséges intelligencia alkalmazásával működő rekonstrukciós algoritmusok lehetővé tették a szubmilisievertes vizsgálatokat. Az ultra-alacsony sugárdózisú szív-vizsgálatok akár 0,5 mSv alatti effektív sugárdózissal is elvégezhetők, amely alacsonyabb az emlőszűrés során mért sugárterhelésnél.

A sugárterhelést nagy mértékben befolyásolják a vizsgálati CT beállítások. A CT vizsgálatok tervezésénél figyelembe kell venni megválaszolni kívánt klinikai kérdést, a beteg testalkatát, életkorát, nemét és szívritmusát. A koronáriaplakkok vizsgálatához kiváló képminőség szükséges, amelynek elérése az elérhető minimális sugárdózisnál nagyobb

dózisokat igényel. Azonban ezek a dózisok elmaradnak napi gyakorlatban alkalmazott rutin CT vizsgálatok dóziséhoz. Kutatócsoportunk részt vett a nemzetközi multicentrikus PROTECTION VI vizsgálatban, amelynek eredményei rámutattak, hogy az elmúlt 10 év során a szív-CT sugárdózisa 80%-kal csökkent, a medián effektív sugárterhelés 2007-ben 12,4 mSv volt, míg 2017-ben ez az érték 2,7 mSv-re csökkent.

3) Hogyan befolyásolják/befolyásolhatják eredményeiket a diabetes mellitus jelenléte? Gondolok itt nemcsak az alkalmazott kezelésre a vizsgálatok során (metformin, inzulin, új orális antidiabeticumok), hanem arra is, hogy milyen eltérések igazolhatók a nem-diabetikus esetekhez képest a téziskönyben részletezett problémákkal/eltérésekkel kapcsolatban. Vannak-e ezzel kapcsolatban saját tapasztalatok, és mit mond az irodalom?

A diabetes mellitushoz emelkedett kardiovaszkuláris rizikó társul, amelynek megnyilvánulását a szív-CT felvételeken is látjuk. Diabetesben szenvedő betegek esetén kiterjedtebb, súlyosabb fokú koronária ateroszklerózis detektálható. A makrovaszkuláris eltérések mellett a betegség gyakran neuropátiával is társul. Az érzőidegrostok károsodása miatt a diabetesben szenvedő betegek tünetszegények, számos esetben előrehaladottabb koszorúérbetegség esetén sem rendelkeznek típusos tünetekkel. Mindezen körülmények miatt a diabeteses betegek szűrése szív-CT segítségével számos nagy multicentrikus vizsgálat tárgyát képezi és képezi mind a mai napig. Az elmúlt évek során világossá vált, hogy diabeteses betegek esetén a kalcium scoring alkalmazása javítja a rizikóbecslés pontosságát. A kalcium scoring előnye, hogy nem jár jódos kontrasztanyag adásával és a sugárterhelése is minimálisnak mondható, általában 0,5 mSv alatt mozog. A koronária CT angiográfia, azaz az kontrasztanyag vizsgálat rutin alkalmazása panaszmentes diabeteses betegek körében a jelenleg érvényben lévő irányelvek alapján nem ajánlott. A klinikai vizsgálatok eredményei azonban abba az irányba mutatnak, hogy ez a jövőben változhat, hiszen ezen betegcsoportban gyakrabban látható előrehaladottabb koronáriabetegség és nagy rizikójú plakkok jelenléte is gyakoribb. A diabeteses betegek vizsgálatával saját munkacsoportunk is foglalkozott. Korábbi közleményünkben igazoltuk, hogy 1-es típusú diabetes esetén is számítani lehet az előrehaladottabb ateroszklerózis jelenlétére, amelyet tanulmányunkban a nem diabeteses betegekhez képes mért magasabb kalcium score értékek mutattak. Ezen kívül egy 2016-os metaanalízisben igazoltuk, hogy a kontrasztanyag koronária CT vizsgálat

erős prognosztikai értékkel rendelkeznek. A negatív koronaria CT vizsgálat erős védettséget jelentett a jövőbeni kardiovaszkuláris eseményekkel szemben.

4) Vannak-e tapasztalatok klasszikus endocrin kórképekben fennálló cardiovascularis CT eltérésekről?

A klasszikus endocrin kórképek közül az akromegáliával kapcsolatban rendelkezünk részletesebb adatokkal szív-képalkotás terén. A szegedi ultrahang alapú MAGYAR-Path klinikai vizsgálat igazolta, hogy az akromegália befolyásolja a szívüregek méretét és hatással van a szívizomzatra. A kardiovaszkuláris CT-vel kevesebb adattal rendelkezünk ezen betegcsoportban. Irodalomban ellentmondásos adatok lelhetők fel az akromegália és a koronária ateroszklerózis kapcsolatáról. Ezidáig kizárólag néhány kisebb elemszámú kalcium score vizsgálat történt ebben a betegpopulációban. A vizsgálatok nem mutattak egyértelmű kapcsolatot az akromegália és a koronária-betegség között, sőt az egyik vizsgálat a növekedési hormon antiateroszklerotikus hatását is felveti.

A Cushing-szindrómában szenvedő betegek körében a mortalitás és morbiditás jelentős hányadéért a kardiovaszkuláris megbetegedések tehetők felelőssé. Az emelkedett vérnyomás, a glükózháztartás zavara, a centrális típusú elhízás és metabolikus szindróma, valamint a kortizol szívizomzatot károsító hatása mind hozzájárulnak ehhez. Szív-CT alapú képalkotás terén azonban limitált adatokkal rendelkezünk. A kalcium score meghatározás izgalmas lehetőségnek tűnik, ennek jövőbeni vizsgálata megfontolandó.

A koronária-meszesedéssel kapcsolatban a hypothyreosis esetén rendelkezünk némi irodalmi adattal. Egy kisebb elemszámú eset-kontroll vizsgálatban a szerzők a szubklinikus hypothyreosist a koronária-meszesedés független rizikófaktorának találták. Hyperthyreosis esetén a kardiovaszkuláris tünetek kifejezettek lehetnek, azonban a koronária-ateroszklerózis fokozott kockázata irodalmi adatok alapján nem feltételezhető.

5) Milyen lehetséges fejlődési irányokat lát a CT/CTA-val kapcsolatban a jövőben? Hol vannak még fontos technikai nehézségek, melyek megoldásra várnak?

A CT fejlődését erősen meghatározza a kardiovaszkuláris képalkotás. A mozgó szív és a néhány milliméter átmérőjű koszorúerek és a koszorúerekben található plakkok pontos

leképezése folyamatos kihívás elé állítja a mérnököket. Az ateroszklerotikus plakkok és az általuk okozott szűkületek pontos, nem invazív megjelenítése, morfológiai és funkcionális jellemzése néhány éve még elképzelhetetlennek tűnt. A fejlődés és innováció a CT hardver és szoftver oldalán is rohamléptekben halad előre, azonban továbbra is kihívást jelent a meszes plakkok és stentek által okozott blooming műtermék és ritmuszavar miatt kialakuló mozgási műtermékek jelenléte. A szöveti karakterisztikát javító spektrális vagy színes CT-k már ma elérhetők, amelyek segítségével a blooming műtermék visszaszorítható. A következő lépés a fotonszámláló detektorral rendelkező CT-k bevezetése lesz 2-3 év múlva, amelyek egy új mérföldkövet jelentenek majd a CT képalkotásban. A fotonszámláló detektornak köszönhetően a térbeli felbontás jelentős javulása várható, a jelenlegi 0,5 mm-es felbontás helyett 0,25 mm-es felbontás érhető el a fotonszámláló detektorral rendelkező prototípusok segítségével. Az új CT még pontosabb szöveti karakterisztikát és multikontraszt CT képalkotást tesz majd lehetővé, ezen felül a blooming műtermékek jelentős csökkenése is várható. A mozgási műtermékek csökkentése terén a két röntgencsőves ún. dual source berendezések és a széles detektorpanellel rendelkező scannerek jelentettek áttörést. Ezen a téren is további fejlesztések várhatók, amelyek a forgási sebességi további javításával mozgási műtermékek teljes megszűnését ígérik.

A szoftveres megoldásokat az mesterséges intelligencia alapú alkalmazások dominálják majd a következő évek során. A mélytanulós algoritmusok a képi rekonstrukciótól egészen az automatikus leletezésig formálják majd át a klinikai napi rutint. Az orvosi képalkotás mindig is a technológiai fejlődés és innováció csúcsát jelentette a medicinán belül. A CT fejlesztések szintén jól tükrözik ezt a jelenséget.

Még egyszer köszönöm Professzor Úr fáradozását, s kérem, hogy válaszat elfogadni szíveskedjék.

Budapest, 2020. május 7.



Dr. Maurovich Horvat Pál