

Válaszok Szűcs Farkas Zsolt Professzor Úr bírálatára

Köszönöm, hogy Professzor Úr elvállalta doktori értekezésem bírálatát. Megtiszteltetés, hogy Professzor Úr tudományos munkámat nemzetközi szinten is jelentősnek ítélte meg. Válaszaimat megjegyzéseinek és kérdéseinek sorrendjében az alábbiakban ismertetem:

Tartalmi bírálat

Köszönöm a tartalmi észrevételeket. A rövidítések listájából valóban kimaradt néhány rövidítés magyarázata és ez dolgozat megértését nehezítheti. A dolgozat végére valóban szerencsés lett volna egy rövid személyes összegzés beillesztése. Ezt a személyes jellegű kitekintést én magam is fontosnak érzem, ezért néhány mondatban ezt most pótolom.

A koronária-CT-angiográfia a jelenleg elérhető legpontosabb non-invazív diagnosztikai eszköz a koronária-ateroszklerózis diagnosztizálására, karakterizálására és kiterjedésének mérésére. A vizsgáló eszköz ezen jellemzői miatt számos nemzetközi kardiológiai irányelv a CT-t első vonalbeli diagnosztikus tesztként javasolja stabil mellkasi fájdalom esetén. A személyre szabott medicina és az egyre hatékonyabb, de ugyanakkor egyre költségesebb anti-ateroszklerotikus terápia egyénre szabásában, az indikáció felállításában és a terápiás hatékonyság monitorozásában a CT-nek fontos szerepe lehet a közeljövőben. A technológiát illetően a következő nagy mérföldkő a 2-3 éven belül megjelenő fotonszámláló detektorral rendelkező CT (Photon Counting Detector CT) berendezések lesznek, amelyek a pontosabb szöveti karakterisztikát, multikontraszt képalkotást és jobb térbeli felbontást tesznek majd lehetővé. A másik fejlődési irányt a mesterséges intelligenciára épülő alkalmazások egyre nagyobb térhódítása jellemzi, amelyek az orvosi képalkotás teljes vertikumát átrajzolják. Hatékonyabbá teszik az indikáció felállítását, a betegút szervezését, a képalkotó modalitás kiválasztását, a képi rekonstrukciót, a posztprocesszálást, a diagnózis gyors felállítását és személyre szabott prognosztikus információ nyújtását. Meggyőződésem, hogy egy igen izgalmas időszak következik a szív-CT és az egész orvosi képalkotás terén. Kutatócsoportunkban erős irány maradt a koronária-ateroszklerózis pontosabb jellemzése és a személyre szabott rizikóbecslés javítása. Nemzetközi konzorciumokban együtt dolgozva veszünk részt a stabil mellkasi fájdalom CT-alapú diagnosztikájának további javításában. A mesterséges intelligencia alkalmazása és az ehhez szükséges adatgyűjtési és annotációs

stratégiák kidolgozása szintén hangsúlyossá vált az utóbbi hónapok során. Az új típusú koronavírus-járvány miatt ezirányú kutatásaink elsőként a koronavírus okozta tüdőgyulladás pontosabb diagnosztikájával és kvantitatív jellemzésével kapcsolatosak.

Szakmai bírálat

- A bíráló fontos körülményre hívja fel a figyelmet a szív-CT képminőségét illetően. Valóban számos tényező befolyásolhatja a koronária-CTA képminőségét. A szívfrekvencia, a kontrasztanyag-adási protokollok és képrekonstrukciós algoritmusok mellett a diagnosztikus képminőség elérését jelentősen befolyásolja a betegek felkészítése a vizsgálatra, a megfelelő tájékoztatás és a premedikáció. Lényeges a vizsgálat technikai paramétereinek és a vizsgálati protokollnak egyénre szabása, figyelembe véve szívritmust és szívfrekvenciát, a beteg testalkatát és a vizsgálat által megválaszolni kívánt kérdést. A hardveres követelmények közül a szív megfelelő vizsgálatához elengedhetetlen a megfelelő időbeli és térbeli felbontás. A széles detektorpanellel rendelkező scannerek akár egy szívdobbanás alatt is elkészítik a felvételt az egész szívről, csökkentve a különböző műtermékek kialakulásának valószínűségét.
- A bevezetésben és az egész dolgozatban kizárólag saját közleményekből származó ábrákat használtam fel, ezek feltüntetése forrásként valóban helyénvaló lett volna.
- A nemzetközi gyakorlatban valóban kizárólag a CT-vizsgálóasztalon adott iv. metoprolol terjedt el legszélesebb körben a szívfrekvencia csökkentésére. Saját tapasztalatunk szerint azonban kisebb mennyiségű vénás szer adása szükséges és a betegek nagyobb hányadánál érhető el a célfrekvencia, amennyiben 30-40 perccel a vizsgálat előtt per os metoprolol adása is történik. A várakozás alatt a betegek elolvassák a vizsgálati tájékoztatót és kérdőívet töltenek ki prospektív regiszterünkhöz. Másik előnyt az jelentheti, hogy a gyalogosan érkező betegeknél a pulzusszám ez idő alatt normalizálódik.
- A bíráló következő kérdései a négy-fázisú kontrasztanyag-adási protokollra vonatkoztak, amelyeket az alábbiakban válaszolok meg:

- Az irodalmi adatok kettő-, ill. háromfázisú kontrasztanyag-adási protokollra vonatkoznak, négyfázisú protokollra vonatkozólag irodalmi adatot nem találtunk. A legszélesebb körben elterjedt gyakorlat szerint fiziológiás sóoldat bolussal tesztelik a vénát a kontrasztanyag beadását megelőzően és ezt követően háromfázisú kontrasztadási protokollt alkalmaznak. Vizsgálatunkban ezen felül a háromfázisú protokollhoz illesztettünk egy fiziológiás sóoldat szakaszt, amelynek beadását folytatólagosan a kontrasztanyag beadása követi.
- Az alacsonyabb koncentrációjú, kevert kontrasztanyag adása a jobb szívfél és a nagy tüdőartériák megítélése miatt lényeges.
- A 95 ml kontrasztanyag valóban soknak tűnhet. Ezt részben magyarázza, hogy a 256-szeletes Philips CT-vel két szívdobbanás alatt készíthető el a felvétel prospektív EKG-triggerelés mellett. Továbbá ahhoz, hogy stabilan alacsony szívfrekvencia mellett történjen a vizsgálat, az automatikus légzésparancsot korábban indítjuk és ezt követően 4-5 másodperces késleltetéssel kezdődik a felvételezés. Ez kis mértékben, de megnöveli a szükséges kontrasztanyag igényt, mind amellet, hogy a kontrasztanyag trackelése a bal pitvarban történik. Az újabb CardioGraphe CT-berendezésünkön 45-60 ml kontrasztanyag adása elegendő.
- Intézetünkben a koronária-CTA-vizsgálatok 98%-a prospektív EKG-triggerelés mellett axiális felvételezéssel történik. Tapasztalatunk szerint a 256-szeletes Philips CT képminősége még magasabb szívfrekvencia mellett is jobb axiális felvételezési technika alkalmazásával a helikális felvételezéshez képest. Magasabb (80/perc felett) szívfrekvencia mellett szisztolés fázisra időzítjük az axiális felvételezést. Lényeges körülmény, hogy a végdiasztolés fázis optimális kiválasztásánál a gyártó által használt felvételezés-időzítést figyelembe kell venni. A bíráló által jelzett különbség abból adódhat, hogy míg pl. a Siemens gépek esetén a 75%-nál történő triggerelés a felvételezési időtartam kezdetét jelenti, addig a Philipsnél ez a felvételezési időtartam közepét jelöli.
- A vizsgálatok sugárdózisával kapcsolatos válaszaim:
 - A vizsgálatok 5 mSv körüli átlagos effektív sugárdózis értéke valóban magasabbnak számít a korszerű berendezésekkel elérhető értékekhez képest,

azonban ez az érték megfelel a nemzetközi regiszteradatokban található adatoknak. A magasabb sugárdózis részben annak köszönhető, hogy diagnosztikai részlegünk kutatási profiljában a koronáriaplakk-elemzés központi szerepet tölt be. A koronáriaplakkok pontosabb megítélésekor az elérhető legmagasabb jel/zaj arányra törekszünk a sugárdózis elfogadható keretein belül. Fontos körülmény, hogy klinikai leleteinkben is nyilatkozunk a nagyobb kockázatot jelentő, adverz plakk-jellegzetességek előfordulásáról.

- Az iteratív rekonstrukciós algoritmusok a sugárdózis csökkenését és a képminőség javítását is lehetővé teszik. A koronáriák vizsgálatakor az elérhető legjobb képminőségre törekszünk, ezért a CT-készülékben található iDOSE⁴ algoritmust a jel/zaj aránya további javítására alkalmazzuk. Az elsődlegesen nem a koronáriákat célzó vizsgálatoknál az iDOSE, ill. a modell-alapú iteratív rekonstrukciós algoritmusokat a dózis csökkentésére használjuk.
- Az iteratív rekonstrukciós algoritmusok vizsgálatával kapcsolatos bírálói kérdésekre adott válaszaim:
 - A két típusú iteratív rekonstrukciót tárgyaló fejezetekben valóban fontos lett volna megemlíteni, hogy ezen rekonstrukciós algoritmusok alkalmazásának leggyakoribb oka a sugárdózis csökkentése. Fontos azonban megjegyezni azt is, hogy ezen algoritmusok a képminőség javítására is használhatók. A képminőség, jel/zaj arány és a sugárdózis közötti optimális egyensúlyt leginkább a klinikai kérdés és a beteg jellemzői határozzák meg.
 - A 3.1 pont található célkitűzésben valóban szerencsésebb lett volna a képminőség javítását hangsúlyozni a plakktérfogat mérésével szemben. A vizsgálat súlypontját a különböző rekonstrukciós algoritmusok által elérhető képminőség szubjektív és objektív összehasonlítása adja. A plakktérfogat mérésével szintén a képminőség javulást szeretnénk volna demonstrálni. A modell alapú iteratív rekonstrukciós algoritmusok alkalmazásával a meszes plakkok térfogata csökkent, ami az ún. „blooming” artefaktum mérséklődésére utal. A bíráló másik felvetése az e témában különböző rekonstrukciós algoritmusok alkalmazása mellett mérhető denzitáskülönbségekre vonatkozott. A denzitásértékek változása valóban nem volt várható eredmény. Ennek okát azonban a mérési mező pontatlan elhelyezése nem okozhatta,

hiszen a három felvételt szoftver által összehangolt módon, a mérési mező pontos szoftveres másolásával elemeztük. A bíráló által is felvetett magyarázatot tartottuk mi magunk is leginkább kézenfekvőnek, amely szerint az IMR-rel elérhető jobb térbeli felbontás miatt csökkent a parciális volumenhatás és ennek következtében mértünk magasabb denzitásértékeket az erek disztális szegmentumain a másik két rekonstrukciós algoritmushoz képest. A bíráló által javasolt mérési technikákat köszönjük, jövőbeni vizsgálatainkban alkalmazni fogjuk.

- Gold-standard hiányában a mért plakkterfogat-különbségek esetén valóban nem lehet tudni, mely rekonstrukciós algoritmuson alapuló mérések állnak legközelebb a valósághoz. Arra vonatkozólag azonban rendelkezünk adatokkal, hogy a multi-detektorsoros CT-berendezés mintegy 400%-kal becsüli túl a plakk-keresztmetszeten mérhető meszesedés területét a szövettani képekhez képest. A nagyobb térbeli felbontással rendelkező flat panel CT-nél a túlbecslés mértéke megközelítőleg 200%-nak bizonyult (Sarwar et al. Radiology 2008). Mindebből kiindulva valószínűsíthető, hogy az IMR-rel mérhető kisebb térfogat áll közelebb a plakk valódi méretéhez.
- Az IMR algoritmusokkal kapcsolatban gyakran említett hátrány a képek szokatlan, gyakran „műanyag” hatású megjelenése. Saját tapasztalatunk szerint az IMR algoritmusok valóban szokatlan, alacsony zajszintű képeket produkálnak. Szubjektív véleményünk szerint egyes esetekben „elkenve” kisebb részleteket, pl. minimális méretű meszes plakkokat. Ennek objektivizálására mi magunk is végeztünk vizsgálatokat, ahol azt találtuk, hogy az IMR-rel mérhető kalcium score alacsonyabb, mint a hagyományos rekonstrukciós algoritmusokkal mérhető score érték.
- A három *ex vivo* koronáriaplakk-vizsgálatra vonatkozó kérdésekre adott válaszaim:
 - A szignifikáns szűkületet nem okozó plakkok felismerését az erős prognosztikai értékük adja. Több nemzetközi multicentrikus vizsgálat igazolta, hogy a nagyobb plakktömeg növeli a kardiovaszkuláris események valószínűségét. A plakkmennyiség növekedésével a kardiovaszkuláris rizikó is növekszik. Amennyiben adverz plakkjellegzetességek is kimutathatók, ez előrehaladottabb ateroszklerotikus folyamatra utal, tovább emelve az akut

klinikai események rizikóját. A kezelés az ateroszklerózis felismerésével egyénre szabható, hiszen függetlenül a tradicionális rizikófaktorok jelenlététől, igazolt ateroszklerózis mellett prevenciós kezelés és életmódváltás javasolt. A betegek számára is értelmezhető információt jelent az igazolt koronária-ateroszklerózis, így a betegek gyógyszeres kezeléshez való adherenciája is javul, ezt saját tapasztalataink is alátámasztják. Amennyiben a nem obstruktív, 50%-nál kisebb szűkületet okozó plakkról van szó, iszkémia provokációs teszt elvégzése ritkán indokolt.

- A CTA inkább túlbecsüli a koszorúér-szűkület mértékét, mint alábecsüli. Az intervenciós kardiológus kollégák számára hasznos információ a szűkület mértékén túl a plakk kiterjedésére és szerkezetére, valamint a referencia átmérőkre vonatkozó információk feltüntetése a leletben. Amennyiben invazív koronária-angiográfián sem egyértelmű a szűkület hemodinamikai jelentősége, FFR elvégzése dönt az intervencióról.
- A radiomikai és mesterséges intelligenciát alkalmazó kutatásokra vonatkozó kérdésekre adott válaszaim:
 - Az *ex vivo* adatok elemzése mesterséges intelligencia segítségével valóban izgalmas terület. Az MTA doktori munka megírását követően közzétettük a kutatócsoportom és a bostoni munkacsoport kollaborációs kutatását, amelyben a radiomika és gépi tanulás együttes alkalmazásával igazoltuk, hogy a CT-felvételek alapján javítani lehet a szövettanilag nagy rizikót mutató plakkok azonosítását. Az eredményeket 2019 végén közzétettük a Radiology folyóiratban.
 - Radiomika és mesterséges intelligencia alkalmazásával az emberi szem számára láthatatlan információ nyerhető ki a CT-felvételekből, amely új képi biomarkerek azonosításán túlmenően pontosabb diagnózist és prognosztizálást tehet lehetővé. Az ez irányú kutatások az érdeklődésünk középpontjában állnak.
 - Az 5. és 23. valamint a 6. és 24. táblázatok valóban átfednek, az ismétlés nem indokolt. Az 5. és 6. táblázatok elhagyhatók lettek volna.
- A frakcionált áramlási rezerv CT-alapú szimulációjával kapcsolatos kérdésekre az alábbiakban válaszolok:

- A koronária-CTA-felvételeken látható 50%-os diaméter-stenosis valóban közepes fokú lumenszűkületnek számít a NASCET és az SCCT kritériumok alapján egyaránt, kivéve a bal főtörzset, ahol már 50%-os diameterszűkület súlyos fokúnak tekinthető. Vizsgálatunkban az 50%-os effektív diameterszűkületet tekintettük anatómiailag szignifikánsnak, egyrészt a közepes fokú szűkületeknél várható az FFR-CT legnagyobb klinikai haszna, másrészt a korábbi FFR-CT vizsgálatok is 50%-os lumenszűkületet tekintettek szignifikánsak, így a jobb összehasonlíthatóság is fontos szempontot játszott ezen küszöbérték alkalmazásánál.
- A szűkület keresztmetszetén mérhető szabad lumenterület mérése valóban kézenfekvőbb lenne egy három-dimenziós képalkotó modalitás esetén. Korábban történtek ezirányú próbálkozások, azonban a területalapú mérésénél a diaméteralapú szűkületmeghatározás a koronária-CTA-felvételeken jobb korrelációt mutatott az invazív mérésekkel. Ennek egyik lényeges oka, hogy a CT térbeli felbontása elmarad az invazív vizsgálatok térbeli felbontásától, ezért a napi gyakorlatban a szemikvantitatív diaméteralapú szűkület-meghatározás terjedt el. Az újabb generációs berendezések lehetővé tehetik a kvantitatív, akár területalapú stenosis-meghatározást is.
- A mellkasi zsírszöveti kompartmentek mérésekor alkalmazott különböző denzitáshatárértékeknek technikai okai vannak. A perikoronáriás zsírszövet kvantifikálására egy ateroszklerotikus plakkmérésre kifejlesztett szoftvert alkalmaztunk, amely nem tette lehetővé tetszőleges Hounsfield értékek választását. A periaortikus zsírszöveti kompartment esetén rendelkezésre álló, korábban mért adatokra támaszkodtunk, így egyedül az ikervizsgálatunkban tudtuk a Framingham-tanulmányban is validált küszöbértékeket alkalmazni. Ezen eltéréseknek azonban, mint ahogyan azt a bíráló is megjegyzi, érdemben valószínűleg nem befolyásolták a mért térfogatokat.
- A CAD-RADS klasszifikációra alkalmazott automatikus leletező platformmal kapcsolatos kérdésekre adott válaszaim:
 - A leletező platform a bevitt adatok alapján számol, így a platform teljesítményét a bevitt adatok minősége határozza meg. A belső szoftveres logika azonban felhívja a vizsgáló figyelmét, ha olyan CAD-RADS kategóriát

határoz meg, amely nem értelmezhető. A gyakorlott orvosoknál valóban a rutin is lehetett az oka annak, hogy több, figyelmetlenségre utaló hibát vétettek, mint a fiatal szakorvos kollégák.

- A leletező platform fejlesztését kollégáimmal a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán kezdtük és az egyetemhez köthető spin off vállalkozás keretein belül folytattuk tovább. A platform fejlesztése HTML5 környezetben indult, majd áttértünk a JAVA programkörnyezetre. A háttérben futó adatbázis MySQL alapú. A platform a strukturált, standardizált leletek generálása mellett alapvetően prospektív regiszterek és mesterséges intelligencia tanításra alkalmas adatbázisok létrehozására alkalmas. Magyarországon és külföldön is számos centrumban alkalmazzák a napi gyakorlatban leletezés és kutatási projektek támogatására.

Még egyszer köszönöm Professzor Úr fáradozását és kérem, hogy válaszaimat elfogadni szíveskedjék.

Budapest, 2020. június 3.



Dr. Maurovich Horvat Pál