



Semmelweis Egyetem  
Doktori Tanács  
1085 Budapest  
Üllői út 26.

**Tárgy:** Maurovich-Horvát Pál doktori értekezésének bírálata

### Formai bírálat

Maurovich-Horvát Pál 208 oldalas angol nyelvű dolgozatban foglalja össze doktori téziseit. A tartalomjegyzéket és a rövidítések jegyzékét követően a dolgozat tartalmi szövege 139 oldal. A dolgozathoz emellett, egy igen gondosan összeállított 404 aktuális, irodalmi hivatkozást tartalmazó irodalomjegyzék csatlakozik.

A dolgozat formailag, szerkezetében és tartalmilag megfelel az MTA szabályzatában doktori művel szemben támasztott követelményeknek.

A szöveget 48 ábra és 36 táblázat egészíti ki. Az ábrák saját szerkesztésűek, jelentős részben a korábban publikálásra került eredeti közlemények illusztrációi. A nagyszámú illusztrációt tartalmazó ábraanyag egységes és informatív, az ábrafeliratok és maguk az ábrák megfelelően szerkesztettek. Sajnos, a jó példák mellett sok esetben az ábrák beillesztése során, azok részei levágásra kerültek, ami miatt az ábra vagy az ábrafelirat nem, vagy nehezen értelmezhető. A táblázatok informatívak, ezek esetében a bíráló nem talált a már publikált adatokhoz képest eltérést. Néhány esetben, feltehetően a korábbi publikációkból történő átvétel kapcsán a táblázatok értelmezéséhez szükséges információk részben elvesztek.

Az említett problémák 15 illusztráció értelmezését érintik, ezeket a hibákat az alábbi listában adom meg. Általában hibának tartom, hogy a már korábban publikált illusztrációk esetében a szerző elmulasztotta az ábra és táblázat leírásokban jelezni a megjelenés helyét.

Hibasám	Oldalsám	Ábrasám	Táblázatsám	Hibaleírás
1	19	Table 1		Rövidítésjegyzék (caption) töredékes
2	61	Table 5		Rövidítésjegyzék (caption) hiányzik
3	78	Table 9		Táblázat cím és a táblázat töredékes
4	78	Figure 23(?)		Ábracím és leírás hiányzik, illetve töredékes
5	85	Figure 28 (?)		Ábracím és leírás hiányzik, illetve töredékes. Az ábra töredékes
6	85	Table 14(?)		Táblázatsám hiányzik
7	90	Figure 33		Ábracím töredékes
8	94	Table 18		A táblázat felső része hiányzik, és a szövegből kitakar részeket
9	97	Table 20		A táblázat a szövegből kitakar részeket
10	101	Table 21		A táblázat töredékes
11	101	Table 22		Táblázatsám hiányzik, illetve töredékes. Az táblázat töredékes, a mellette szereplő szövegből kitakar
12	106	Table 25		Táblázatsám és leírás töredékes.



13	107	Table 26	Táblázat töredékes és a szövegből kitarak részeket
14	107	Figure 41(?)	Ábracím és leírás hiányzik, illetve töredékes
15	111	Table 27	Táblázatcím hiányzik és a táblázat töredékes.

Táblázat 1. Hibás és töredékes ábrák és táblázatok jegyzéke

A dolgozat angol nyelvű. Nem anyanyelvi bírálóként nyelvezetét érthetőnek, olvasmányosnak ítélem meg. Szerkezetében a tudományos közlemények klasszikus összeállítását követi. A szövegben megítélésem szerint értelemzavaró megfogalmazások, gépelési hibák nem tűnnek fel. Ebben az értelemben a dolgozat példaértékű.

A szövegben a témából adódóan leggyakrabban alkalmazott rövidítés a computer tomográfia helyett használt „CT” amit azonban sok helyen értelemzavaróan halmoz. Ilyen értelemben beszél CT denzitásról a plakkomponensek radiodenzitása helyett és CT számról a Hounsfield egységek helyett. Szintén visszatérően alkalmazza az értelemzavaró „left side of the heart” kifejezést a bal kamra és a bal pitvar helyett.

### Scientometria:

A téziseknek a jelölt kiterjedt publikációs tevékenységét is jelző, nagy számú közlemény képezi alapját. A dolgozat tárgyához közvetlenül 36 szakcikk kapcsolódik, melyek közül 10-ben a jelölt első szerző. Ezek közül a közlemények közül 6 magyar, míg 30, rangos nemzetközi folyóiratban megjelent, angol nyelvű közlemény. 26 közülük és 2 további, témában kapcsolódó szerkesztőségi közlemény Q1-es lapban jelent meg.

A jelölt teljes publikációs tevékenysége impresszív, az MTMT adatbázisa alapján 147 cikket köztük 94 nemzetközi folyóiratban megjelent, tudományos közleményt és 10 könyvrészletet, illetve fejezetet tartalmaz. Citációinak száma 3722

Összesített impakt faktora saját számítása szerint: 488.411, ebből a doktori műhöz kapcsolódó publikációk impakt faktora: 103.184.

A fenti adatok alapján tudományos publikációs tevékenysége kiemelkedő, illetve az a citációk alapján igazolt jelentőségű.

### Tartalmi bírálat

A modern kardiológia mind invazív mind non-invazív beavatkozásainak alkalmazása során kiterjedten támaszkodik a rizikó becslését célzó algoritmusok alkalmazására. A koronária események rizikóját meghatározó eszközeink alkalmasak ennek a rizikónak a felmérésére azonban számos szempont korlátozza az alkalmazásukat. Általánosságban elmondható, hogy az így meghatározott rizikó inkább epidemiológiai jellegű, hosszú távú, inkább betegcsoportra vonatkoztatható, miközben az egyénre vonatkoztatott prediktív értéke korlátozott.

Körülbelül 20 éve áll rendelkezésünkre és segít a koszorúér atheroscleroticus plakk megjelenítéséhez és tanulmányozásához a koszorúér komputer tomográfiai angiográfia (CTA). Ezt az időszakot a kezdetben korlátozott pontosság, de az idő múlásával és a technológia



fejlődésével folyamatosan javuló képminőség és a megbízhatóság javítása jellemzi. Valójában a számítógépes tomográfia (CT) képalkotásnak számos mélyreható jelentőségű megfigyelést köszönhetünk, amelyek hozzájárultak a koszorúér érleszesedés folyamatának mélyebb megértéséhez és a magas kockázatú elváltozások korszerű diagnosztikájának fejlesztéséhez.

A jelölt doktori műben bemutatott tudományos munkássága négy fő terület, a CT képalkotás minőségi paramétereinek javítása, CTA során nyert információ rizikóstratifikációban történő felhasználása, a koronária betegségét potenciálisan befolyásoló perikardiális zsírszövet rizikómódosító szerepének vizsgálata és a CTA leletezés strukturálásával kapcsolatos vizsgálatokból áll össze.

A CT scanner technológia hatalmas fejlődése ellenére a képminőség meghatározói közül továbbra is nagy jelentőségű a pulzusszám szerepe. A doktori értekezés első részében bemutatott vizsgálatok középpontjában a rövid-hatású  $\beta$ -blokkoló koszorúér CTA során történő használata, valamint a szívtranszplantáción átesett - denervált szívű és ezért stabil de magasabb szívfrekvenciájú betegek közt végzett CTA optimalizálásával kapcsolatos vizsgálatok állnak. Emellett ismerteti a szív-CT képalkotás biztonságának javítására új jódkontraszt-injekciós protokollok használatával, valamint a képminőség javítását célzó, hatékonyabb zajsűrést lehetővé tevő képrekonstrukciós technikák vizsgálatával kapcsolatos munkáit.

A szívkoszorúér CTA alatt optimális pulzusszámot elérését célzó  $\beta$ -blokkoló terápia standardja a metoprolol alkalmazása. Az intravénás esmolol bolus protokollal történő vizsgálatában ennek hatékonysága a standard metoprolol-ét elérte. A jelölt által végzett egy centrumos randomizált vizsgálatban több metodikai probléma is felmerül. A vizsgálatba került betegek mindegyike kapott per os metoprolol kezelést is, ami a 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 ischemiás események gyakoriságában nem voltak teljesen kiegyensúlyozottak ( $p < 0,1$  az AMI és a stroke esetében). Kiemelendő, hogy az eredmények alapján az esmolol csoportban jelentősen magasabb volt a 65 és a 60/min célfrekvenciát elérők aránya, és a vizsgálatot emiatt a tervezett betegszám elérése előtt megszakították. Ezek miatt a tanulmány a fentiekben túlmenő megállapítások megtételére nem alkalmas. Hiányolom a vizsgálat doktori értekezésben történő ismertetésének appropóját; a két  $\beta$ -blokkoló terápia kar közt a CT vizsgálatok során észlelt minőség értékelését.

A három-fázisú és négyfázisú kontrasztanyag injekciós protokoll összehasonlításának vizsgálatában a különbséget ugyanannak az adagolási algoritmusnak az alkalmazását megelőző 2,5 perces fiziológiás sóoldat infundálásával való kiegészítése jelentette. Bár itt is időblokk szerinti allokáció történt a két csoportba került betegek közt – feltehetően a jelentősen nagyobb esetszám miatt – nem volt jele jelentős heterogenitásnak. A megelőzni kívánt végpont az extravazáció igen alacsony gyakoriságot mutatott (0.9%) és ez jelentősen alacsonyabb volt a 10ml sóoldat előinjekcióját követően. A bírálónak nem egyértelmű, hogy ugyan a protokoll 5,5 ml/sec adagolást határozott meg, mire vezethető vissza a 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? A vénás kanül extravazális behelyezése vagy a beteg CT-ben történő elhelyezése során történő kimozdulása a négy fázisú protokoll esetén sóoldat extravazációval jár. Ennek a klinikai jelentősége lényegesen kisebb, mint a kontrasztanyag extravazációnak. Hogyan befolyásolhatta ez a szempont az eredményeket? 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.

Az iteratív modell-rekonstrukció alkalmazása 52 beteg CT vizsgálati adatain végzett retrospektív post hoc analízise alapján szignifikánsan javította a koszorúér-CTA képminőséget a hagyományos technikákhoz képest. A javulás a kontraszt:zaj arány javulásának köszönhető. Félreértelmezhető a diszkusszió szóhasználata, amely a különböző kalcifikáltságú plakkok méretében történő változásról, plakk volumen redukciónak beszél, miközben a vizsgálat összeállításából adódóan ilyen folyamatok vizsgálata nem történt. Csak a detektált plakk méret képrekonstrukciós különbségéből adódó eltéréseiről van szó. A diszkusszió ezen vizsgálat esetében magas színvonalú, kitér az alkalmazott algoritmus megelőző validálására és az eredményeket megerősítő vizsgálatok eredményeire.

Az 50 szívátültetett beteg koszorúér CT és 50 illesztett kontroll CT vizsgálata során a hasonló pulzusszámú kontrollcsoporthoz képest, lényegesen jobb képminőséget lehetett elérni. A vizsgálat értékét korlátozza a CT képminőségét befolyásoló faktorok sokszínű volta, például kis esetszám, valamint az, hogy különbözött a vizsgálat során alkalmazott bradycardizáló szer (ivabradin a Tx, metoprolol a kontrollcsoportban). A jobb képalkotási minőségben a transzplantált betegeknél a denerváció következtében csökkent frekvencia variabilitás játszhatott a diszkusszió szerint szerepet. Tekintettel arra, hogy a minőségi különbség elsősorban a mozgási artefaktumok ritkább jelenlétében volt megfogható, az olvasóban felmerül, a transzplantált betegek jobb vizsgálati compliance-ének szerepe is. Az allograft vaszkulopátia vizsgálata CT vizsgálat segítségével az invazív angiográfia terhéértől óvhatja meg a szívtranszplantáción átesett betegeket; a jelölt által végzett vizsgálat beilleszkedik az ebben az irányban végzett, a CT elvégezhetőségét és magas negatív prediktív diagnosztikus értékét megerősítő vizsgálatok sorába. Megválaszolatlan marad ugyanakkor az a kérdés, hogy ezen adatok ellenére miért nem vette át a CT diagnosztika az allograft vaszkulopátia kizárásában az angiográfia helyét?

A dolgozat második része képezi a bíráló véleménye szerint annak legfajszínűsőbb részét. Az itt bemutatott vizsgálatok metodikai magas színvonalú és az általuk feltárt összefüggések klinikai jelentősége alapján mindössze ezek, önmagukban messze kimerítik a doktori művel szemben támasztott, a tudományos fejlődés szempontjából jelentős kérdés magas igényű vizsgálatával kapcsolatos elvárásokat. Sőt annál megítélés szerint messze túlmutatnak. A jelölt vizsgálata a szövettani morfológiától az invazív metodikákkal elért morfológiai és fiziológiai jellemzők vizsgálatával egyértelmű adatokat nyújtanak a CT-n észlelt koronária plakkok diagnosztikájában. A kifejlesztett, gépi tanulási módszerrel alapuló eszköztár segítségével a



CTA automatizált kiértékelésével a mindennapi alkalmazhatóság javításában tett egyértelmű előre lépéseket.

A magas plakkruptúra rizikóval járó NPR azonosítása általánosan elfogadott diagnosztikai elem lett, aminek köszönhetően a koronária CTA angiográfia rizikóbecslő értéke javult.

A dolgozat harmadik része az epikardiális zsírszövetek atherogén mechanizmusokban való szerepének elemzését mutatja be. Az ezzel kapcsolatos multicentrikus prospektív vizsgálat és a prospektív, klasszikus iker vizsgálat bemutatása tartalmilag és metodikailag is elkülönül a dolgozat többi részétől. Figyelembe véve a koronária CT képalkotással közvetlen kapcsolatban lévő gazdag tudományos anyagot, nem érzem indokoltnak ennek, a témához tangencionálisan kapcsolódó vizsgálatcsoportnak a doktori műben történő ismertetését. Az itt bemutatott vizsgálatok eredményei ugyan hipotézisgenerálás szintjén felvetik az epikardiális zsírszövet atherogén mechanizmusokban játszott aktív szerepét, azonban az asszociáció bizonyításán túl sem kóroki sem terápiás szintű összefüggéseket nem tárnak fel.

A doktori értekezés negyedik részében visszatérünk a koronária CT vizsgálatokhoz. Így a fejezetek középpontjába a szív CT új adatgyűjtési rendszerének fejlesztése kerül. Ezeknek a részének hátterét egy angol nyelvű közlemény képezi, amely magas presztízsű, vezető folyóiratban jelent meg. A tanulmány az automatizált strukturált leletezési eszköz értékelésének eredményeit mutatja be egy 500 betegből álló egycentrumos vizsgálatban. A strukturált platform használatával javíthatónak találta a leletezés klinikai folyamatát csökkentve a humán hibaforrások szerepét.

#### **A vizsgálatok során megerősített és a disszertációban bemutatott fő megállapítások:**

- A szívkoszorúér CTA alatt, az optimális pulzusszám elérését célzó az orális metoprolol előkezelést követő, esmolol intravénás adagolásán alapuló protokoll alkalmazása legalább annyira hatásos, mint a standard metoprolol  $\beta$ -blockolás.
- A három fázisú kontraszt-injektálási protokollt bevezető sóoldat alkalmazása csökkenti a kontrasztanyag extravazáció gyakoriságát.
- Az iteratív modell-rekonstrukciós algoritmus alkalmazása szignifikánsan javította a koszorúér-CTA képminőséget a hagyományos rekonstrukciós technikákhoz képest.
- A szívátültetett betegek koszorúér CTA-ja során a hasonló pulzusszámú kontrollcsoporthoz képest, lényegesen jobb képminőséget lehet elérni.
- Széleskörű ex vivo kísérletes, nem-invazív és invazív képalkotó módszerekkel és azok szisztematikus összehasonlításával a magas kockázatú atheroscleroticus plakkok új koszorúér CTA markereit azonosították.



- Igazolta, hogy CT-attenuációs mintázatának kvalitatív értékelése nem kalcifikált plakk esetében javította a koszorúér CTA diagnosztikai pontosságát, az előrehaladott ateroszklerotikus elváltozások azonosítását.
- Igazolta, hogy a koszorúér CTA javítja a plakk terheltség vizsgálatát az invazív koszorúér angiográfiához képest.
- A koszorúér CTA-képek radiológiai elemzése során új radiomikai jellemzőket írt le, melyek nagyobb diagnosztikai pontosságot tesznek lehetővé a szalvétagyűrű-jellel jellemezhető plakkok azonosításában, összevetve a szokásos kvantitatív mérésekkel.
- A koszorúér plakkok hemodinamikai jelentőségének felmérése FFR-CT megközelítéssel elvégezhető, megbízható és jó diagnosztikai pontosságot mutatott a referencia standardhoz képest.
- A mellkasban igazolható zsírkompartmentek közül az elhízás szokásos mérőszámaitól függetlenül a perikoronáriás zsír jelenléte kapcsolatot mutat a koronária atherosclerosisral. A perikoronáriás zsírmennyiség és a gyulladáshoz kapcsolódó biomarkerek közt kapcsolat mutatható ki. Míg a perikoronáriás zsírmennyiség és a keringő adiponektin szint közt korábbi vizsgálatokkal összhangban nem talált kapcsolatot.
- Ikrék vizsgálatának segítségével igazolta, hogy a genetikai predispozíció jelentős, míg a környezeti tényezők csak csekély mértékben befolyásolják az epikardiális, szubkután és zsigeri zsírszövetek térfogatát.
- A klinikai koszorúér-CTA értékeléséhez strukturált leletezési platform került kifejlesztésre. Ennek alkalmazásával kapcsolatos vizsgálata során demonstrálta, hogy az automatikus osztályozás bevezetése az orvosi jelentésekbe jelentősen csökkenti az emberi hibákat és javítja az adatok integritását.

## 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 predikációs modellek alkalmazásával jelenleg és a jövőben?



2. A képfeldozást 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 objektívitasát. Hogyan látja a radiomika bevezetését a mindennapi klinikai CT értékelési munkafolyamatba? Alkalmask-e a vizsgálataiban azonosított radiomikai jellemzők a koronária CTA értékelését automatikusan segítő alkalmazás fejlesztésére, ami a magas rizikójú plakkregiók automatikus detekcióját végzi el?
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?

### Összefoglalás

A disszertáció jó stílusban, nagy gondossággal, szövegezésében szinte hibátlanul készült el. A bemutatott kutatások jelentősen hozzájárultak a szív-CT által mutatott kép jobb megértéséhez, a vizsgálómódszer diagnosztikus alkalmazhatóságának fejlesztéséhez, a koszorúér-atheroszklerotikus plakk-morfológiáról gyűjtött ismeretek gazdagításához. Mindezekre és a megfelelő publikációs tevékenységre alapozva javaslom, a disszertáció nyilvános vitára történő bocsátását és sikeres védelem esetén támogatom az MTA doktora cím megítélését.

Prof. Dr. Komócsi András  
Az MTA doktora  
Pécsi Tudományegyetem

Pécs, 2020. 03. 04.