

Válasz Prof. Dr. Bérczi Viktor bírálatára

Igen Tisztelt Professzor Úr!

Szeretném megköszönni, hogy időt szakított MTA doktori értekezésem elolvasására és bírálatára. Az Ön által felvetett észrevételekre és kritikai megjegyzésekre a következőkben kívánok válaszolni.

Professzor Úr felteszi a kérdést, hogy *„mennyre tekinthető az egyébként nagyon magas színvonalú munka magyar vonatkozásúnak? Az Magyar Tudományos Akadémia Doktora cím annak is kijár, aki Magyarországon született, nevelkedett, de a tudományos munkáját lényegében teljes egészében külföldön végezte?”*

Mint azt Professzor Úr bizonyára tudja, 1995 és 2002 között a Debreceni Radiológiai Klinika állományában dolgoztam és ott szakvizsgáztam 1999-ben. Szintén Debrecenben végeztem PhD tanulmányaimat, téziseim védésére 2003-ban került sor. Ez idő alatt magyar beteganyagra alapozva 3 angol nyelvű közleményem jelent meg impakt faktoros lapokban, és számos magyar nyelvű cikkben voltam első- vagy társszerző. Való igaz, hogy a kutatáshoz kedvezőbbek a feltételek egy külföldi intézményben. Tapasztalataim szerint azonban a vizsgálatok elvégzése, adminisztrációja és az eredmények publikálása neves lapokban első vagy utolsó szerzőként (mindez a szokásos klinikai munka mellett) ugyanolyan sok időt és energiát igényel külföldön is, mint Magyarországon. Amint pozícióm lehetővé tette, igyekeztem magyar kollégákat is bevonni a kutatásokba, ezt igazolják az elmúlt hónapokban megjelent közös közlemények is. Arra sajnos nem volt lehetőség, hogy az értekezés alapjául szolgáló vizsgálatokat Magyarországon végezzem, hiszen azoknál nem lehettem volna jelen. Természetesen öröm számomra, hogy a Magyar Tudományos Akadémia Doktori Szabályzata lehetővé teszi munkám hazai elismerését és nagy megtiszteltetésnek érezném az MTA Doktora címet.

Sajtóhibák, elütések: Köszönöm Professzor Úr éles szemű észrevételeit. Céлом nyilvánvalóan egy nyelvtanilag teljes mértékben korrekt, elütéseket nem tartalmazó értekezés megírása volt. A sokszori átolvasás ellenére azonban sajnos mégis maradtak hibák a szövegben, melyek helyenként valóban zavaróak.

A 123. oldalon az Ön által is kifogásolt mondat helyesen a következőképpen volna: „Alacsonyabb testtömegű betegek bevonása nem tűnt célszerűnek, hiszen körükben a testsúly **miatt** rossz képminőség nem szokott fellépni.”

Ugyanezen az oldalon tévesen maradt benne a szövegben a „126-150 kg tömegű” betegcsoport, helyette mindenhol a „>125 kg” megjelölést használok.

Kérdések, megjegyzések:

- 11. oldal: Az általános rákhalandósági kockázatként a 30,000/100,000 számot adja meg, ez minden bizonnyal elírás.

Ezt az adatot M. Prokop és mtsai *Spiral and multislice CT of the body* c. könyvéből (135. oldal, 1. kiadás, Thieme Verlag, Stuttgart, 2003) vettem át. Az eredeti szöveg szerint „30% az általános rizikója annak, hogy rákban halunk meg [3 000/10 000]”. Magyarországon 2011-ben a populációban előforduló összes haláleset 25,35%-ért volt felelős valamilyen rákbetegség (http://www.ksh.hu/statszemle_archive/2012/2012_06/2012_06_544.pdf), ez az arány az Egyesült Királyságban 29% volt (<http://www.cancerresearchuk.org>). A 30%-os arány alatt tehát nem a mortalitást értettem, mely ettől nagyságrendekkel kisebb: 2010-ben az Európai Unió 27 tagállamában átlagosan 166,9 rákeredetű haláleset jutott 100 000 lakosra (http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Causes_of_death_statistics/hu).

- 75.o.: „A vizsgálók a célra készített sémás ábrán bejelölték az általuk látott elváltozás helyzetét és egy ötfokozatú skálán megadták annak felismerhetőségét (1= alig vehető észre; 5= kiválóan felismerhető).” – más munkákban (pl. 97.o.) 3 fokozatú skálán jellemezték a felismerhetőséget/ diagnosztikus bizonyosságot. Mi alapján döntöttek arról, hogy 3 vagy 5 fokozatú skála alapján véleményezik a felismerhetőséget/diagnosztikus bizonyosságot?

A szubjektív paraméterek, mint pl. a képminőség vagy zaj mérése és objektivizálása meglehetősen nehéz, hiszen az értékelő személyek egyéni preferenciái nagymértékben eltérhetnek egymástól. Ez a tény csaknem lehetetlenné teszi az egyes tudományos közlemények egymással való összehasonlítását még abban az esetben is, ha a szubjektív eredmények értékelése történetesen azonos skálán történt. Tudomásom szerint az orvosi irodalomban ma nem létezik egységesen elfogadott rendszer erre a célra. A témával foglalkozó közlemények általában egyetértenek abban, hogy az ún. Likert-skálához hasonlóan páratlan számú értékelési pontot kell választani, ahol a középső érték az átlagnak felel meg, alatta és felette pedig azonos számú alacsonyabb (gyengébb, átlag alatti) és magasabb (jobb, átlag feletti) érték helyezkedik el. Az értékelési fokozatok száma a legtöbb közleményben 5, de találkozhatunk 3 ill. 7 fokú skálákkal is.

Ettől némileg eltér a diagnosztikus biztonság megítélése. A pathológiás eltérések keresését célzó ún. observer vagy reader study-ban a képolvasó egy adott képhez vagy célterülethez két értéket rendel: 1) van-e ott eltérés és 2) mennyire bizonyos ez az állítás. Míg az előző kérdésre a válasz bináris (igen/nem), addig az utóbbit egy 3-, 5 vagy akár 100 fokozatú skálán szokták megadni (a fokozatok száma lehet páros vagy páratlan). Ennek a kettős adatbevételnek a megfelelő kiértékelésnél van szerepe, melyre tipikusan ROC vagy FROC statisztikát ill. MRMC-analízist használnak (*Chakraborty DP, Berbaum KS (2004) Observer studies involving detection and localization: modeling, analysis, and validation. Med Phys, 31(8):2313-2330*).

A kutatócsoportommal végzett vizsgálatok során igyekeztünk konzekvensek maradni: a szubjektív képminőséget jellemző paramétereket 5 fokozatú skálán, míg a diagnosztikus biztonságot 3 fokozaton mértük. Ez utóbbi alól talán az egyetlen kivétel volt a 4.3.3.2 pont alatt ismertetett fantomkísérlet, ahol azt is teszteltük, van-e valamilyen előnye az 5-fokozatú skála használatának a 3-fokozatúhoz képest, pl. az értékek szélesebb eloszlása és kisebb szubjektív különbségek jobb felismerése. Mivel ilyen egyértelmű előnyt nem tudtunk megállapítani, ezért később visszatértünk a 3 fokozatú skálához a diagnosztikus biztonság mérésénél.

- 92. old.: Több helyen tárgyalja a jelölt, hogy a testsúly kategóriák jobb korrelációt mutatnak, mint a BMI. A 92. old. táblázatban is a betegek csak a testsúly szerint voltak csoportosítva. A BMI index mindegyik csoportnál meg van viszont adva. E táblázatban szereplő 100 betegnél vizsgálták-e a BMI függvényében az objektív és szubjektív képminőséget?

Az 5.1.1.2 pont alatt ismertetett retrospektív vizsgálatban 100 beteg adatai alapján 6 különböző testsúlycsoportban vizsgáltuk az objektív és szubjektív képminőséget. A csoportoknál a BMI értékét tájékoztatólag adtuk meg, de nem hasonlítottuk össze az egyes képminőség-paramétereket eltérő BMI-csoportokban. Vizsgáltuk azonban, hogy mennyire jól korrelál a CNR mint az objektív képminőség jellemzésére leggyakrabban használt változó és az általános szubjektív képminőség a BMI-vel: a kapott korrelációs együtthatók alacsonyabbak voltak, mint a testsúly vagy a testfelszín esetén (l. 93. o., 19. táblázat). A képminőség egyes paramétereinek BMI szerinti összevetését később jóval nagyobb beteganyagban a prospektív randomizált REDOPED vizsgálatban végeztük el (l. 111. o., 26. táblázat)

- 94. o.: A jelölt a következőket írja: „Az alkalmazott k.a. mennyiségét, sok más kutatócsoporttal ellentétben nem változtattuk a testsúly függvényében [131-134]. Ennek oka az a meggondolás, hogy a keringő vértérfogat, vagyis az i.v. beadott k.a. elsődleges eloszlási térfogata, csak kevésbé függ a testtömegtől.” Több referenciát találtam ennek ellenkezőjéről, pl. <http://reference.medscape.com/calculator/estimated-blood-volume>, eszerint a két paraméter egyenesen arányos egymással, azaz pl. 20%-os testsúlynövekedés 20%-os vértérfogat növekedést okoz. Milyen referencia támasztja alá állítását?

Professzor Úr egy fontos kérdésre tapintott rá, mely a CT protokollok tervezésénél és a CT angiographiákhoz szükséges kontrasztanyag (k.a.) mennyiségének kiszámításánál még nem kellően tisztázott. Az említett online kalkulátor az anaesthesiologiában és intenzív terápiában ismert képletre alapoz, mely szerint a vértérfogat és a testsúly között egyenes arányosság van: az átlagos vérmennyiség felnőtt férfiakban 75 ml/kg, nőkben pedig 65 ml/kg körül van. Ez azonban nagy valószínűség szerint nem minden esetben felel meg az igazságnak.

K.T. Bae és csoportja vetette fel, hogy a fenti képletet használva kövér betegek szükségtelenül sok k.a.-ot kapnának, mely indokolatlanul emelné a nem kívánt mellékhatások (pl. k.a. indukált veseelégtelenség) rizikóját. A szerzők azzal érvelnek, hogy nagyobb testsúly esetén magasabb a zsírszövet aránya, mely pl. az izmokhoz képest jóval kevesebb vért tartalmaz, vagyis csak minimálisan vagy egyáltalán nem járul hozzá a k.a. megoszlási térfogatához. Bae a testfelszín javasolta a szükséges k.a. mennyiség számításához (KT Bae és mtsai: *Contrast enhancement in cardiovascular MDCT: effect of body weight, height, body surface area, body mass index, and obesity. AJR, 2008; 190(3):777-84*), míg Kondo és mtsai ezen felül a zsírmentes testtömeget is ajánlották erre a célra (*Body size indices to determine iodine mass with contrast-enhanced multi-detector computed tomography of the upper abdomen: does body surface area outperform total body weight or lean body weight? Eur Radiol, 2013;23(7):1855-61.*). Bae szerint, mivel a testfelszín a testsúly 0,6466-ik hatványával lehet becsülni (vagyis a testmagasság a becslésből elhagyható), egy 120 kg-os beteg vizsgálatához egy 60 kg-os egyénhez képest a k.a. mennyiségét nem 100%-kal kell emelni, hanem csak kb. 56%-kal. Itt szeretném megjegyezni, hogy logikusan gondolkodva nem feltétlenül a teljes beadott jódmennyiségről van szó, hanem az időegység alatt beadott k.a. mennyiségéről, vagyis hasonló hatás érhető el magasabb injekciós sebesség alkalmazásával akár változatlan k.a.- térfogat mellett is, amennyiben a k.a.- bólus hossza még elegendően hosszú a vizsgálathoz.

A fenti eredmények betegekben végzett retrospektív méréseken alapultak, ahol a szerzők magyarázatukban a denzitásváltozás okaként elsősorban a k.a. eloszlási térfogatának növekedését vették figyelembe, de nem gondoltak a nagyobb testtármérből adódó fokozott sugárkeményedésre, amely azonos vértérfogat és jódkoncentráció esetén is csökkenti az aortában mért denzitást. Az értekezés 4.3.1.3 pontja alatt részletezett fantomkísérletben megmutattuk, hogy 120 kVp csúcsfeszültségen 24%-kal alacsonyabb érdenzitást lehet mérni szimulált kövér betegekben a vékony betegekhez képest állandó jódkoncentráció mellett. A helyzetet tovább bonyolítja, hogy az elhízott egyének szívperctérfogata a szokásostól magasabb, ami az intravénásan beadott k.a. fokozott hígulásához és alacsonyabb érdenzitáshoz vezet (Meyer K. *Central hemodynamics in obesity. Ther Umsch. 2013;70(2):77-80*). Ezek alapján a fenti példánál maradva úgy becsülhető, hogy a 120 kg-os betegben szükséges 56%-kal magasabb k.a. mennyiségnek (vagy injekciós sebességnek) kb. a fele szükséges a magasabb vértérfogat ellensúlyozására, a többivel a sugárkeményedésből eredő denzitáscsökkenést és a fokozott hígulást kell kompenzálni.

A bemutatott bonyolult összefüggésekre való tekintettel a Berni Egyetem Radiológiai Intézetében nem találtuk praktikusnak a CTA során használt k.a. mennyiségének és a beadás sebességének testsúlyra szabását felnőtt betegekben (csecsemők és gyermekek esetén természetesen az életkorra és testsúlyra adaptált protokollokat használtunk). Egyetértek azonban Professzor Úrral, hogy – a fenti megfontolások figyelembe vétele mellett – hasznos lehet olyan CTA-protokollok bevezetése, amelyekben a k.a. mennyisége és a beadás sebessége a használt k.a. jódkoncentrációja, a CT készülék sebessége, a vizsgált testrégió és a beteg testfelszíne alapján kerül meghatározásra.

- 101.o.: a REDOPED- vizsgálat során 2714 betegből csupán 504 beteget randomizáltak. Azaz 2210 beteg (a betegek 81,4%-a!) nem került randomizálásra. Ezen belül is magyarázatra szorul, mi volt az oka, hogy 298 beteg „nem tudta aláírni a beleegyező nyilatkozatot”, illetve a nagy számú, 1778 betegnél (a betegek 65,5%-a) mi volt az „egyéb ok”?

Az említett 298 beteg azért nem tudta aláírni a nyilatkozatot, mert intubálva, eszméletlen ill. szomnolens állapotban kerültek a CT asztalra vagy egyéb (pl. szellemi) okból nem voltak cselekvőképeseek. Az 1778 beteg esetén az „egyéb okok” a következők voltak: a beteg nem kíván részt venni a vizsgálatban, a beteg nyelvi problémák miatt nem értette meg a kérdőívet, a beteg meg volt bilincselve (foglyok, őrizetesk vizsgálata), a CT- személyzet leterhelt volt. Ez utóbbi tényező volt a legfontosabb. A potenciális alanyok túlnyomó része sajnos azért nem került bele a vizsgálatba, mert az asszisztenseknek és a CT-be beosztott orvosoknak a sok munka miatt nem volt idejük a vizsgálati kérdőívvel foglalkozni, és nem világosították fel a beteget.

- A CT/CT-szerű képalkotás új formái (pl. dynaCT angiographiás vizsgálatok, tomosynthesis mammographiánál) milyen szerepet játszhatnak majd a dóziscsökkentésben illetve a CT vizsgálatok jövőjében?

Egyes modern angiographiás berendezésekkel lehetőség van arra, hogy hagyományos katéteres angiographia során a k.a.-os sorozatokat a cső-detektor-rendszer forgó mozgása mellett készítsék el. Mivel a teljes térfogatról készül adatfelvétel, a képadatokat a valódi CT-hez hasonlóan axiális szeletképekként vagy háromdimenziós formátumban is megjeleníthetjük. Erre a rotációs angiographiára használják sokan szinonim fogalomként a cone-beam CT elnevezést, míg mások megtartják ezt a fogalmat a valódi gantryvel rendelkező készülékekre. A rotációs angiographiát lehetővé tevő platformot minden gyártó máshogy nevezi, a Siemens cégnél a DynaCT nevet kapta. A módszer jól használható pl. diagnosztikus és terápiás

neuroradiológiai katéteres beavatkozások, májtumrok kemoembolizációja, aorta stentgraftok beültetése vagy a tüdőerek veleszületett malformációjának stentelése során. Egy hagyományos CT-vel összevetve a térbeli felbontás akár kétszer magasabb is lehet, a rosszabb időbeli felbontás miatt azonban a módszer érzékenyebb mozgási és légzési artefaktumokra. A rotációs angiographia kontrasztfelbontása csak minimálisan marad el a CT-től. Ennek ellenére nagyobb centrumokban, amennyiben anyagilag megengedhető, a jobb képminőség miatt előnyben részesítik ún. hibrid vizsgálóhelyiségek kialakítását, ahol a vizsgálóasztal egyik végén egy CT, a másik végén egy angiographiás átvilágító berendezés áll (pl. MIYABI Angio-CT, Siemens). Így lehetővé válik a katéter megfelelő pozicionálása után pl. a máj CT angiographiája és minimális k.a. halmozás felfedezése anélkül, hogy a betegnek el kellene hagynia a vizsgálóasztalt.

A rotációs angiographiának a korábbi években relatíve magas volt a dózisa, de bizonyos technikai újítások (pl. érzékenyebb detektorok, jobb képszűrők, kisebb méretű sugárforrás, az expozíció pontosabb kontrollja), melyeket részben a CT fejlesztésekből vettek át, sokat segítettek a sugárterhelés csökkentésében. Egy intracranialis rotációs angiographia a teljes koponya leképezésével ma már 0,9 mSv dózis mellett is elvégezhető. Nyitott kérdés, hogy a jövőben tudnak-e annyit javítani a képminőségen, hogy az alkalmazás kiváltson bizonyos diagnosztikus CT vizsgálatokat.

Tudomásom szerint a jelenleg elérhető technikákkal a mammatomosynthesis dózisa vetületenként kb. 20%-kal magasabb, mint egy egyszerű mammographiás felvételnek. A módszer előnye, hogy a 3D képinformációból szoftveresen 2D képek készíthetők, amelyek hasonló képminőséget biztosítanak, mint a hagyományos digitális 2D-mammographia – leszámítva a mikromeszesedések életlenségét, de ez a probléma azonban az eredeti rekonstrukciók megtekintésével áthidalható. Az emlők direkt koronális síkú szeletleképezésére alkalmas speciális CT-prototípusok már 2007 óta léteznek. A gyártók (pl. Koning Corporation, CT Imaging GmbH) modern berendezéseitől azt várjuk, hogy a sugárterhelés csökkentése mellett tovább javuljon a térbeli felbontás, mely elengedhetetlen a mikromeszesedések felismeréséhez és klasszifikációjához (ebben a tekintetben a mammographia eddig jobban teljesített, mint a mamma-CT, l. *Lindfors és mtsai: Dedicated breast CT: initial clinical experience. Radiology. 2008;246(3):725-33*). Bár a natív mamma-CT átlagos sugárterhelése nagyjából egy hagyományos 2D mammographia dózistartományába esik, k.a.-os vizsgálatok elvégzése esetén a dózis természetesen duplázódik (*Prionas és mtsai: Contrast-enhanced dedicated breast CT: initial clinical experience. Radiology. 2010;256(3):714-23*). A módszer hátránya, hogy jelenleg egyszerre csak az egyik emlő vizsgálható, mivel technikai nehézségekbe ütközik mindkét mamma egyidejű torzításmentes leképezése megfelelő térbeli felbontás és dózis mellett. További kihívás a dózis olyan mértékű csökkentése, hogy dinamikus vizsgálatok is lehetségesek legyenek (*Prof. Dr. Willi A. Kalender, személyes közlés*). Ebben nyilvánvalóan szerepet kapnak majd az iteratív rekonstrukciós technikák legújabb generációi.

Ismételten köszönöm Professzor Úr megjegyzéseit és támogató javaslatát. Remélem, sikerült a feltett kérdéseket kielégítően megválaszolni.

Tisztelettel:



Dr. Szűcs Farkas Zsolt

Biel, 2015. augusztus 17.