

Opponensi vélemény

Dr. Sótonyi Péter

Korszerű képalkotó eljárások szerepe az érbetegségek diagnosztikájában és ellátásában

című MTA doktori értekezéséről

Általános értékelés

Az értekezés tudományos értékkel rendelkező mű, melynek témaválasztását a bevezetőben megjelölt, az érgyógyászati terápiában bekövetkezett paradigmaváltás teszi aktuálissá, érdekessé. Az egyes fejezetek közti kohéziós erőt ezen beavatkozásokhoz nélkülözhetetlen képalkotó eljárások fejlődése képviseli. Ennek fejlesztésére, a lehetséges veszélyforrások mérséklésére és a képalkotás minőségének javítására végzett kutatásokat, innovációkat, illetve ezek objektív felméréseit foglalta a szerző egységes szerkezetbe.

A dolgozat terjedelme 120 oldal az idézett irodalmi jegyzéket is magában foglalva, mely 11 oldalt tesz ki, szerkezete a doktori értekezéssel szemben támasztott követelményeknek megfelel. Nyelvezete gördülékeny, jól érthető, elírást, elütést alig tartalmaz. Felépítése logikus, az egyes közlemények szerint tárgyalja a témaköröket, melyek 2015. és 2021. között jelentek meg. Összesen 9 értekezés szerepel forrásanyagként, emellett 132 egyéb közleménye és 12 könyvfejezete jelent meg, mely jelentős tudományos és publikációs aktivitást igazol. A szerző ODT adatlapján szereplő 1454-es idézettsége klinikai szakmában elismerésre méltó.

Tartalmi értékelés

A dolgozat 6 fejezetből áll, mindegyik az elvárt tagozódást követő felépítésű.

Az első fejezetben az EKG-szinkronizált CT-angiográfia jellemzőit elemzi, illetve annak az endovaszkuláris aortarekonstrukció tervezésében játszott szerepét vizsgálja. Célja az objektíven reprodukálható aortapulzáció és falfeszülés mértékének meghatározása, idősebb meszes érfalú és fiatalabb populációban egyaránt. Az idősebb korcsoportban 28 eset, a fiatalabb korcsoportban 52 eset elemzését végezték, gyakorlott vizsgálókkal, többszörös mintavételezéssel.

A vizsgálatban szignifikáns eltérést igazoltak a szisztolés és diasztolés érkeresztmetszeti területek közt, mely disztális irányba haladva csökken, hasonlóan a pulzatilitáshoz. Ez mindkét vizsgált korcsoportban megfigyelhető volt. Az aorta strain a korrallal és plakkok felszínével negatív korrelációban állt, de csak az idősebb betegcsoportban. A sugárdózis mérések során az EKG triggerelt vizsgálatok jelentősen alacsonyabb sugárterheléssel jártak.

Összességében igazolták, hogy az aorta pulzációja és az aorta strain pontosan mérhető CTA-felvételeken, az EKG szinkronizált módszerrel is. Az adatok alapján nem tarják indokoltnak az aorta stentgraftok tervezésénél a szisztolés átmetszet külön mérését EKG kapuzással,

mivel a feltételezhető növekedés 10% alatti és ezt a rutinszerűen alkalmazott 10%-os méret felültervezéssel kompenzálni lehet.

Vannak-e korlátai az EKG kapuzott CTA rutinszerű használatának egyrészt az alacsonyabb sugárdózisra, másrészt a random adódó váratlan plusz információkra tekintettel?

A korlátként említett vizsgálóasztalhoz rögzített orientációs pontokat lehetne-e a betegre rögzített pontokkal helyettesíteni, hasonlóan a képfúziós eljárásoknál szokotthoz?

Szükséges-e, illetve történt-e protokollmódosítás a vizsgálatnál a szerző intézetében, aminek meghatározása az egyik célkitűzés volt?

Az első fejezethez szorosan kapcsolódó második részben az EKG kapuzott CTA vizsgálatok képanyagát felhasználva az aorta aneurysmák érfalának biomechanikai tulajdonságait elemzi az első fejezetben validált módszerrel, abból a célból, hogy meghatározza az érfal elváltozásainak hatását annak mozgására, illetve a rupturára vonatkozó esély felmérésére.

Az összetett modellezés során egy thrombus nélküli aorta aneurysma és egy normális méretű, de meszes aortaszakasz elemzése történt. Az aneurysma kapcsán a tágult szakaszon a pulzushullámmal szinkron elmozdulást a tágulat területén egy nagyságrenddel kisebbnek találták. Ez alátámasztja azt a megfigyelést, hogy a ruptura nem a tágulatnál, hanem annak szélénél következik be. A csak meszes, de nem tágult aorta vizsgálatokor a várakozásnak megfelelően a plakk területén a falnyúlás egy nagyságrenddel alacsonyabb volt, de itt nem találtak olyan emelkedett nyúlású terhelést ennek környezetében mely ruptura kialakulására adna gyanút.

Összességében sikeresen dolgoztak ki egy módszertant az érfal deformációjának meghatározására, amit a teljes szív ciklus alatt képesek voltak követni. A kimutatott érfal alakváltozások, illetve az falösszetétel változások alapul szolgálhatnak az érfal ruptúrájának becslésére.

Eredményeik alapján egy fali thrombus, mely gyakran kialakul az aneurysma zsákban mennyire gátolhatja a megfelelő mérést, illetve mennyire védhet egy esetleges rupturától ha tágulat melletti érszakaszt is fedi?

A harmadik fejezetben az agyalapi Willis körnek, angiográfia során kimutatott jellemzőit határozza meg abból a célból, hogy az artéria carotison végzett műtétek biztonságát és szövődményarányát javítsa, illetve meghatározza azon betegcsoportot, akiknél érdemes megelőző eljárással ezeket csökkenteni.

A betegek képanyagának részletes elemzése és az érrendszeri variabilitás alapján történő kategorizálása után a csoportokat a műtét utáni TIA és stroke előfordulásának tükrében vizsgálták. A jelentős számú, 545 eset adatai alapján a műtét utáni neurológiai eltérésnek egyrészt a műtét előtt már előfordult hasonló epizóddal volt szignifikáns összefüggése

háromszoros rizikóemelkedéssel, más preoperatív tényezővel nem. Másrészt a 20 posztoperatív idegrendszeri epizóddal észlelt esetük angiográfiájának vizsgálatakor azt találták, hogy az izolált a. cerebri média szintén szignifikánsan emeli ennek rizikóját, mintegy tizenegyszeresre. Emellett érdekes lelet, hogy teljesen intakt Willis kört mindössze 3,5%-ban találtak, ez az irodalmi adatoknál is sokkal alacsonyabb.

Összességében megállapították, hogy a carotis műtétek előtti részletes agyalapi keringési konfiguráció feltérképezése komoly klinikai jelentőséggel bír, és a szignifikánsan magasabb neurológiai történések megelőzésére az izolált a. cerebri media esetén az intraoperatív carotis shunt alkalmazása indokolt.

A III-3 ábra feliratában a. brachiális szerepel a. basilaris helyett.

A III-2 és III-3 táblázatban az ANE csoportban 19 eset szerepel, míg a szövegben 20, ami változó százaléktételekben is megnyilvánul. Az 1 esetnyi eltérés nem befolyásolja szignifikánsan az eredményeket, elírásnak tartható.

A III-4 táblázatban ugyanolyan esetszámok mellett különböző százaléktételek szerepelnek, feltehetően a 19 és 20 esetszámok eltérő használatának megfelelően.

A III-6 táblázatban szereplő adatok és a szövegben írtak közt szintén eltérés észlelhető (hátsó körrész 193 vs 196, mindkét körrész 215 vs 199)

Lehet-e valamivel magyarázni a szokatlanul alacsony teljesen intakt Willis kör előfordulást?

Ahol teljes vagy közel teljes az azonos oldali carotis elzáródás, a neurológiai esemény előfordulása 50%. Itt a kirekesztésnek feltehetően már nem volt hatása az agyalapi keringésre, mégis mi okozhatta a kiemelkedően magas előfordulást?

A negyedik szakaszban egy új típusú radiológiai képfeldolgozó eljárás, a variancia angiográfia (DVA) vizsgálatáról számol be, a standard DSA angiográfiához viszonyítva azt. Objektív paraméterként elemezve, a jel/zaj arányt használták a módszerek összehasonlítására, ezen kívül a szubjektív vizsgálói képminőség eltérést is reprodukálható módszerrel mérték. Új diagnosztikai lehetőséget kutatva, vizsgálták a széndioxid gáz kontrasztanyagként történő használatát is, szintén a jel/zaj arány és a képminőség diagnosztikai értékének szempontjaiból.

A DVA módszer lehetséges előnyeit 42 alsó végtagi angiográfiára szoruló beteg esetében vizsgálták. Ennek a posztprocesszálás nélküli jel/zaj aránya jelentősen jobb lett mint a DSA módszeré, még a posztprocesszálás utáni DSA képekhez viszonyítva is. A DVA posztprocesszálása pedig tovább javította annak minőségét az esetek több mint 60 százalékánál, ami szignifikáns eredmény. Régiókat tekintve a disztális végtagi területeken (popliteális és talocruralis) volt a különböző vizsgálok közt a legmagasabb arányú egyetértés a minőségkülönbség közt. Ezt az analízist a posztprocesszált DSA és DVA valamint két DVA változat közt is elvégezték, hasonló eredményekkel, a DVA előnyét igazolva.

Hagyományos kontrasztanyag helyett széndioxid gázt használva 24 esetben, 2 vizsgálóhelyen elemezték a DVA képelemzés mutatóit a DSA módszerhez képest. A jel/zaj arány tekintetében a DVA képalkotás régiótól függetlenül jobb arányt és képminőséget eredményezett bármely DSA technikához viszonyítva. Ennél a kétcentrumos vizsgálatnál a különböző gyártmányú gépek és jelfeldolgozó algoritmusok összehasonlítását is elvégezték, ami a DSA tekintetében eltérő, a DVA esetében viszont hasonló képminőség mutatókat eredményezett. A vizsgálók általi minőségértékelés során a DVA jól egybehangzóan minden értékelőnél minden régióban magasabb minőséget eredményezett. Ez a pontozásos értékelésnél is összességében szignifikánsan jobb volt a DVA esetében, ami mindkét centrumban a femoropopliteális régióban, ezen túl a kecskeméti centrumban az aortoiliacalis régióban is szignifikáns volt.

Összességében hagyományos kontrasztanyaggal a DVA módszer randomizált vak összehasonlításban és az objektív jel/zaj arány tekintetében is általánosságban felülmúlja a DSA technikát, ami több régiót tekintve is szignifikáns. Az alsó végtagon a széndioxid kontrasztanyag a DVA módszerrel lényegesen jobb képminőséget képes biztosítani, ami ennek a kontrasztanyagnak a szélesebb körű felhasználására ad alapot.

A IV-9 táblázatban a BMMK vizsgálóhelynél 24 szerepel, a szövegben 17, ami elírásnak tartható.

A 67. oldal 4. sorában mozgásműtétek fogalom szerepel, de inkább mozgási műtermékek lenne a megfelelő.

A tapasztalatok szerint a képalkotás DVA esetében a kisebb erek területén jobb, a jel/zaj arány összehasonlításánál a IV-10-es táblázaton a DVA/DSA maximum értékek mégis inkább a femorális régiókra esnek. Ennek mi a magyarázata?

Van-e olyan jó a széndioxid képalkotás, hogy minden alsóvégtagi angiográfia esetében rutinszerűen lehetne javasolni DVA módszerrel, vagy vannak ennek korlátai és csak a hagyományos kontrasztanyag alkalmatlansága esetén ajánlaná?

Az előző vizsgálatnak szerves folytatásaként következő ötödik fejezetben a DVA technika adta képminőség előnynek és az ebben rejlő tartaléknak a sugárdózis csökkentésére történő felhasználását mutatja be, melyet klinikai vizsgálatokkal igazol. Emellett egy újonnan kidolgozott és bevezetett DVA2 zajsűrési eljárással tovább javított képalkotást is klinikai vizsgálattal elemezték és igazoltak.

Az első, összehasonlító vizsgálatokat 30 alsó végtagi angiográfiára szoruló esetükön végezték, a sugárdózis/képkocka csökkentés mértéke 70%-os volt. A jel/zaj arány elemzésekor a DVA képfeldolgozás eredménye lényegesen magasabb volt az alacsony sugárdózis esetében is, sőt a csökkentett dóziszú DVA értéke még a normál DSA értékénél is magasabb volt. A képminőség vizuális értékelésénél a DVA felvételek minden esetben szignifikánsan magasabb értéket kaptak a normál dóziszú femorális csoport kivételével. Három esetben az átlagtól jelentősen eltérő, rosszabb értékeket azonosítottak a hasi DVA felvételeken, melynek oka a betegeknél kialakult jelentős bélgázosság volt. Ezen esetek kihagyásával már itt is szignifikánsan jobb eredmény mutatkozott a DVA feldolgozásnál. A biztató eredmények birtokában további, már

randomizált vak vizsgálatot hajtottak végre 114 alsó végtagi obliteratív érbetegségben szenvedő esetüknél. Náluk is normál és 70 %-kal csökkentett dózis/képkocka angiográfiák történtek, DSA és DVA feldolgozási technikákkal. A vizuális értékelés során az alacsony dózisú DSA képek a normál DSA-hoz képest mind szignifikánsan alacsonyabb minősítést kaptak. Az alacsony dózisú DVA1 képek minősége viszont megegyezett a normál dózisú DSA képekkel, ráadásul a DVA2 képek még ennél is jobbak voltak, a popliteális régióban szignifikánsan. A DVA1 és DVA2 képek összehasonlításakor általánosan jobb volt a DVA2 szignifikáns mértékben, ami a régiónkénti összehasonlításban is, az aortoiliacalis régiót kivéve, szintén szignifikánsa volt.

Összességében először azt tudták igazolni, hogy a sugárdózis csökkentés ellenére a DVA képképzés legalább azonos, de sokszor jobb képminőséget eredményez, mint a hagyományos DSA, aminek komoly jelentősége lehet a sugárterhelés csökkentésében. A fokozott hasi bélgázosság ebben a régióban jelentős képminőség romlást eredményezhet. A további vizsgálatban randomizált vak körülmények közt erősítették meg a DVA képképzés megtartott minőségét a 70%-os dózis/képkocka sugárterhelés csökkentés mellett. Ezen túl, egy módosított képminőség javító DVA változat esetében további javulást tudtak elérni, ami a disztális régiókban elérte a szignifikáns mértéket.

A 69. oldalon az V.2.1.1 fejezet 8 sorában „akut alsó végtagi artériás tünetei” szöveg szerepel, melyből hiányzik az „elzáródás” szó.

A 70. oldalon „vizsgálat” helyett „vizsgálat”, a 73. oldalon az V-3. ábrán Likert skála helyett Kikert skála található, mint elírás.

Kombinálható lenne-e véleménye szerint a csökkentett sugárdózis a széndioxid kontrasztanyag alkalmazásával, vagy ez már túllépné a DVA (DVA2) módszerben rejlő tartalékot?

Hasi régió vizsgálat esetén lát-e lehetőséget a zavaró bélgázárnyékok kiküszöbölésére további zajszűrő technikával, vagy ez a módszer limitációja és ilyenkor a DSA módszert kell alkalmazni?

Az utolsó, hatodik részben a DVA adta képminőség előnynek egy másik potenciálisan ártalmas vizsgálati velejárónak, az érbe adott kontrasztanyag dózisének, csökkentési lehetőségét vették vizsgálatuk célkeresztjébe, melyet ismét objektív módszerekkel, a jel/zaj arány és a képminőség vizsgálatával igazoltak, a hagyományos DSA képképzéssel és kontrasztanyag dózissal összehasonlítva.

Ebben a kutatásban 26 beteg vett részt, akik percután carotis intervencióra vártak. Az angiográfiákat normál és dózisában és koncentrációjában egyaránt 50%-kal csökkentett kontrasztanyag adása mellett végezték és hasonlították össze. A jel/zaj arány esetében a DVA módszer rendre jobb értékeket mutatott mindkét kontrasztanyag dóziséknél, és az alacsony dózisú DVA a normál DSA képképzésénél is jobb volt. A randomizált vak vizuális minőségpontozás során a DVA minden összehasonlításban felülmúlta a DSA-t. A DVA képminőségére a kontrasztanyag dóziscsökkentésnek nem volt kimutatható hatása.

Összességében ebben a vizsgálatban is sikerült igazolni a DVA képalkotás minőségi előnyét a DSA-val szemben, melyet a kontrasztanyag dózisének jelentős csökkentése sem befolyásolt. Ennek a vizeletkiválasztó rendszer betegségében szenvedők esetében kiemelt jelentősége van a kontrasztanyag okozta vesekárosodás csökkentésével, emellett költségcsökkentő is.

Carotis angiográfia esetében van-e jogosultsága a DVA2 képfeldolgozás használatának, vagy ettől már nem várható érdemi képminőség javulás?

A doktori értekezés új megállapításának fogadom el:

Az EKG kapuzott CT angiográfiával megbízhatóan mérhető a pulzatilitás és a strain, melynek mértéke nem indokolja a vizsgálat rutinszerű elvégzését, illetve a korábbi stentgraft tervezés módosítását.

Az EKG kapuzott CT angiográfia alkalmas az aortafal kinematikai jellemzőinek pontos vizsgálatára, ami az érfal minőségeltérésére utalhat.

Az angiográfia alapján végzett Willis kör kategorizálásának klinikai jelentősége van, mivel izolált artéria cerebri media esetén a posztoperatív neurológiai károsodás rizikója szignifikánsan magasabb, ami műtéti technika módosítással elméletileg csökkenthető.

A digitális variancia analízissel történő képalkotás szignifikánsan jobb jel/zaj arányt és képminőséget eredményez, mely kis ereknél a kifejezettebb.

A DVA képalkotás széndioxid kontrasztanyaggal történő kombinálása a hagyományos kontrasztanyagos képalkotás minőségét minimum eléri vagy meghaladja, ami egyes betegcsoportnak előnyös.

A DVA képalkotás, illetve annak további digitális szűrése olyan képminőség javulást eredményez, mely jelentős sugárdózis csökkentést tesz lehetővé, ami a betegnek és a személyzetnek is előnyös.

A DVA képalkotás, illetve annak további digitális szűrése olyan képminőség javulást eredményez, mely jelentős kontrasztanyag dóziscsökkentést tesz lehetővé, ami egyes betegcsoportnak előnyös.

Összegzés

A doktori dolgozat témaválasztása és az elvégzett kutatások eredményei komoly klinikai jelentőséggel rendelkeznek, elsősorban a betegeknek, de a vizsgálatot végző egészségügyi szakembereknek is egyaránt előnyt biztosító adatokat szolgáltatnak. Az ismertetett kutatások tervezése, kivitelezése és értékelése az elvárható, magas szintű tudományos igényvel történt,

a következtetések zöme hiteles és értékes. Emiatt ezek napi rutinba történő beépülésére minden esély adott, ami javíthat a beavatkozások eredményességén, sugárterhelésén, kontrasztanyag terhelésén és költségtényezőin egyaránt. A felsorolt hibák döntően elírások, kisebb számítási hibák, melyek az értekezés lényegi eredményeit és következtetéseit nem érintik, így annak megítélését nem módosítják.

Fentiek alapján javaslom dr. Sótonyi Péter MTA doktori értekezésének tudományos vitára bocsájtását, és sikeres védelem esetén az MTA doktora cím odaítélését.

Pécs, 2024. 01. 22.



dr. Vereczkei András