

# Válasz Prof. Dr. Bérczi Viktor opponensi véleményére

**Tisztelt Professor Úr!**

Hálásan köszönöm, hogy elvállalta MTA doktori értekezésem bírálatát. Köszönöm, hogy nagyon részletesen áttekintette a dologozatomat és számos lényeges formai és tartalmi megállapítást tett. Mind formai, mind pedig tartalmi észrevételeit elfogadom. A válaszaimat a disszertációmmal kapcsolatban megfogalmazott megjegyzéseinek és kérdéseinek bírálatban szereplő sorrendjében adom meg.

- 1. 17. és 20. oldal: „Az EKG-szinkronizált CT-angiográfia vizsgálatánál az idősebb betegekben az 1-1 táblázat alapján a dózis-hossz szorzat  $2267 \pm 515$  mGycm, a fiatalabb betegcsoportban pedig  $260 \pm 83$  mGycm, ami több, mint nyolcszoros különbség. A BMI ráadásul az idősebb betegcsoportban még valamivel alacsonyabb is, mint a fiatal betegcsoportban ( $28,4 \pm 4,5$  vs  $25,3 \pm 3,2$  kg/m<sup>2</sup>), ami önmagában is meglepő. Az előbbi csoportban jóval hosszabb aortaszakaszt vizsgáltak, ez a fő ok? Ez magyarázza önmagában a több, mint nyolcszoros különbséget?”**

Az idősebb betegpopuláció vizsgálatának célja transzkatóteres aorta billentyű beültetés (Transcatheter Aortic Valve Implantation – TAVI) előtti műtéti tervezés volt. A billentyűtervezés mellett a teljes aortoiliacalis szakasz leképezése szükséges egészen a femoralis artériáig és a supraaorticus ágak nyaki szakaszáig. Ennek oka a 14-16 Fr-et meghaladó TAVI katéter biztonságos felvezetésének megtervezése volt. Ezzel szemben a fiatalabb betegpopulációnál célzott koronária CT vizsgálat történt, melynél „mellékesen” a leszálló mellkasi aorta is leképeződött. Itt egyébként a natív és a kontrasztanyagot artériás fázis összehasonlítása történt. Ez magyarázhatja a két betegcsoportban megfigyelhető jelentős sugárdózis különbséget. Átlagosan az idős betegcsoporton 60 cm-es, míg a fiatal betegcsoporton csak 16 cm-es aortaszakasz ábrázolódott. Az időseknél a magasabb sugárdózissal járó retrospektív, a fiataloknál az alacsonyabb sugárdózissal járó prospektív protokollt alkalmaztuk.

- 2. 20. oldal: „Negatív korrelációt találtak az életkor és a BMI között ( $r_{2zO,170}$ ,  $p=0,029$ ). Mi lehet ennek az oka? Idősebb korban inkább növekszik a testsúly.”**

Az idősebb populációban végzett vizsgálatunkban transzkatóteres aorta billentyű (Transcatheter Aortic Valve Implantation – TAVI) beültetésre váró betegek CT felvételeinek retrospektív analízisét végeztük. Ezek a betegek – már csak az alapbetegségükből (aortabillentyű-szűkület) adódóan is – magasabb korosztályhoz tartozó szívbeteg volt. A pontos okát nem tudom megadni, hogy miért találtunk negatív korrelációt az életkor és a BMI között. Az elemszámunk alacsony volt: a vizsgálatba összesen 28 beteget vontunk be. Biztosabb következtetést csak az elemszám növelésével lehetne levonni a BMI és a kor összefüggését illetően. A szívelégtelenség mértékéről és egyéb daganatos vagy más senyvesztő betegségekről jelenlétéről nincs adatunk. Ezek magasabb aránya a testsúly csökkenése felé mutathatna. Egy átfogó tanulmány szerint a BMI a 7. évtizedig emelkedik, de azt követően ismét csökkenést mutat (YC Yang et al. PNAS April 19, 2021. 118 (17) e2020167118).

A fent idézett cikkből származó táblán jól látható, hogy a BMI a 7. évtizedig emelkedést mutat és utána újra csökkenni kezd.

Cohort	10-y age categories									
	11-19 y	20-29 y	30-39 y	40-49 y	50-59 y	60-69 y	70-79 y	80-89 y	90+ y	All
-1905								24.0 (4.1)	23.2 (4.3)	23.4 (4.3)
1905-1909								24.6 (4.1)	23.7 (4.6)	24.3 (4.4)
1910-1914							24.6 (3.6)	24.9 (4.6)	24.1 (4.6)	24.9 (4.6)
1915-1919					26.5 (5.1)	25.9 (4.9)	25.3 (4.4)	24.8 (4.6)	25.6 (4.5)	
1920-1924					27.1 (5.2)	26.1 (4.2)	25.9 (4.7)	25.1 (4.4)	26.3 (4.8)	
1925-1929					26.8 (5.2)	27.2 (4.8)	27.3 (4.9)	26.7 (5.1)	27.1 (4.9)	
1930-1934					27.7 (5.3)	28.0 (5.2)	28.1 (5.5)	27.6 (5.5)	28.0 (5.4)	
1935-1939				26.8 (4.9)	27.9 (5.2)	28.5 (5.5)	28.7 (5.6)		28.4 (5.4)	
1940-1944				27.3 (6.0)	28.4 (5.7)	29.4 (6.0)	29.4 (5.9)		28.9 (5.9)	
1945-1949			26.3 (4.9)	27.7 (6.0)	29.0 (6.1)	29.8 (6.3)			29.1 (6.2)	
1950-1954			25.8 (5.7)	28.2 (6.2)	29.7 (6.5)	28.9 (6.2)			29.4 (6.5)	
1955-1959		24.4 (5.0)	26.0 (5.0)	28.6 (6.2)	28.3 (6.4)	28.6 (6.2)			29.4 (6.6)	
1960-1964		27.9 (9.6)	26.7 (5.4)	28.8 (6.4)	28.6 (6.2)				29.4 (7.0)	
1965-1969		25.6 (5.1)	27.7 (6.6)	28.8 (6.7)					28.5 (6.6)	
1970-1974		26.6 (5.3)	29.0 (6.7)	29.7 (7.4)					28.9 (6.8)	
1975-1979	23.7 (4.6)	28.1 (6.7)	29.8 (7.3)						26.6 (6.6)	
1980-1984	22.9 (4.9)	28.2 (7.1)	30.1 (7.1)						25.8 (6.8)	
All	23.3 (4.7)	28.1 (6.9)	28.5 (6.9)	28.4 (6.3)	28.9 (6.0)	28.7 (5.7)	27.6 (5.3)	25.7 (4.8)	24.2 (4.5)	27.7 (6.0)

**3. 20. oldal: „Az idősebb betegcsoportban megadták az aortaplakk összfelszínét. Az 1-3 táblázatban, a fiatalabb korcsoportban nincs ilyen adat. Nyilvánvalóan sok betegben még nem lenne plakk, de érdekes lenne tudni a konkrét adatokat.”**

Az idősebb korosztályba (átlagéletkor  $72,9 \pm 12,0$  év) tartozó betegcsoportnál transzkatóteres aorta billentyű beültetés (Transcatheter Aortic Valve Implantation – TAVI) műtéti tervezéséhez történt mellkas-has-kismedencei CT angiographia. Itt a vizsgálat célja a műbillentyű tervezése mellett a katéteres felvezetési út meghatározása volt. Ebben a populációban a CT vizsgálatban a teljes aorta leképezésre került. A pulzáció és a strain meghatározása mellett lehetőségünk nyílt a teljes aortán a falszerkezet és a kalcifikáció mértékének pontos leírására. A fiatalabb populációban (átlagéletkor  $41,1 \pm 7,3$  év) a CT közvetlen célja nem az aorta vizsgálata, hanem koronária státusz leírása volt. Itt a szív mellett a mellkasi aorta leszálló szakasza is ábrázolódt, amin a pulzatilitást és straint mérni tudtuk, de a teljes aorta leképezésére nem volt lehetőségünk. A vizsgálat kiterjesztésére nem volt indikáció. Az ív és a hasi aorta falszerkezetéről és a kalcifikáció mértékéről ezzel a vizsgálattal nem kaptunk információt. Tekintettel arra, hogy ez egy 40 év átlagéletkor körüli betegcsoport, és az aorta descendens a betegek döntő többségében egészséges, nem vártunk volna a kiterjesztett vizsgálattól a kutatásaink számára újabb releváns információt.

**4. 21. oldal: „A vizsgálat során az egy betegre jutó átlagos effektív dózis 3,6 mSv volt a fiatalabb betegpopulációban. Mennyi volt ugyanez az érték az idősebb betegcsoportban?”**

A régebbi szöveti konverziós faktorról számolva ( $\sim 70$ ):  $2267/70=32$ . mSv. Ez a mellkasban pontosabb, mert ott jobban meghatározott volumenre adjuk le a dózist. Egy teljes aortánál sokféle szervet ér a sugárzás, ezért abban régióban sokféle konverziós faktorról kell szorozni az összdózis részleteit. Ez a fent számolt értéken kisebb mértékben még változtatható.

5. **21. oldal: „A vizsgálat során az egy betegre jutó átlagos effektív dózis 3,6 mSv volt. Ez megfelel a nemzetközi szakirodalomban közölt, hasonló technikával végzett CT-vizsgálatok átlagos sugárterhelésének, amely jelentősen kisebb, mint a nem EKG-triggerelt CT-vizsgálatok esetében (Christner, 2019; Sabarudin, 2010).” — A „jelentősen kisebb” hányszoros különbséget jelent?”**

Pflederer és munkatársai randomizált kontrollált vizsgálatukban három koronária CT protokollt hasonlítottak össze. Az 1. csoportban prospektív EKG triggerelést, a 2. csoportban retrospektív EKG kapuzást, és a 3. csoportban standard spirális szekvenciát alkalmaztak. Az elnyelt dózis 1:  $8 \pm 1,4$ , 2:  $16,8 \pm 4,8$ , 3:  $48,1 \pm 14,2$  mGy; a felület-kerma-termék vagy dose-length product (DLP) 1:  $108 \pm 27,3$ , 2:  $246 \pm 93$ , 3:  $701 \pm 207,8$  mGy\*cm<sup>2</sup>; az egy betegre jutó átlagos effektív dózis 1:  $1,5 \pm 0,4$ , 2:  $3,4 \pm 1,3$ , 3:  $9,8 \pm 2,9$  mSv volt (T. Pflederer et al. Eur Radiol. 2010 May;20(5):1197-206.). Ez alapján a nem EKG triggerelt módszer és az általunk használt protokoll között az effektív dózis tekintetében legalább 6-szoros különbség feltételezhető.

6. **52. oldal: „Az angiográfiát a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán Siemens Artis Zee with Pure (Siemens Healthineers AG, Erlangen, Germany) készüléssel, szén-dioxidra optimalizált gyári beállítással (C02 Evenflow, frame rate: 7,5 képkocka/másodperc), a Bács-Kiskun Megyei Kórházban General Electric Innova IGS 530 (GE Healthcare, Little Chalfont, United Kingdom) berendezéssel, alsó végtagi standard protokollal (frame rate: 4 képkocka/másodperc) végeztük.” — Miért volt ilyen nagy a különbség - 7,5 vs 4 képkocka/másodperc - a két különböző intézményben? Ez nem befolyásolta az kiértékelést semmilyen módon?”**

A két központot magába foglaló vizsgálatunk célja az volt, hogy összehasonlítsuk a DVA technológia hatékonyságát különböző centrumokban, függetlenül attól, hogy milyen készüléket és vizsgálati protokollt alkalmaznak. A Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán Siemens Artis Zee with Pure (Siemens Healthineers AG, Erlangen, Germany), a Bács-Kiskun Megyei Kórházban General Electric Innova IGS 530 (GE Healthcare, Little Chalfont, United Kingdom) készüléssel végezték a vizsgálatokat. A két centrumban kapott eredmények összevethetőek és a tendenciák azonosak. Mindkét centrumban jól követhető a DVA képminőség javító hatása mind a jel/zaj arány (Signal to Noise Ratio - SNR) számítás, mind pedig a vizuális értékelés alapján. Nem vártuk el a centrumoktól, hogy a bevált angiográfiás protokolljaiktól eltérjenek, tekintettel arra, hogy mindkét vizsgálóhelyen fix gépi beállítással dolgoztak. Valószínűleg a Bács-Kiskun Megyei Kórházban kapott alacsonyabb SNR átlagértékek – melyek egyébként a hagyományos DSA-hoz képest szignifikáns javulást mutattak itt is – az alacsonyabb frame rate-tel (4 képkocka/másodperc vs. 7,5 képkocka/másodperc) magyarázhatóak. A vizsgálatokból megállapítható, hogy függetlenül a készülék típusától és az alkalmazott frame rate-től, a DVA jelentősen javítja a képminőséget minden vizsgált régióban. Az alacsonyabb frame rate előnye az alacsonyabb sugárdózis, a magasabb frame rate pedig jobb képminőséget biztosít. Az optimális protokoll megválasztása a beavatkozást végző orvos egyéni döntését igényli.

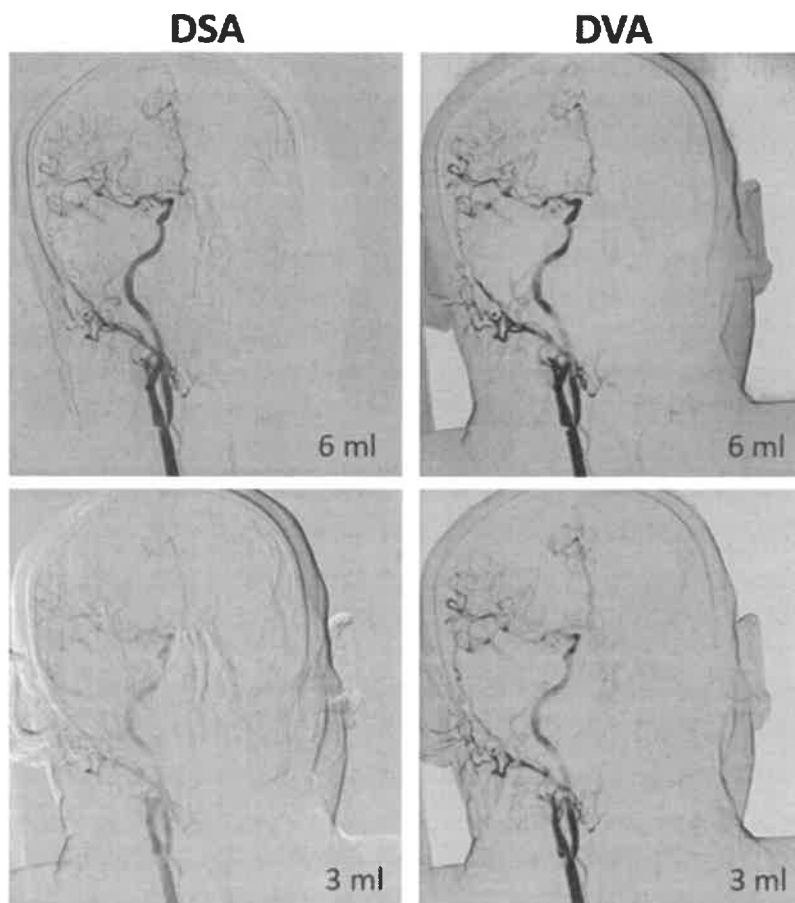
7. **62. oldal: „A IV. fejezetben a BKMK és VSZÉK betegeit egyaránt vizsgálták, a IV-9. táblázatban a két centrum betegeinek adatait összevonva is közzétették. A IV-10. táblázatból miért hiányzik ez az adat?”**

A IV-10. táblázat esetében az összevonásból nem kapunk új információt, mert a vizsgálatunkba bevont két vizsgálóhely különböző készülékeket és vizsgálati protokollokat használt. A Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán Siemens Artis Zee with Pure (Siemens Healthineers AG, Erlangen, Germany), a Bács-Kiskun Megyei Kórházban General Electric Innova IGS 530 ((GE Healthcare, Little Chalfont, United

Kingdom) készülékekkel rendelkezett. A GE és a Siemens gép különböző DSA algoritmusokat használt. Ugyanis az általunk generált sumDSA és maxDSA képeket összehasonlítva a GE-ből és Siemensből kinyertekkel, a Siemens képei inkább a maxDSA-ra hasonlítottak, míg a GE képei a sumDSA-ra. Mivel az egyes cégek által használt szoftverek kódjai titkosak, ennek magyarázatát nem tudjuk. Tehát itt azt emeltük ki, hogy az egyes vizsgálati helyeken melyik SNR értéknek van nagyobb relevanciája. Mivel a GE és Siemens teljesen eltérő számolási módszert használ, ezért nem hoztunk létre összegzett táblázatot.

8. 93. oldal, VI-3. ábra: „A carotis angiographiáknál az egyik legfontosabb kérdés, hogy a bifurcatiónál az ACI eredésében van-e significans stenosis. A képre ránagyítva, a medialis ág eredésénél néhány mm hosszúságban a DSA 100%, DVA 100%, és - halványabban ugyan - a DSA 50% képen is legalább 70%-os stenosis látható, viszont a DVA 50% képen ez a stenosis nem látszik. Mi lehet ennek az oka?

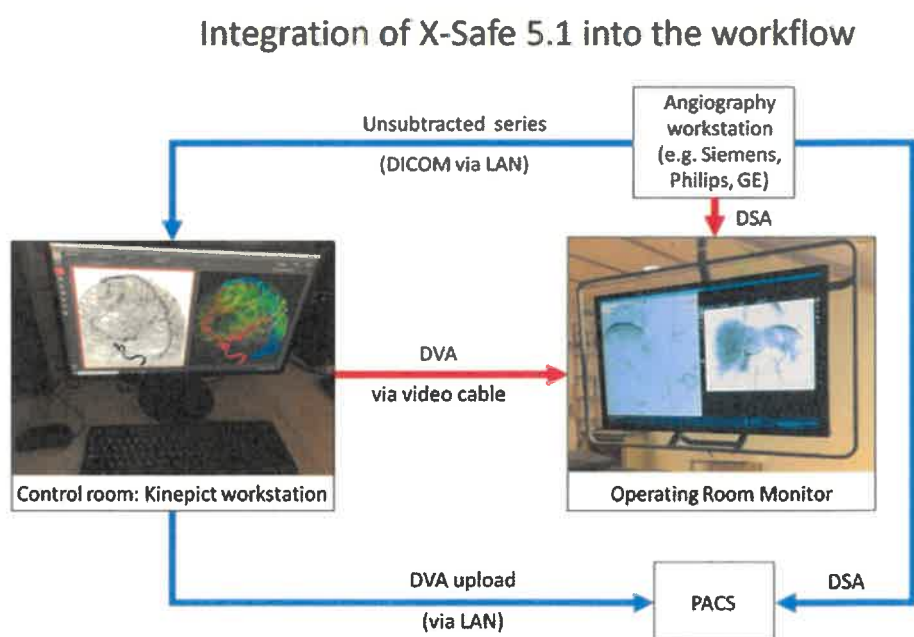
A disszertációban látható képet az EJRO publikációból emeltük át. A jobb felbontású eredeti képen jól látszik a szűkület a DVA 50%-os képen is, tehát a probléma inkább tipográfiai, mint lényegi, hiszen az illusztrációk nem adják vissza tökéletesen a nagyfelbontású monitor minőségét. Az értékelés során a szubjektív megítélés kiküszöbölése érdekében a teljes képsorozatot vak, randomizált módon egy érsebész, négy intervenciós radiológus és egy intervenciós neuroradiológus értékelt egymástól függetlenül, akik legalább 5 éves tapasztalattal rendelkeztek vaszkuláris területen. A Likert skála alapján osztályozták a képminőséget. Ennek alapján értékeltük a DSA 50% és 100%-os, valamint a DVA 50% és 100%-os felvételeket.



### 9. „Mennyire használják a napi gyakorlatban DVA technikát az alsó végtag angiográfiánál?”

A DVA technológia önálló szoftverként érhető el jelenleg a piacon. Bármelyik angiográfias gyártó készülékéhez köthető egy olyan számítógép, melyre telepítve van a DVA szoftver, függetlenül attól, hogy hagyományos kontrasztanyaggal, vagy CO<sub>2</sub>-vel végzik az angiográfiát. Mivel a DVA rendelkezik CE és FDA minősítéssel, a kutatásban résztvevő centrumok mellett már több nyugat-európai, elsősorban német központ is rendelkezik vele. Mindezek ellenére a DVA alkalmazása világszerte csak sporadikusnak tekinthető. A Kinepict cég reményei szerint a képminőség-javítás, a sugár- és kontrasztanyag-csökkentés kellően vonzó lesz, hogy vagy önálló, vagy egy nagyobb rendszerbe integrált formában szélesebb körben elérhetővé váljon ez a modalitás. A veseelégtelen betegek alsó végtagi intervencióiban a DVA+CO<sub>2</sub> angiográfia rutinszerű alkalmazása ajánlott, különös tekintettel a térd alatt végzett endovaszkuláris beavatkozásokra. Klinikánkon ez napjainkban már a protokollunk része. Az alábbi workflow valós idejű képmegjelenítést tesz lehetővé.

A Kinepict szoftver működési ábrája:



### 10. „Egyetemünkön 2 éve helyezték üzembe a photon counting CT készüléket, melynél a hagyományos CT készülékekhez képest a felbontás jóval nagyobb lényegesen kisebb sugárterhelés mellett. Végeztek-e illetve terveznek-e méréseket akár az aortán, akár a carotis erekben (pl. plakk analízis).”

Nagyon köszönöm Professzor Úr felvetését. Nagyon szívesen csatlakoznánk a Semmelweis Egyetem OKK PCCT labor kutatásaihoz. A BME munkatársaival egy vizsgálati protokollt már összeállítottunk, mely a photon counting CT (PCCT) nagyobb felbontását használná ki. Az EKG kapuzás pedig lehetőséget adna a dinamikus paraméterek meghatározására. Ezzel a módszerrel tovább pontosíthatnánk az aneurizma biomechanikai modellünk anyagparaméterekre vonatkozó részleteit. Jelenleg klinikánkon minden nyitott aorta aneurizmán átesett betegnél a mintákat (teljes vér, szérum, plazma, vizelet, nyál, széklet, aorta fal, thrombus) biobankba gyűjtjük. Ez lehetőséget teremt majd számunkra, hogy a PCCTA által nyert adatokat mért biomechanikai paraméterekkel (pl.: szakítószilárdság, összenyomhatóság, sűrűség, stb.) vessük össze. Ezekkel a képi és biomechanikai paraméterekkel egy olyan modell

építésére nyílna lehetőség, mely becsülni tudja a thrombus és az aortafal mechanikai jellemzőit a kinetikus CT alapján.

11. „A DVA technikát lehetne-e vajon a fluoroscopiás vizsgálatoknál is használni? Ez különösen olyan beavatkozásoknál lenne jelentős, ahol az átvilágítás a teljes sugáridő jelentős hányadát (40-60%) képezi (pl. prostata arteria embolizáció, a. uterina embolizáció). A fluoroscopiás felvételeknél több frame-ből álló, fluoro store típusú, kardiológiai laborokban használatos sorozatokat lehetne alkalmazni?”

Nagyon köszönöm a felvetést, mert fontos további kutatások felé mutat. Fontos hangsúlyozni, hogy a DVA eljárás a jelenlegi technológiai körülmények között nem használható a fluoroszkópiás vizsgálatokban, mivel a képfeldolgozás nem valós idejű. A késés tipikusan csak egy-két másodperc, így a DSA felvételek értékelését nem zavarja, viszont lehetetlenné teszi a fluoroszkópiás képnavigációt. Előrelépés akkor várható, ha sikerül olyan technológiai együttműködést létrehozni a nagy gyártókkal, ami lehetővé teszi a fluoroszkópiás frame-ek azonnali feldolgozását. A kardiológiai feldolgozás a szív állandó mozgásai miatt egyelőre szintén nem megoldott, de kutatások folynak különböző regisztrációs algoritmusok kidolgozására. Az említett embolizációs beavatkozásoknál az úgynevezett color coded DVA (ccDVA) jelenthet jelentős navigációs segítséget, ami a beavatkozás és ezáltal a sugárdózis mértékét is csökkentheti. A ccDVA alkalmas a cél-ér (target vessel) könnyebb azonosítására és az embolizáció hatékonyságának ellenőrzésére. Ezt a módszert már több nagy európai centrumban rutinszerűen alkalmazzák. Munkacsoportunk nemzetközi együttműködéséből már született közlemény a prostata (LS Alizadeh et al Academic Radiology, Volume 30, Issue 4, April 2023, 689-697) és a máj embolizációjával (P Lucatelli et al. Cardiovasc Intervent Radiol (2023) 46:635–642 ) kapcsolatban.

Nagyon köszönöm Professzor Úr igen gondos, mélyreható bírálatát, ösztönző megjegyzéseit és javaslatait, melyek a jövőbeli munkámat és azok megtervezését is segíthetik. Hálás vagyok támogató opponensi véleményéért.

Budapest, 2024. április 25.

Tisztelettel és köszönettel:



dr. Sótonyi Péter