

Válasz Prof. Dr. Soltész Pál opponensi véleményére

Tisztelt Professzor Úr!

Nagyon köszönöm, hogy elvállalta MTA doktori értekezésem bírálatát. Megtisztelő számomra, dolgozatomat nagyon részletesen áttanulmányozta, elemezte és számos olyan megállapítást tett, mely nem csak a jelen munka bírálatával kapcsolatos, hanem a további kutatásaink helyes módszertanához is hozzájárul. Mind formai, mind pedig tartalmi észrevételeit maximálisan elfogadom. A válaszaimat a disszertációmmal kapcsolatban megfogalmazott megjegyzéseinek és kérdéseinek bírálatban szereplő sorrendjében adom meg.

1. Az első fejezettel (Az EKG-szinkronizált CT-angiográfia jelentősége az endovaszkuláris aortarekonstrukció tervezésében) kapcsolatos kérdésekre adott válaszok

1.1. „Kérdésem, mit ért a szerző azon, hogy a fiatal életkor korlátozhatja a CTA angiográfia korlátozhatóságát?”

Elnézést kérek a félreérthető mondszerkesztésért: „Az alkalmazhatóságát több tényező is korlátozhatja. Ezek közé tartozik a fiatal életkor, a súlyos fokú veseelégtelenség, a kontrasztanyag-allergia és a képminőséget jelentősen rontó mozgási műtermékek is.”

A fiatal kor egyrészt a sugárterhelés miatt jelenthet veszélyeztető állapotot az ionizáló sugárzás rákkeltő hatása, sztochasztikus károsodások miatt. Másrészt a fiatalokban tapasztalható nagyobb aorta pulzáció – amit később a vizsgálatainkkal igazoltunk is – miatt a műtermékek aránya is magasabb lehet. A fent idézett mondatban erre szerettem volna utalni.

1.2. „További kérdésként merül fel, hogy aneurizma szerkezetet vagy ektáziás aortafal szerkezetet mutató aorta esetén nem a szisztolében mért adatok mutatnak-e reálisabb értéket a stent graft tömítés szempontjából?”

Nagyon köszönöm a felvetést, mert ez a jövőbeli terveinkkel erősen összefügg és a további kutatásink egyik irányát is jelentheti. A vizsgálatainkat olyan személyeken végeztük, ahol a CT indikációja nem közvetlenül az aortapatológia vizsgálata volt. Az idősebb populációban transzkatóteres aorta billentyű beültetés (Transcatheter Aortic Valve Implantation – TAVI) műtét előtti kivizsgálása, a fiatalabb csoportban pedig koronária CT miatt készült olyan EKG-szinkronizált CT, mely alkalmas volt a méréseink elvégzésére. Így tulajdonképpen kornak megfelelő „egészséges” aorták vizsgálatát végeztük el. Az olyan speciális aorta kórfolyamatokat, mint az aorta aneurysma, az eredeti kutatásainkban nem vizsgáltuk. Dr. Csobay Novák Csaba és dr. Fontanini Daniele az aorta aneurysma pulzációjának elemzésével léptek tovább. Vizsgálataik azt mutatták, hogy az aneurysmák pulzációja olyan kis mértékű, hogy nem kell figyelembe venni az aorta stent-graftok méretezésénél (Fontanini et al. J Endovasc Ther. 2023 May 8:15266028231172368.). Valóban nagy jelentősége lehetne, ha beteg aortafal mozgását is megvizsgálhatánk ezzel a képalkotó eljárással. Szervezés alatt áll egy olyan vizsgálatunk a BME kutatócsoportjával közösen, mely az EKG-szinkronizált CT vizsgálatainkon alapuló biomechanikai méréseinket folytatná aorta aneurysma miatt műtétre váró betegeken. EKG-

szinkronizált photon counting CT (PCCT) angiographiával a felbontás megnövelhető, így a mikrostrukturák és a kis pulzáció alatt megjelenő változások is sokkal jobban vizsgálhatóvá válnának. A PCCT előnye még, hogy kisebb sugárdózis is elegendő a képalkotáshoz, így nem jelentene a betegek számára extra sugárdózist a vizsgálatba való bevonásuk. A mért értékek pedig a műtét során eltávolított szöveti minták (aortafal és thrombus) biomechanikai vizsgálatával lennének összevethetőek. Ez a kérdés részben a második fejezetben tárgyalt biomechanikai modellünkkel függ össze. Kutatásainkat ebben az irányban is tervezzük folytatni a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Tartószerkezetek Mechanikája Tanszék és a Semmelweis Egyetem Biofizikai Intézet munkatársaival.

1.3. „A két csoportot nem kellene-e egzaktabb módon az életkor alapján elkülöníteni (természetesen a szerző pontosan megadta az egyes csoportok korátlagát és szórását)?”

Nagyon fontosnak és jogosnak érzem ezt a kérdést. A két betegcsoportban további alcsoportokat kellene létrehozni és azt férfi és női nem alapján tovább csoportosítani. Egy ilyen beosztás sokkal árnyaltabban elemzést tenne lehetővé és a korról és nemmel társuló aorta pulzus és strain változást is be tudnánk mutatni. Vizsgálatainkba olyan betegeket tudtunk bevonni, akiknél nem érsebészeti indikációval végeztek CT-t, de a képek alkalmasak voltak az aorta pulzáció és strain meghatározására. Az elemszám így adott volt. Természetesen nem végezhattünk tényleges indikáció nélkül nagyobb betegcsoporton EKG szinkronizált CT vizsgálatokat, csak a rendelkezésünkre álló anyagok retrospektív feldolgozása jöhetett szóba. Az elemszám statisztikailag elegendőnek bizonyult, de nem tette lehetővé a fent említett alcsoportok képzését. Klinikánkon az elmúlt tíz évben végzett TAVI és koronária CT vizsgálatok nagy száma a nem és kor további elemzését lehetővé teszi. Megfontoljuk vizsgálati adatbázisunk kibővítését.

1.4. „A fenti problémák az eltérő pulzatilitásból és strain-ből adódnak. Felvetődik, hogy a noninvasív módszerrel mérhető aorta pulzushullám terjedési sebesség meghatározás (carotis-femorális EKG kapuzott pulzatis dopplerrel vagy pl. oscillometriás módszerrel) hogyan segítené a kérdés megválaszolásában?”

A felvetés nagyon érdekes, mivel a CT képeket és az abból számolt dinamikus paramétereket (pulzatilitás – $(d_{\text{szisztolés}} - d_{\text{diasztolés}}) / \text{mm}$, strain – $(d_{\text{szisztolés}} - d_{\text{diasztolés}}) / d_{\text{diasztolés}} / \%$), folyamatosan mért dinamikus értékkel vehetnénk össze. A noninvasív PWV egy "klinikai" paraméter, ami egy érszakasz stiffnessének durva becslését adja. A PWV lényegében egy helyettesítő (becslő) paraméter az egzakt artériás stiffnessre (inkrementális elaszticitási modulus, kompressziós modulus, disztenzibilitás, compliance stb.). Háttérben a Moens-Korteweg és/vagy a Bramwell-Hill egyenletek állnak. Az általam ismert mérések (pl. arterial stiffness) a hullám terjedési sebesség és hullám morfológia mellett a megtett út hosszát veszik alapul és abból következtetnek az artériák falának sajátosságaira (compliance, rigiditás, pulzatilitás, stb.). Olyan CT birtokában, ahol a szisztolés és diasztolés átmérők és területváltozások, a konkrét artériás morfológia (artériás szakasz hossza, artériák átmérője), valamint falvastagság, és kalcifikációja mértéke is megadható, a carotis-femorális PWV diagnosztikus értékét jelentősen megnövelhetné. Jelenleg a carotis-femorális PWV mérés egyik hiányossága, hogy jelentősen egyszerűsített peremfeltételek mellett mér, kevés változó megadása mellett. Ezt a CT által biztosított információk jelentősen javíthatnák. Egy cikkben azt elemzik a carotis-femorális PWV mérés alapján, hogy a beültetett stent-graft jelentősen megnöveli az aorta stiffness mértékét, mely a koronária és a carotis keringését is ronthatja (M Marketou et al. J Endovasc Ther. 2021 Apr;28(2):352-359.). Egy másik tanulmányban aorta ascendens graft beültetés után ECHO (circumferential strain, time to peak strain, fractional area change) és CT (aortafal-vastagság, kalcifikáció) kombinációjával határozták meg az aorta descendensre ható plusz terhelés mértékét, mely az aorta tágulását segíti elő (MC Palumbo, PLoS One. 2020 Mar 12;15(3):e0230208). A CT és a noninvasív PWV mérés pontossága

jelentősen növelhető lenne, ha lokális folyamatos vérnyomás/áramlás görbét is fel tudnánk venni (katéteres módszerrel), de ehhez katéteres mérésekre volna szükség. A CT és a carotis-femoralis PWV kombinációja értékes információval szolgálhat az aorta aneurysma kialakulásával és progressziójával kapcsolatban is.

2. A második fejezettel (Az aortaaneurysmák biomechanikai tulajdonságainak becslése retrospektív EKG-kapuzott CT-angiográfia alapján) kapcsolatos kérdésekre adott válaszok

2.1. „Kérdésem, hogy a fenti kinetikus információk megjelennek-e a műtéti gyakorlatban, befolyásolják-e a beavatkozás módját, specificitását?”

Sajnos ez a modell még nem alkalmazható a napi klinikai gyakorlatban. Az EKG-kapuzott CT angiográfia kinetikus információin alapuló dinamikus biomechanikai model felépítését tűzük ki célul. Arra voltunk kíváncsiak, hogy a hagyományos CT angiográfia képi információi alapján létrehozott statikus modellekhez képest az aortafal szívciklus alatti időbeli változásai miként jeleníthetők meg egy modellben, és milyen strukturális változásokra lehet ebből következtetni. Modellünkkel egy 3 dimenziós térben sikerült megjelenítenünk az aneurysma, a benne lévő thrombusköpeny, és az aneurysma környezetének a szívciklus alatti mozgástartományait. Ez a preklinikai modell akkor válna a gyakorlatban is alkalmazhatóvá, ha nagy számú aorta aneurysmás betegnél is megvizsgálnánk a működését. A következő lépést az EKG szinkronizált photon counting CT angiográfia (PCCTA) jelentené, mely egy nagyságrenddel megnövelné a felbontást. Ezzel a módszerrel tovább pontosíthatnánk a modellünk anyagparaméterekre vonatkozó részleteit. Jelenleg klinikánkon minden nyitott aorta aneurizmán átesett betegnél a mintákat (teljes vér, szérum, plazma, vizelet, nyál, széklet, aortafal, thrombus) biobankba gyűjtjük. Ez lehetőséget teremt majd számunkra, hogy a PCCTA által nyert adatokat a mért biomechanikai paraméterekkel (pl.: szakítószilárdság, összenyomhatóság, sűrűség, stb.) vessük össze. Ezekkel a képi és biomechanikai paraméterekkel egy sokkal pontosabb modell építésére nyílna lehetőség, mely a thrombus és az aorta fal mechanikai jellemzőit jobban meg tudná becsülni a kinetikus CT-ből kinyert képi információk alapján.

3. A harmadik fejezettel (A Willis-kör CT-angiográfias vizsgálatának klinikai jelentősége a carotisműtétek tervezésénél) kapcsolatos kérdésekre adott válaszok

3.1. „Meglepő módon teljes és minden szegmentumra normális Willis-kört csak 3,5%-ban találtak, amely az irodalmi adatoknak mintegy tizedrésze. Kérdezem a szerzőt, mi lehet ennek az oka?”

A Willis-kör variációinak arányát számos anatómiai és klinikai közleményben dolgozták fel az elmúlt 3 évtizedben. Mivel az alkalmazott kritériumrendszerek (aplasztikus-hipoplasztikus, inkomplett-teljes) igen eltérőek egymástól, nagyon nehéz pontos összehasonlítást végezni. JD Jones és szerzőtársai a témában megjelent 764 közlemény alapján végeztek metaanalízist. A cikkek igen széles tartományban adják meg a teljes Willis-kör arányát, 4,8% és 52% között. A szerzők következtetésként annyit vontak le, hogy a populáció több, mint 50%-ának variációs Willis-köre van. Véleményük szerint az egyébként magas színvonalú közlemények összehasonlításához és az előforduló változatok pontos osztályozásához egységes szempontrendszert kellene kidolgozni (JD Jones et al. Anatomical variations of the circle of Willis and their prevalence, with a focus on the posterior communicating artery: A literature review and meta-analysis. Clinical Anatomy, Volume34, Issue7, October 2021., 978-990). Vizsgálatunkban viszonylag nagy esetszámmal dolgoztunk és igen részletes osztályozás használtunk.

Így lehetőségünk nyílt a szokásosan alkalmazottnál több alcsoporton számolni. Mi a Willis-kört teljesen komplettnek csak és kizárólag akkor adtuk meg, ha a kör minden eleme ábrázolódott és minden elem 0,8 mm-nél nagyobb átmérőjű volt. Ez az irodalomban általánosan alkalmazott kritériumrendszerénél szigorúbb megközelítés volt, de kíváncsiak voltunk arra, hogy a hipoplasztikus szakasz mennyiben befolyásolja a műtéthez köthető neurológiai események kialakulását. Ha az általunk komplettnek minősített Willis-körrel bíró esetekhez hozzávesszük a teljes, de egy-egy elemében hipoplasztikus szegmentummal bíró egyéneket, akkor ez az arány 31%-ra emelkedik.

3.2. „Kérdésem, hogy mi a szerző álláspontja a shunt használatára vonatkozóan a carotis endarterectomia műtéteknél?”

Nagyon köszönöm Professzor Úrnak ezt a kérdést, mert kutatásaink fő céljára és eredményeink klinikai alkalmazhatóságára irányítja rá a figyelmet. A shunt alkalmazása máig egy fontos klinikai kérdés. Az irányelvek szintjén sincs egyértelmű, erős ajánlás erre vonatkozóan. A beavatkozást végző sebészre bízzák a döntést (ESVS Guideline, Eur J Vasc Endovasc Surg (2023) 65, 7-111., Recommendation 70.). Ugyan vannak adatok arra, hogy a minden betegnél végzett shunt nem előnyös, és a szelektív shunt használatával csökkenthető az intraoperatív stroke előfordulása, de erre nincs erős bizonyíték az irodalomban. A témában megjelent közleményünk alapján a Willis-kör szigorú preoperatív értékelését beépítettük klinikánkon a cerebrovasculáris betegségek ellátási protokolljába. A CT leletekben kötelezően szerepel a Willis-kör pontos leírása, továbbá minden supraaorticus érműtetre váró betegnél áttekintésre és elemzésre kerül az extracranialis artériák mellett a Willis-kör morfológiája is. Izolált artéria cerebri media esetén intraoperatív carotico-caroticus shunt alkalmazását javasoljuk. Hasonlóan járunk el, ha multiplex supraaorticus szűkületek mellett több szegmentumot érintő apláziát/hipopláziát találunk. Ez utóbbi esetekben mindig egyénre szabott döntést hozunk. Dr. Banga Péter kollégám és kutatótársam most dolgozza fel az említett Willis-kör protokoll bevezetése óta operált beteganyag eredményeit. Reményeink szerint a szelektív shunt alkalmazása tovább javított a klinikai eredményeinken. Regionális anesztéziában végzett supraaorticus műtétek során a konkrét klinikai tünetek megjelenése jelentheti a shunt indikációját. Mivel klinikánkon általános anesztéziában végezzük a carotis műtéteket, az intraoperatív döntést a folyamatos szisztémás vérnyomás monitorozás mellett a műtét során alkalmazott homloklebeány infravörös spektroszkópia (Near InfraRed Spectroscopy – NIRS) és a carotis interna csomak visszavérzésének (stamp pressure, backflow pressure) mérése, vagy szemikvantitatív értékelése segíti. Több, már lezárt és még folyamatban lévő kutatásunk is a Willis-kör és más alternatív agyi kollaterális rendszerek vizsgálatával foglalkozik, hogy meg tudjuk becsülni az agyi keringés rezerv kapacitását.

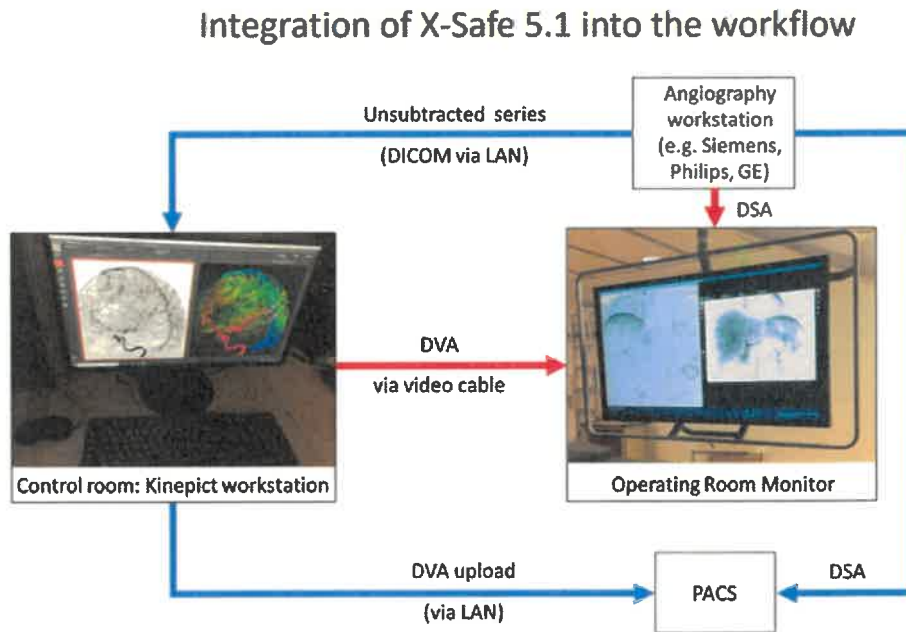
4. A negyedik fejezettel (*Kinetikus képkalkotás – digitális variancia angiográfia –a képminőség javítása*) kapcsolatos kérdésekre adott válaszok

4.1. „Az orvosi CO₂-vel végzett DSA és DVA képek összehasonlító vizsgálata klinikai szempontból igen fontos. Egyfelől a jódos kontrasztanyag nefrotoxikus hatásának elkerülése, másfelől a DVA nyújtotta potenciális előnyök vonatkozásában. A szerző megállapítja, hogy a DVA-nak köszönhetően a CO₂ angiográfia is jobb képminőséget biztosít, mint a DSA, mely eredmény kiemelt jelentőségű a vesebetegek vizsgálatában. Kérdésem, hogy a DVA és a CO₂ kontrasztanyag használat mennyire van elterjedőben, a mindennapi gyakorlatban?”

A DVA technológia egy 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 CO₂-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+CO₂ 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:



A CO₂ angiográfia elterjedésének gátat szabott a kifejezetten gyengébb képminőség, valamint az olyan technikai felszerelések beszerzésének szükségessége, mint az automatizált CO₂ injektorok. Ennek hiányában a CO₂ alkalmazása nagyobb fájdalmakat is okozhat a betegeknek, ami az akaratlan lábmozgásokat növelve tovább rontja a felvételek diagnosztikus értékét. Az Angidroid cég által gyártott automata injektorok megjelenése ezen sokat javított és reményeink szerint ennek kombinálása a Kinepict technológiával tovább fogja növelni a felhasználók körét. Jelen ismereteink szerint Európában a perifériás ér-betegeket ellátó DSA laborok 8-10%-ában használnak CO₂-t is, de tipikusan a betegeknek csak egy törtrészt látják el ilyen formában. Klinikánk adatai szerint az évi 1500-2000 PAD beavatkozásból kb. 60 beteg kap CO₂-es ellátást.

5. A ötödik fejezettel (Kinetikus képképzés – digitális variancia angiográfia – a sugárdózis csökkentése) kapcsolatos kérdésekre adott válaszok

5.1. „Az V. fejezetben a szerző a digitális variancia angiográfia sugárdóziscsökkentő hatását vizsgálja, melynek során megállapítja, hogy az alacsony dózisu DVA legalább olyan jó képet biztosít, mint a normál dózisu DSA. Az eredmények a sugárvédelem területén hasznosíthatók, mivel a szerző eredményei szerint kb. 70% dóziscsökkenés érhető el.

Kérdésem, hogy hasi angiográfias vizsgálatok során a bélperisztaltika nem okoz-e problémát a kinetikus képalkotásban?”

A kérdés nagyon lényeges. A kinetikus képalkotás alapja, hogy a kontrasztanyag bólus mozgása megnöveli a jel/zaj arányt (Signal to Noise Ratio – SNR), ezáltal részletgazdagabb képet eredményez. Nyugodtan fekvő betegnél a végtagi angiográfia során a kontrasztanyag áramlása jelenti az egyetlen érdemi mozgást, így a kinetikus képalkotást nem zavarja más tényező. Ezzel szemben a hasi régióban a bél perisztaltikája és a bélgázosság ronthatják a DVA minőségét. Vizsgálatainkkal egyértelműen igazoltuk, hogy a hasi szakaszon a DVA még sugárdózis-csökkentett felvételek esetén sem ad rosszabb képet (non-inferiority), mint a teljes dózisú DSA. Vizsgálatainkban a betegek kb 10%-ában okozott gondot a bélgáz és bélmozgás, azonban ez az arány gondos műtéti előkészítéssel jelentősen csökkenthető. Ugyanakkor kétségtelen, hogy bélgázok, illetve a perisztaltika gondot okozhatnak a kinetikus képalkotás során, ezért folyamatban van egy bélgáz-eliminációs algoritmus fejlesztése.

5.2. „Hogyan látja a szerző a DVA, mint csökkentett sugárdózisú angiográfias lehetőség alkalmazhatóságát a térd alatti diagnosztikus és intervenciók eljárások során?”

A DVA technológia sugár- és kontrasztanyag dóziscsökkentő kapacitása a jelentős képminőség-javuláson alapul. Ez az úgynevezett minőségi tartalék (quality reserve) teremti meg annak a lehetőségét, hogy a felvétel diagnosztikai értékének elvesztése nélkül csökkentjük le a sugár dózist. Ezt tehetjük a frame rate vagy a csőfeszültség csökkentésével is. Alsó végtagi vizsgálataink során 70%-os sugárdózis-csökkentést alkalmaztunk. A hasi és a femoralis régióban a 100%-os dózisú DSA és a 30%-os dózisú DVA képminősége között nem volt különbség (non-inferiority), és a térd alatt a 30%-os DVA jobbnak bizonyult, mint a 100%-os DSA. Ez arra enged következtetni – és a folyamatban lévő vizsgálatink is azt mutatják –, hogy a térd alatti artériák diagnosztikájánál és intervencióinál akár 90%-os sugárdózis-csökkentést is elérni lehet a beavatkozáshoz szükséges képminőség megőrzése mellett. A DVA egyik fő alkalmazási iránya a térd alatti artériák ellátása, akár hagyományos kontrasztanyag, akár CO₂ használata mellett. A térd alatti intervenciókat tovább segíti a DVA2 algoritmus, mely kifejezetten ennek a régióknak a képalkotási minőségét hivatott javítani, és jobb teljesítményt nyújt, mint az eredetileg kifejlesztett DVA1 algoritmus (Sótonyi és mtsai, 2023, JCCD 2023 10:198).

6. A hatodik fejezettel (Kinetikus képalkotás – digitális variancia angiográfia – a kontrasztanyag dózisának csökkentése) kapcsolatos kérdésekre adott válaszok

6.1. „Kérdésem, hogy a dóziscsökkentés higítással érhető el vagy kontrasztanyag mennyiség csökkentéssel?”

Vizsgálatainkban a teljes dózisú csoportban automata kontrasztinjektorral alacsony ozmolaritású Ultravist 370 mg jódd/ml (Bayer AG) nemionos vízoldható kontrasztanyag 6 ml-es bólusát 0,5 s felfutási idővel és 3 ml/s áramlási sebességgel adtuk be. Az alacsony dózisú csoportban ugyanazon kontrasztanyag 3 ml-jét higítottuk 3 ml fiziológiás sóoldattal, és a 6 ml-es bólust a kontrollcsoporthoz hasonlóan 0,5 s felfutási idővel és 3 ml/s áramlási sebességgel injektáltuk. Mindkét csoportban ugyanazt a Stellantis Dual (Bayer AG) automatát használtuk, mely képes volt a kontrasztanyag homogén higítására. A higítatlan 3 ml-es bólust nem próbáltuk ki, mert célunk az volt, hogy a bólus hemodinamikai feltételei hasonlóak legyenek mindkét csoportban.

Hálásan köszönöm Professzor Úr nagyon gondos formai és tartalmi javaslatait és nagyon célirányos felvetéseit. A válaszomban igyekeztem teljeskörűen megválaszolni a felmerült kérdéseket. Tisztelettel kérem, hogy kérdéseire adott válaszaimat elfogadni szíveskedjen.

Budapest, 2024. április 25.

Tisztelettel és köszönettel:

A handwritten signature in blue ink, consisting of a long, sweeping horizontal stroke with a small loop at the end, and a shorter, curved stroke above it.

dr. Sótonyi Péter