

# Válasz Prof. Dr. Vereczkei András opponensi véleményére

Tisztelt Professor Úr!

Nagyon köszönöm, hogy elvállalta MTA doktori értekezésem bírálatát. Hálás vagyok a mélyreható, részletes opponensi véleményért, valamint azokért az építő megjegyzéseikért és javaslataikért, melyek további munkámban is számos irányt vetítenek előre. Mind formai, mind pedig tartalmi észrevételeit részletesen áttekintettem és maximálisan elfogadom. Válaszaimat a megjegyzések és kérdések 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. „Vannak-e korlátai az EKG-kapuzott CTA rutinszerű használatának egyrészt az alacsonyabb sugárdózisra, másrészt a random adódó váratlan plusz információkra tekintettel?”

Az EKG-szinkronizáció elsősorban a képminőség javítását célozza meg oly módon, hogy a szív által generált, a környező szervek és szövetek által átvett, valamint az aorta által továbbított pulzushullám kapcsán létrejött műtermékek arányát csökkenti. Döntően a szív és a mellkasi képletek képalkotása esetén jár jelentős előnnyel. A képminőség javulásának „ára” a mintavételezések számának növelése, ami a sugárdózis növekedését vonja maga után a retrospektív triggerelésnél. A hagyományos eljárás a retrospektív EKG-kapuzás, ahol az EKG görbét folyamatosan rögzítjük és az asztal is ezzel párhuzamosan folyamatosan mozog. Ilyenkor sokkal több képet készítünk, mint amennyi képalkotáshoz szükséges, viszont a nagyobb mennyiségű adatból ki tudjuk választani a legoptimálisabb R-R fázishoz tartozó felvételeket. Bizonyos ritmuszavarok esetén, ahol a szívritmus irreguláris (pitvarfibrillatio, egyéb aritmiák) ez a módszer alkalmazandó. Ez a modalitás funkcionális - mozgó - CT képalkotást is lehetővé tesz, ahol bizonyos struktúrák időbeli változása is nyomon követhető. Erre jó példa az aorta disszekció esetén az intima flap mozgásának megjelenítése (statikus vs. dinamikus okklúzió). A prospektív EKG triggerelés esetén az R-R fázisnak csak egy meghatározott fázisában készül CT felvétel és az asztal csak ezt követően mozdul egy újabb pozícióba. Ez jelentős sugárdózis-csökkentést tesz lehetővé, de feltétele a szabályos ritmus és lehetőleg 60-70/perc alatti szívfrekvencia. Az EKG-szinkronizált CT technika megválasztásánál a vizsgált kórkép mellett a kor és a kísérőbetegségek figyelembe vétele (különös tekintettel a szívritmuszavarokra) elengedhetetlen.

Megjegyzendő, hogy egy-egy újabb generációs CT berendezéssel olyan sebességű képalkotás lehetséges, ahol már nemigen szükséges az EKG szinkronizáció, random fázisban sem lesz mozgási műtermék (ilyen pl. a Siemens flash protokollja, mely a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika gépén is megtalálható).

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

Napjainkban a 3D képalkotás egyre nagyobb teret nyer, és kiemelt jelentőséggel bír a beavatkozások tervezésében és vezérlésében. Az érsebészetben és az intervenciós radiológiában a napi klinikai

gyakorlatban elsősorban a CT-DSA kép intraoperatív fúziójának van jelentősége, mely lehetővé teszi a CT felvételekből előre megszerkesztett 3D aorta modell valós idejű (real time) megjelenítését a fluoroszkópiás képen. Rutinszerűen a CT és a fluoroszkópiás kép illesztéséhez viszonyítási pontként a gerincoszlopot és a medencecsontokat használjuk. A CT-n megjelenített csontokat az AP és oldali irányú röntgen felvételek segítségével illesztjük egymáshoz. A rendszer a CT-ből generált 2D ér modell – melyeken az oldalágak szájadékai és az aorta cél szegmentumai is külön jelölhetőek – vetíti rá a műtét során használt fluoroszkópiás képre. A kontrasztanyag DSA képalkotással ez az illesztés utó-korrigálható. Ez az eljárás a könnyebb manőverezés mellett a kontrasztanyag és a sugár dózisének csökkentését eredményezi. A nyitott sebészetben is alkalmazható 3D megjelenítés, de ott nem a fluoroszkópiával látható csontok jelentik az orientációs pontokat, hanem már a CT elkészítésénél a testfelületre helyezett orientációs markerek. Így a műtéti területen a 3D-s CT kép ezen orientációs pontok segítségével jeleníthető meg. A fuzionált kép 3D virtuális valóság megjelenítésére alkalmas szemüveg segítségével (pl. Hololens) tehető láthatóvá az operátor számára. Itt az anatómiai képletek pontos megjelenítése és a tájékozódás a legfőbb előny a műtétet végző sebész számára.

### **1.3. „Szükséges-e, illetve történt-e protokollmódosítás a vizsgálatnál a szerző intézetében, aminek meghatározása az egyik célkitűzés volt?”**

Vizsgálatunk eredményei és az irodalmi adatok is azt igazolták, hogy az aorta pulzáció és strain mértéke a betegek többségénél 10% alatt van. A mellkasi stent-graftok tervezésénél előírt minimum 10%-os túlméretezés (oversizing) így az esetek többségében már önmagában is elegendő az alulméretezés és így a malignus endoleak-ek elkerüléséhez. Bizonyos betegcsoportokon, mint kötőszöveti betegségben (Marfan szindróma, Ehlers-Danlos szindróma, Loeys-Dietz szindróma), vagy traumás aortasérülés miatt hypovolaeiás shock-ban szenvedő fiatal betegek esetén indokolt lehet a protokollunk szerint általánosan alkalmazott diasztolés felvételek helyett szisztolében készített képek alapján történő méretezés. Megjegyzendő, hogy a legkorszerűbb, jól modulálható, igen flexibilis anyagból készült mellkasi stent-graftok (pl.: Gore® CTAG) esetén az alkalmazási előírat (instruction for use – IFU) 6-33%-os túlméretezést is megenged. Így főleg fiataloknál, a fent említett betegségekben inkább a nagyobb túlméretezésre kell törekednünk, ami ezeknél a korszerű stent-graftoknál eleve megengedett. Ezek az elvek klinikánk napi klinikai gyakorlatában is megjelentek és elfogadott szemponttá váltak.

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

### **2.1. „Eredményeik alapján egy fali thrombus, mely gyakran kialakul az aneurysmazsákban, mennyire gátolhatja a megfelelő mérést, illetve mennyire védhet egy esetleges ruptúrától, ha a tágulat melletti érszakaszt is fedi?”**

Nagyon köszönöm ezt a lényegi kérdést. Az elmúlt évtizedben igen intenzív kutatás zajlott és ezzel párhuzamosan komoly viták alakultak ki az aorta aneurysmák döntő többségében kialakuló fali thrombusok szerepéről. Korábban klinikai dogma volt, hogy a vastag thrombusköpeny stabilizálja, mintegy megtámasztja az aortafalat és megakadályozza a ruptúra kialakulását. Számos klinikai, kísérletes, és számítógép-szimulációs vizsgálat történt 20 év alatt. A szisztematikus review-k és metaanalízisek sem adtak egyértelmű választ, tekintettel az inhomogén vizsgálati paraméterekre. Néhány nagyobb elemszámú kutatás azonban azt mutatta, hogy az az intraluminális fali thrombusok ugyan csökkentik az átlagos (Mean Wall Stress – MWS) és a maximális fali stressz (Peak Wall Stress – PWS) mértékét, de a thrombus volumennel arányosan csökken a fal szakítószilárdsága és ezzel párhuzamosan nő a ruptúra valószínűsége. A fali thrombus által nyújtott biomechanikai előnyt a fal

gyengülése felülmúlja és így a ruptúra irányába mutat (ST Haller et al, J Vasc Surg. 2018 Apr;67(4):1051-1058.). Több tanulmány a thrombusköpenyben futó lumen átmérőjének és elhelyezkedésének (szimmetrikus vs. aszimmetrikus) szerepére hívja fel a figyelmet (A Siika et al J Endovasc Ther. 2018 Dec;25(6):750-756.). Számos cikk foglalkozik a thrombusban kimutatható elasztáz és más proteolitikus enzimek fokozott aktivitásával, melyek hozzájárulhatnak a fal meggyengüléséhez (D. Koole et al J Vasc Surg. 2013 Jan;57(1):77-83., A Sienicka et al J Physiol Pharmacol. 2016 Dec;67(6):903-910.). A jövőben tervezett vizsgálataink a nagyobb felbontásra képes photon counting CT (PCCT) képi anyagát hasonlítanák össze a nyitott műtétek során eltávolított aneurysmalfal és thrombus minták biomechanikai tulajdonságaival.

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

Köszönöm Professzor Úr észrevételét a III-4. táblázat fejlécében hibásan szereplő azonnali neurológiai eseményen átesett betegek számát illetően. Természetesen n=20 a megfelelő érték. A táblázatban összeadva az eredmény helyes, csak a fejlécben jelöltem helytelenül (n=19). A III-6 táblázat adatait is ellenőriztem. Az abban szereplő adatok a megfelelőek és mérvadóak. A hátsó kör tünetmentes eseteire igaz a 193 fő, a azonnali neurológiai eseményt (ANE) mutató további 3 esettel lesz 196 fő. Mindkét kör érintettségénél az ANE negatív csoportra igaz a 199 fő, a pozitív csoportot hozzáadva lesz 215 fő.

#### **3.1. „Lehet-e valamivel magyarázni a szokatlanul alacsony teljesen intakt Willis-kör előfordulást?”**

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%-nak variációs Willis-köre van. Véleményük szerint az egyébként magas színvonalú közlemények összehasonításához 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 osztályozást 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 kritériumrendszereknél 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. „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?”**

Kutatásunkban az azonos oldali carotis interna szignifikáns szűkülete képezte a műtéti indikációt. Vizsgálatunkban két csoportot hoztunk létre. Az egyikbe a 90%-nál kisebb, a másikba a 90%-nál nagyobb mértékű artéria carotis interna szűkülettel rendelkező betegeket soroltuk. A carotidok nem

voltak elzáródva, ezt preoperatív CT-vel igazoltuk. Az occludált carotis internán rekonstrukciós érműtét nem végezhető, így ezeket a betegeket eleve kizártuk a vizsgálatunkból. A betegpopulációban (545 fő) 20 főnél alakult ki műtéthez köthető azonnali neurológiai esemény, ebből 10 főnél (50%) a műtétet a 90% fölötti artéria carotis interna szűkület miatt végeztük. A műtét előtt a szűkület miatt jelentős áramláscsökkenés volt ultrahanggal mérhető az ipsilateralis artéria carotis internán, de a keringés nem tekinthető sem nullának, sem pedig elhanyagolhatónak. Ráadásul az artéria carotis externa ismert kollaterális-képző az artéria ophtalmica és a leptomeningeális kollaterális rendszer felé. A műtét alatt az artéria carotis communis kirekesztése miatt az artéria carotis externa keringése is érintett. Valószínűleg a már csúcsra járatott azonos oldali vérellátás egyensúlya a carotis rendszer kirekesztésével felborult és haemodinamikai stroke jöhetett létre.

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

##### **4.1. „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?”**

A felvetett problémának van egy mérés technikai és egy klinikai magyarázata. A CNR számítások esetén ROI párokat helyezünk fel az érbe és a hozzá közel eső ér melletti területre, így reprezentálva a jelet és a háttérzajt (éren kívül nem ad jelet a kontrasztanyag). A két terület intenzitásaránya adja lényegében a contrast-to-noise ratio-t (CNR). A femorális régióban a többi régióhoz képest lényegében csak nagy erek futnak, így itt lehetett a legjobban kiválasztani a megfelelő háttérrégiót. A többi területen már több a kollaterális és kísér, így a háttérrégió kiválasztásakor sem kizárható, hogy az adott területhez hozzáadott valamennyit a szövet blush miatt a kontrasztanyag. Ez viszont értelemszerűen rontja a valós CNR arányt, hiszen a zaj adatban van némi jel is. Ez a helyzet különösen igaz a térd alatti régiókban, leginkább a talocrurális szakaszon. Ez magyarázhatja a látszólag ellentmondásos eredményeket.

A DVA technológia képminőséget javító hatását hagyományos jódos kontrasztanyaggal és CO<sub>2</sub>-vel végzett angiográfiák kapcsán vizsgáltuk. A IV/10. ábra a CO<sub>2</sub> angiográfiák során számolt jel-zaj arányokat mutatja be különböző érszakaszokon. Ez alapján minden régióban igen jelentős jel/zaj arány (signal to noise ratio – SNR) javulás látható, melyet a vizuális értékelés megerősített (IV-10 ábra, IV-11. és IV-12. táblázatok). A hagyományos DSA CO<sub>2</sub> angiográfia alkalmazásának egyik legnagyobb gátja a rossz képminőség, mely jelentősen csökkenti a vizsgálat diagnosztikus értékét és megnehezíti az intervenció elvégzését. Ez a probléma a hasi és a térd alatti szakaszokon a leginkább kifejezett. A hasi régióban ez a jelenség a bélmozgásokkal és a bélgázokkal, a cruralis szakaszon pedig az CO<sub>2</sub> gáz hígulásával és a buborék bólus „töredezésével” is magyarázható. Ezek a negatív hatások kevésbé érvényesülnek a femoro-politealis szegmentum esetén, mert ott a CO<sub>2</sub> kontraszt bólus még megőrzi a homogenitását. A DVA minden régióban olyan képminőség-javulást eredményezett, mely lehetővé teszi a biztonságos diagnosztikát. Mindkét vizsgálóhely átlaga az összes régióra vetítve az 5 pontos Liker-skálán  $2,6 \pm 0,07$ -ről  $3,11 \pm 0,08$ -re emelkedett, ami jó diagnosztikai értéknek feleltethető meg. A DVA alkalmazásával a DSA-hoz képest ugyan az eleve jobb képminőséget adó femoro-poplitealis szakasznál is javult a képminőség, de ez a javulás a cruralis régiókban jelentősebb volt a kiinduláshoz képest.

**4.2. „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?”**

A CO<sub>2</sub> angiográfiák legnagyobb kritikája, hogy a kép minősége jelentősen elmarad a hagyományos jódos kontrasztanyagokkal végzett vizsgálatoktól (DR Shaw et al. Cardiovasc Intervent Radiol. 2006 May-Jun;29(3):323-31.). A hagyományos kontrasztanyagok azonban súlyos veseelégtelenségben (GFR≤30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) szenvedő betegeknek nem adhatóak a kontrasztanyag indukálta nefropátia magas kockázata miatt. A CO<sub>2</sub> angiográfiának nincs vesekárosító hatása (SS Ghumman et al Catheter Cardiovasc Interv. 2017 Sep 1;90(3):437-448.), viszont a mellkasi és a supraaorticus erek ábrázolására nem alkalmazható az emelkedett légembólia és stroke veszély miatt. A napi klinikai gyakorlatban a CO<sub>2</sub> angiográfiát veseelégtelen perifériás érbetegek alsó végtagi diagnosztikájában és endovaszkuláris intervenciók vezérléséhez használják. A veseelégtelen betegek alsó végtagi artériás diagnosztikájában a QISS MR szekvencia megjelenése lehetővé tette az erek kontrasztanyag nélküli ábrázolását, de még nem érhető el általánosan. A rutin diagnosztikában kisebb a szerepe, de az intervenciókban továbbra is a CO<sub>2</sub> angiográfia maradt az egyetlen elérhető modalitás. A DVA technológia a kép minőségének jelentős javításán keresztül kiküszöböli a CO<sub>2</sub> angiográfia rosszabb képminőségéből adódó hátrányokat. Ugyanakkor a CO<sub>2</sub> képminősége még a DVA-val sem éri el minden esetben a jódozott kontrasztanyag által biztosított képminőséget, így rutinszerű felhasználása egyelőre nem javasolt minden alsó végtagi beavatkozásnál. Összefoglalva: jelenleg 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 a kombináció napjainkban már a protokollunk részévé vált.

**5. Az ötödik fejezettel (Kinetikus képalkotás – digitális variancia angiográfia – a sugárdózis csökkentése) kapcsolatos kérdésekre adott válaszok**

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

Eredményeink szerint a DVA technológia már 1-2 fps-es felvételek esetén is kiváló képminőséget szolgáltat, míg a DSA technológiával csak 6-7.5 fps esetén lehet valamennyire használható angiogramokat készíteni. Emiatt a DVA technológia igen jelentős sugárdózis-megtakarítást jelenthet a DSA-hoz képest. Mivel a CO<sub>2</sub> alkalmazása jelentősen rontja az elérhető képminőséget, további dose/frame csökkentés már nem javasolt. Ugyan az alacsonyabb frame rate előnye az alacsonyabb sugárdózis, de az a CO<sub>2</sub> alkalmazása mellett már a képminőség romlásához vezethet, mely diagnosztikus nehézséget okozhat. A képminőség vs. sugárdózis-csökkentés egyéni döntést igényel.

**5.2. „Hasi régió vizsgálata esetén lát-e lehetőséget a zavaró bélgázárnyékok kiküszöbölésére további zajsűrítő technikával, vagy ez a módszer limitációja és ilyenkor a DSA módszert kell alkalmazni?”**

Vizsgálatainkkal egyértelműen igazoltuk, hogy a hasi szakaszon a DVA nem rosszabb (non-inferority), mint a DSA. Ezen a szakaszon a DVA nem nyújt olyan jelentős előnyt a képminőségben és ezáltal a dóziscsökkentésben, mint a többi perifériás régióban, de nem is eredményez rosszabb képet, mint a DSA. Ezzel szemben a többi régióban jelentős előnyt jelent a DVA alkalmazása. A DVA2 technológia

előnye a kis ereknél érhető tetten, de már a hasi régiónál is a kinetikus képalkotás felé billenti a mérleget. Ugyanakkor kétségtelen, hogy bélgázok illetve a perisztaltika gondot okozhatnak a kinetikus képalkotás során, ezért folyamatban van egy bélgáz-eliminációs algoritmus fejlesztése.

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

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

Köszönöm ezt a kérdést, mert a DVA technológia további fejlesztési lehetőségeire irányítja rá a figyelmet. Az alsó végtagi sugárdózis-csökkentéssel foglalkozó vizsgálatainkban igazoltuk, hogy DVA2 algoritmus előnye a DVA1-es algoritmussal szemben a poplitealis, de még inkább a talocruralis érszakaszokon figyelhető meg. A DVA2 a kis erek ábrázolásában az eredeti DVA változathoz képest további javulást hozott és részletgazdagabb képet eredményezett, valamint segítette a zavaró csontélek kiküszöbölését. A carotis léziójának ábrázolásánál ez nem jelent különösebb előnyt, de az agyi angiográfiák (stroke management) során hasznos lehet.

A Semmelweis Egyetem Idegsebészeti és Neurointervenciós Klinikáján dr. Narday Sándor tanár úr vezetésével jelenleg is folyamatban van egy klinikai vizsgálat, mely a neurointervenciók során hasonlítja össze a DSA, a DVA1, és DVA2 technológiákat. A továbblépést pedig a color coded DVA jelentheti, melyben a kontrasztanyag mozgását színekódolva is megjeleníthetjük. Ez dinamikus keringési paraméterek számolására is módot adhat a jövőben.

Nagyon köszönöm Professzor Úr formai és tartalmi megjegyzéseit, valamint a lényegretörő kérdéseket. Külön köszönöm a támogató véleményét. Tisztelettel kérem, hogy kérdéseire adott válaszaimat elfogadni szíveskedjen!

Budapest, 2024. április 25.

Tisztelettel és köszönettel:



dr. Sótónyi Péter