

Válasz Dr. Maurovich Horvat Pál Professzor Úr bírálatára

Tisztelt Professzor Úr!

Nagy örömmre szolgál, hogy a doktori művet tudományos szempontból alkalmasnak tartja a nyilvános vitára és köszönöm bírálatának bevezető gondolatait a kutatási eredményeim jelentőségéről. Nagyon köszönöm az a feltett kérdéseit, kérem, engedje meg, hogy kérdéseire pontról pontra válaszoljak.

1. kérdés

Az ISCHEMIA és más multicentrikus klinikai vizsgálatok megkérdőjelezték a prognózis-javítás céljából végzett „rutin” iszkémia vezérelt revaszkularizáció létjogosultságát. A jelölt szerint milyen betegcsoportokban, milyen klinikai kérdés esetén van szerepe a fiziológiai méréseknek?

Véleményem szerint, az ISCHEMIA trial csak a prognosztikai szempontból történő iszkémia-felmérés jelentőségét kérdőjelezte meg, de azt megerősítette, hogy akinek jelentős iszkémia van (akár non-invazív teszten, akár FFR-rel bizonyítva), annál a revaszkularizáció csökkentheti az anginás panaszokat és javíthatja az életminőséget (és bizonyos alcsoportokban talán kedvezően befolyásolhatja a prognózist is). A fiziológiai mérések elősegítik a szükségtelen beavatkozások elkerülését, másrészt lehetővé teszik, hogy ne hagyjunk kezeletlenül egy valóban szignifikáns léziót (még ha az angiográfia alapján nem tűnik is olyan súlyosnak).

Megítélésem szerint az intermedier mértékű szűkületek fiziológiai megítélése a következő helyzetekben bír kiemelt jelentőséggel:

Az FFR bizonyítottan hasznos, az *angiográfia alapján közepes mértékű (50-70%) szűkületek* funkcionális értékelésére. A FAME vizsgálatokból tudjuk, hogy *FFR-vezérelt PCI* esetén jobb az eredmény, mintha pusztán angiográfia alapján döntenénk. Ebben a betegcsoportban, a fiziológiás mérés kulcsszerepű a revaszkularizáció szükségességének a megítélésében és a megfelelő *target* kiválasztásában.

Multivaszkuláris koronária-betegség esetén a fiziológiai mérés segít a *revaszkularizációs stratégia* megválasztásában. Az anatómiai Syntax score helyett a fiziológiai megítélés szerinti funkcionális Syntax score alapján gyakran módosulhat a revaszkularizációs stratégia a perkután és a sebészi beavatkozást illetően. Az FFR mérések segítenek abban, hogy a megfelelő revaszkularizációs beavatkozásokat célzottan végezzük el.

2. kérdés

Fontos körülmény, hogy a pozitív remodeláció következtében a szűkület mértéke nem feltétlenül mutat összefüggést a plakk méretével. A jelölt véleménye szerint a 3D-angiográfia segítségével számított plakk volumenek milyen egyezést mutatnak IVUS vagy koronaria CT angiográfia segítségével mérhető plakk térfogatokkal?

Mivel az IVUS és a CTA jól mutatják az érfalon belüli folyamatokat is, ezért képesek megmérni a teljes plakkterfogatot. A 3D-QCA alapú számításunk viszont csak a lumenen belüli plakkvolumen vett számításba. Az értekezésben (5.1. fejezet) is részleteztük, hogy a 3D QCA-val meghatározott plakkvolumen módszertanilag eltér az IVUS és a CTA által mutatott plakkvolumentól: a 3D-QCA csak az extrapolált normal érlumenen belüli plakktömeget számítja ki, míg az IVUS és a CTA az érfalon belüli intramuralis (extraluminális) részt is detektálja. Így az IVUS nagyobb abszolút plakkterfogatot mérhet a 3D-QCA-hoz képest.

Feltételezhető, hogy az intraluminális plakkterfogat átlagosan jóval kisebb értéket mutat a valódi, teljes plakkterfogathoz képest, és a kettő között csak laza a korreláció.

3. kérdés

Nemzetközi gyakorlatban a plakkvolumen mérése mm³-ben történik. A doktori értekezésben és a tézisekben azonban a plakkvolumen több helyen %-ban került feltüntetésre, amely valószínűleg a plakkterheltséget (plaque burden) jelöli (plakkvolumen / érvolumen $\times$ 100%). A plakkvolumen vagy a plakk terheltség mutatott összefüggést az FFR értékével?

El kell ismernem, hogy a bíráló jogosan kifogásolja, hogy nem teljesen következetesen különítettem el a 3D QCA plakk volumen% (PV%) paramétert az abszolút plakk volume-től (PV). Az *Eredmények* bemutatásakor a 4.1 fejezetben a hatásfokmérő karakterisztika (ROC) elemzésnél már csak plakkvolumenként (PV) hivatkoztam a PV%-ra. (Nem igazi mentség, de mégis felhozom, hogy a tanulmányban használt, a SIEMENS AXIOM ARTIS készülékhez kapcsolt munkaállomás IC3D szoftvere a PV% paramétert (amint azt a 5/A. ábrán be is mutatok) *Plaque Volume*-ként adta meg, és az eredmény dimenziójaként definiálta a százalékot: [%]). Belátom, hogy érdemes lett volna következetesen a “plakkterhelés” (*plaque burden*) kifejezést használnom a PV%-ra, és elkülöníteni az abszolút plakkvolumen fogalmától.

A PV abszolút értékét (mm³) nem elemeztük külön a tanulmányunkban, csupán a relatív mutatót használtuk, mivel az adott intraluminális plakk abszolút térfogata más jelentőséggel bírhat a különböző nagyságú erekben. Az intraluminális PV% viszont egy olyan mérőszám, ami figyelembe veszi az ér méretét is.

(Amíg a 3D QCA-val meghatározott PV% használhatónak bizonyult a szűkület funkcionális jellemzésére is, az IVUS-szal, vagy CT-vel mért teljes PV inkább prognosztikus jelentőségű lehet, mivel a normalizált teljes PV (*normalized total atheroma volume: TAVnorm*) a PROSPECT vizsgálat sorozatban prediktívnek bizonyult a későbbi kedvezőtlen kardiovaszkuláris események vonatkozásában.)

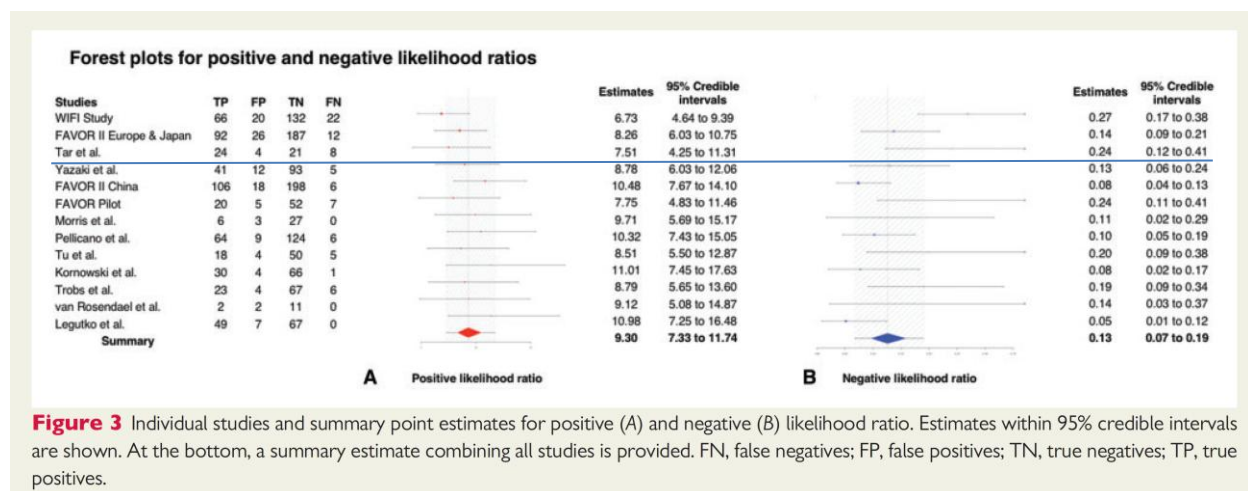
4. kérdés

Áramlásdinamikai számítások (computational fluid dynamics: CFD) segítségével nyert FFRQCA értékeket összevetették a MEDIS cég által fejlesztett és a piacon is elérhető QFR megoldással, amely szerepel az Európai Kardiológus Társaság 2024-es krónikus koronária szindróma irányelvében is? A két módszer ekvivalens? Amennyiben nem, miben tér el egymástól a két számítási módszer?

A 2014-ben a *JACC Cardiovascular Interventions*-ban publikált cikkünkben ismertettük az FFRQCA módszert. Ezen CFD modellezés tanulságai alapján a Medis cég szabadalmaztatta a QFR (Quantitative Flow Ratio) eljárás lényegét képező módszerét, ami lényegesen csökkentette

az elemzési időt, azáltal, hogy a 3D QCA-ból származó referenciaátmérő-függvényt használja a térfogatáramáramlás leírására. A nyomáscsökkenés kiszámítása nem a részletes CFD modellezéssel történik, hanem egyszerű áramlási egyenletek alapján. A QFR számítás során a rekonstruált érszakaszt 6 mm-es szubszegmentumokra osztották fel az artériás középvonal mentén, és az egyes szubszegmentumok nyomásesését a szűkület geometriája és az átlagos hiperémiás áramlási sebesség alapján számították ki.

A disszertációban bemutatott egyszerűsített FFR-számítás (FFRsim), amit 2018-ban a Eurointervention-ben közzétettük, szintén a fenti számítási módot használja, de nem bontja apró szubszegmentumokra a rekonstruált eret, hanem a tovább egyszerűsített modell csak 3 fő szakasszal számol. Ezen egyszerűsítés mellett a számítások a publikációnk mellékletében bemutatott Excel táblázatban is kivitelezhetőek, és az adatok bevitele után nem igényelnek kalkulációs időt. A módszerünket ismertető publikációnkat a European Heart Journalben 2018-ban megjelent metaanalízis az addig közzétett módszerekkel hasonló mértékű diagnosztikus teljesítményűnek mutatta az invazív FFR-rel történő összehasonlítások során.



67. referencia: Collet C., Onuma Y., Sonck J. et al. Diagnostic performance of angiography-derived fractional flow reserve: a systematic review and Bayesian meta-analysis European Heart Journal (2018) 39, 3314–3321

Direkt összehasonlítás viszont nem történt a QFR és az FFRsim között. Vélhetően a FFRsim az előbb említett korlátai miatt még további fejlesztést igényelhet.

5. kérdés

Az FFRQCA és FFRsim alkalmazható lehet más modalitás pl. koronária CT angiográfia adatok alapján FFR számításra? Rendelkeznek-e ez irányú saját tapasztalattal vagy irodalmi adatokkal?

Az általunk közzétett FFRQCA és az FFRsim metodika elvileg alkalmas lehet koronária CT vizsgálatok elemzésére is, de ilyen tapasztalatról nem tudok beszámolni. Vannak viszont publikációk arról, hogy a FFRQCA-ból kinőtt QFR programot adaptálták az FFR-CT analízisre (QAngio CT Research Edition; Medis Medical Imaging). A Pulse Medical cég pedig CT-μFR néven hozta forgalomba a továbbfejlesztett programját.

A magam részéről azt tervezem, hogy a CT felvételek egyszerűsített feldolgozásából a FFRsim algoritmussal kipróbáljam a saját in-house szoftverünket, és összehasonlítsam az invazív FFR mérés eredményeivel. Ebben a modellben (a QFR programban sikerrel használt "fix flow" módszerrel) 35cm/s hiperémiás sebességet feltételezve, a koszorúér anatómia paraméteriből számolhatnánk a nyomásesés mértékét, anélkül, hogy szükség lenne a HeartFlow program szerinti ellátási terület meghatározására.

6. kérdés

Hogyan valósítaná meg az FFR mérések hidrosztatikai nyomáskorrekcióját a napi rutinban? Milyen fejlesztéseket lát ehhez szükségesnek?

A laterális projekcióból készült invazív angiográfiás felvételeken a koszorúér orificiuma és a nyomásmérő szenzor közötti magasságkülönbség rövidülésmentesen ábrázolódik, így megmérhetjük a magasságkülönbséget a röntgen készülék beépített távolságmérő programjával. Ez alapján jó lehetőség nyílik a rutin invazív fiziológiai mérések utólagos korrekciójára. A konkrét magasságkülönbség meghatározása helyett, az egyes koszorúérszegmentumokban talált átlagos nyomáshiba is jó támpont lehet, mivel ezek az értékek az eredményeink szerint viszonylag kis szórást mutatnak.

További lehetőség, ha a betegnek az invazív fiziológiai mérés előtt vagy után koronária CT vizsgálata is készül, mert abból pontosan mérhető a disztális nyomásmérés és a koszorúér orificiumának magasságkülönbsége (ha tudjuk extrapolálni a nyomásmérő szenzornak az invazív fiziológiai mérés alatti pozícióját).

7. kérdés

A jelölt ismeretei szerint a FSi érték rendelkezik-e független prediktív- értékkel az FFR és CFR mellett kardiovaszkuláris eseményeket illetően? Tervezik-e az index prognosztikai értékének prospektív vizsgálatát?

Az FSi-t egy potenciálisan új prognosztikai marker lehet, de mivel jól korrelál az FFR-rel, kérdéses, hogy ad-e plusz prognosztikai információt az FFR-hez képest. Míg az FFR önmagában csak a hiperémiás nyomásviszonyokat tükrözi, addig az FSi figyelembe veszi az adott ér teljes individuális áramlás-nyomás profilját, így elvileg olyan áramlási rendellenességekre is érzékeny lehet, amelyek nyugalomban állnak fenn. Ez azért is lehet jelentős körülmény, mert az ér sokkal hosszabb ideig van kitéve a nyugalmi áramláshoz közeli viszonyoknak, mint a maximalis áramlási alatti hatásnak.

Prospektív prognosztikus adat azonban nincs az FSi-re. A kérdés megválaszolásához nagy esetszámú és hosszú távú utánkövetés-vizsgálatra lenne szükség.

8. kérdés

Számos experimentális és klinikai adat igazolta, hogy a koronáriákban kialakuló turbulens áramlás szoros összefüggést mutat a plakk progresszióval és plakkvulnerabilitással. Tervezik-e az FSi összefüggésének vizsgálatát vulnerabilitásra utaló plakk morfológiai jellegzetességekkel IVUS, OCT, koronária CTA vagy más képalkotó technikák segítségével?

Valóban ígéretes lenne az FSi és a plakk morfológiai jellemzők közötti kapcsolat vizsgálata, mivel az FSi mögötti elmélet szerint a turbulens áramlás hozzájárulhat a plakkok vulnerábilis jellegéhez és a hosszú távú progressziójukhoz. Szívesen terveznék ilyen vizsgálatot, de pillanatnyilag nem látok megfelelő pályázati lehetőséget ilyen nagyvolumenű study költségeinek a fedezésére. Egy kis esetszámú pilot vizsgálatot viszont el tudok elképzelni olyan betegeknél, akiknél a CTA-n magas rizikójú plakk látható, de az invazív fiziológiai mérés nem igazol szignifikáns mértékű szűkületet. (A jelenleg érvényben levő ajánlások alapján náluk nem kerül sor revaszkularizációs beavatkozásra, így követhető lenne ebben a kérdéses betegcsoportban a rutin FFR mérésből számítható FSi esetleges prognosztikai értéke is.)

9. kérdés

A jelölt milyen korlátait látja az FFRsim módszernek például súlyos kalcifikáció, diffúz plakkrendszer vagy tortuózus érgeometria esetében?

A kérdés Nemes Attila professzor úr bírálatában is felmerült, és a jelen bírálat 4. kérdésében adott válaszümben is érintettem az FFRsim korlátainak részletezésekor. Úgy gondolom, hogy súlyos kalcifikáció esetén a pontosság főleg a képalkotási hibák miatt sérülhet, diffúz betegség és tortuozitás esetén pedig főleg a modell egyszerűsítései miatt. Ezekben az esetekben a hagyományos invazív pressure wire FFR mérés vagy egy teljes CFD alapú számítás jobb eredményt adhat.

10. kérdés

Milyen előnyei és kihívásai lehetnek mesterséges intelligenciára épülő alkalmazásoknak a 3D QCA terén és az FFRsim vagy az FSi gyors kalkulációjában a klinikai gyakorlatban?

A mesterséges intelligencia (különösen a gépi tanulás és a mély neurális hálózatok) már ma is nagy segítséget nyújt a képi adatok elemzésében. Az FFRsim/FSi kalkuláció vonatkozásában is elképzelhető előre betanított modell használata. A hidrodinamikai egyenleteket megoldása helyett, egy neurális hálózatot fel lehet tanítani, hogy bemeneti paraméterekből (ér méretei, szűkület jellemzői, esetleg TIMI frame count) közvetlenül *jósolja meg* az FFR értéket vagy akár az FSi-t. Elvileg az MI a nyomásgörbék alapján is azonnal számolhat FSi-t, ha megtanulta a mintázatok és az FSi értékek kapcsolatát.

Egy megbízható MI modell kifejlesztéséhez azonban rengeteg minőségi adat szükséges, és az MI modellekben a különböző forrásból származó adatokon (pl. különböző röntgen készülékeken eltérő felvételi sebességgel vagy más mennyiségű kontrasztanyag beadásával készült felvételek elemzésekor) csökkenhet a teljesítményük. Ennek kiküszöbölésére, biztosítani kell, hogy a modell generalizált legyen – amihez változatos adatokkal kell edzeni, és folyamatosan monitorozni a teljesítményét a különböző helyzetekben.

Debrecen, 2025. június 1.



Tisztelettel: Dr. Kőszegi Zsolt