

Válasz Nemes Attila Professor Úr bírálatára

Tisztelt Professor Úr! Nagyon köszönöm bíráló munkáját és támogató véleményét az MTA doktori értekezésemről. Köszönöm Professor Úr észrevételeit a formai megjelenésre és szerkesztésre vonatkozóan is.

Formai megjegyzések, kérdések, kritikák:

1. *Bizonyos kifejezések rövidítései nem szerepelnek a rövidítések listájában.*
2. *Számos elütés és gépelési hiba fordul elő a doktori műben (pl. fejlesztünk, invizív, téjékoztatást stb.)*
3. *A Módszerek és Eredmények fejezetek jobb szétválasztása segíthetett volna az adatok könnyebb értelmezhetőségében, és a betegek karakterisztikájának az Eredmények fejezetben történő bemutatása segítette volna a jobb eligazodást. Számomra néhol nem egyértelmű, hogy milyen típusú betegek voltak az egyes vizsgálatokba bevonva.*

1-2. Sajnálattal konstátálom, hogy a disszertáció rövidítéseinek jegyzékéből a 76 feltüntetett rövidítés mellett néhány kimaradt. Elnézést kérek érte, akár csak a gépelési hibákért.

3. A Módszerek fejezet 3.1. alfejezetében részleteztem a vizsgált betegpopulációkat a 6 kutatási témában (3.1.1 - 3.1.6), de belátom, hogy a betegek karakterisztikájának ismertetése az Eredmények 6 alfejezetében (4.1- 4.6) jobban segítette volna az eligazodást.

A Módszerek alfejezeteinek követhetőségét talán az nehezítheti, hogy egy témánál több metodika is alkalmazásra került, ugyanakkor néhány módszer több témában is szerepelt. (Végülis 7 vizsgálati metodikát tárgyalok a Módszereknél a 3.2-3.8 alfejezetekben.)

Kérdések:

1. Hol látja a diabetes mellitus és a hyperlipidaemia, és az azokkal kapcsolatban használatos paraméterek jelentőségét az egyes tanulmányokban? Van-e hatásuk a különböző antidiabetikumoknak és antilipaemiás kezeléseknek az eredményekre? Van- e erre irodalmi adat?

A disszertáció vizsgálataiba bevont betegek jelentős hányada diabéteszes volt. Pl. a 3.1.5. fejezet 3. táblázat szerinti vizsgálati populáció 50%-a cukorbeteg és/vagy hiperlipidémiás (56%). Az eltérések kezelése a kórállapotnak megfelelő irányelvek alapján történt az invazív vizsgálatok idején, de a diabétesz és a hiperlipidémia fennállása a megfelelő kezelésük ellenére is befolyásolhatta a mért fiziológiás paramétereket.

A diabétesz mellitus és a hiperlipidémia közismerten rontják az endotheliális funkciót és a mikrovaszkuláris reaktivitást. Csökkent mikrovaszkuláris funció esetén egy adott makrovaszkuláris szűkület mellett a FFR érték kevésbé lesz alacsony, mint ép mikrovaszkulátúra esetén, a csökkent maximális áramlás miatt ugyanis kisebb lesz a nyomásesés. Így elfordulhat, hogy egy határérték jellegű szűkület a kísérbetegséggel összefüggésben mutat negatív FFR értéket, annak ellenére, hogy a betegnek jelentős ischémiás tünetei vannak a mikrovaszkuláris tartalék beszűkülése miatt. (Ez azonban nem jelenti az FFR érték álnegetivitását, hiszen ilyenkor a stent beültetése sem tudná kivédeni az terheléses ischaemiás tüneteket, ezért ilyen esetekben a kísérbetegség endotípus alapján történő kezelése ajánlható.)

Irodalmi adatok alapján a sztatinok hosszú távon javítják az endothelium működését (és növelhetik a vazodilatációs kapacitást), emellett stabilizálják az atheroscleroticus plakkokat – mindez javíthatja a koronáriaáramlási rezervet. Bizonyos egyéb gyógyszerek (pl. ACE-gátlók vagy angiotenzin receptor blokkolók, az SGLT-2 inhibitorok és a GLP-1 agonista terápia) is kardiovaszkuláris protektív hatással bírnak, ami részben a mikrocirkuláció javulásában is megnyilvánulhat, de közvetlen invazív fiziológiai bizonyítékok jelenleg csak nagyon korlátozottan állnak rendelkezésre.

2. A betegek többsége férfi volt. Van-e jelentősége a biológiai nemnek a kapott eredményekre? (alkati, méretbeli, hormonális stb. hatások)

Az alkati különbségek hatását a 3.1.4. fejezetében elemeztük. A disszertációba nem került be, de az eredeti közleményben azt is részleteztük, hogy a testfelszín szignifikánsan befolyásolta az orificium és bizonyos epikardiális szegmentumok közötti magasságkülönbséget.

Az alkati különbségek a térfogatáram mértékét is befolyásolhatták, mivel egy kisebb testméretű betegnél kisebb a perfundált szívizomtömeg, így alacsonyabb lehet az abszolút volumetrikus koronáriaáramlás. Az FFR azonban egy olyan paraméter, amely a hiperémiás nyomásarány alapján a maradék áramlási arányt elvileg méretfüggetlenül jellemzi.

A nemi eltérések inkább a *CFR* és a *mikrovaszkuláris funció* terén jelentkezhetnek. Az irodalmi adatok többsége szerint a nőkben gyakoribb az ún. mikrovaszkuláris angina. A női hormonális státusza is hat az érfunkcióra: premenopauzális nőkben jellemzően jobb az endothelfunció, postmenopauzában azonban a kockázat ugrásszerűen nő, és a micro- és makrocirkulációs eltérések gyakoribbá válnak.

Sajnos a mikrovaszkuláris funció elemzéséről szóló tanulmányunk alacsony esetszáma (14 férfi, 2 nő) nem tette lehetővé a nemi különbségek elemzését.

3. Milyen továbbfejlesztési lehetőségeket lát szükségesnek elvégezni a közeljövőben?

Ahhoz, hogy a korszerű fiziológiai mérési technológiák *bejussanak a mindennapi gyakorlatba* szükséges lenne az egészségügyi finanszírozási háttér fejlesztése, pl. az invazív angiográfia és a

CT képalapú FFR analízisére. A kommerciálisan elérhető szoftverek (QFR, μ QFR, vFFR, CT FFR) általában időkorlátos vagy mérési darabszámra vonatkoztatott magas licencdíjért kaphatóak meg. Finanszírozás nélkül a kórházak ezt nem tudják kigazdálkodni. Mivel Magyarországon jelenleg az invazív pressure wire alapú méréseknek elfogadható mértékű HBCS-alapú finanszírozása van (igaz csak abban az esetben, ha nem történik intervenció az adott koszorúér-ágon), reális és költséghatékony finanszírozás lehetne, ha az invazív HBCS egyharmadát a képalapú angiográfiás és CT FFR mérések is megkapnák, és így a kardiológiai centrumokban rutinszerűen elérhetővé válnának. Ezáltal a fiziológiai méréssel vezérelt intervenciók megvalósítása a betegek számára is hatékonyabb ellátást jelenthetnének. A képalapú funkcionális fiziológiai megítélés hatékonyan szűrné ki azokat a betegeket, akiknél nem kerülhető el az invazív fiziológiai mérés pl. a határérték körüli FFR miatt, és/vagy a negatív FFR esetén a non-osztruktív ischaemia endotípusának megállapítására. A fiziológiai értékelés teljesebb körű alkalmazása minden bizonnyal eredményesebb terápiát tenné lehetővé.

A finanszírozás megvalósulásáig valószínűleg a disszertációban bemutatott eljárások in-house felhasználóbarát szoftverfejlesztése (FFRsim, MRRpb) is segíthet a koszorúérbetegség fiziológiai szemléletű hazai kezelési lehetőségeinek bővítésében.

4. Talán érdemes lett volna a fejezetek végén külön bekezdésben összefoglalni, akár pontokba szedve, melyek voltak az adott témához kapcsolódó legfontosabb limitációs tényezők, beleértve a metodikai problémákat is.

Bár a disszertáció 5. 2-5. fejezeteiben a “Limitációk” című alfejezetek tárgyalják a módszertani korlátokat, de didaktikai szempontból valóban hasznos lett volna azokat az *egy-egy vizsgálatok végén kiemelni.*

Debrecen, 2025. jún. 1.



Tisztelettel: Dr. Kőszegi Zsolt