

Válasz Tóth Kálmán Professor Úr bírálatára

Tisztelt Professor Úr!

Köszönöm alapos bíráló munkáját és méltató szavait, valamint támogató véleményét MTA doktori értekezéséről. Nagy örömmre szolgál, hogy sikerült felkeltenem munkásságom iránt Professor Úr érdeklődését, és az ezzel kapcsolatosan felmerült kérdésekre az alábbiakban válaszolhatok.

1. kérdés

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények közül ötben is szerepel a véráramlási sebesség becslése a kontrasztanyag frontjának követése alapján a TIMI frame count módszerrel. Ezzel a metodikával kapcsolatban számos bizonytalanság ismert, amit a szerző a limitációk fejezetben említ is. Számításai alapján egy átlagos koszorúérfestés során a kontrasztanyag 118 cm/sec sebességgel lép be a főtörzsbe. Ez valamivel nagyobb, mint az epikardiális koszorúerekben ép viszonyok esetén mért hiperémiás sebességértékek. Emiatt a vizsgált erek proximális szakaszában a kontrasztáramlás gyorsabb lehet a véráramlás sebességénél, de a két kompartment keveredése során a mediális, illetve a disztális érszakaszok elején már kiegyenlítődnek a sebességkülönbségek. Ezzel kapcsolatos kérdéseim:

a/ Van-e modellkísérletes adat a fenti koncepció igazolására?

A bíráló kérdése alapján egy releváns cikket találtam a PUBMED adatbázisban ilyen típusú modellezésre (Lieber BB, Sadasivan C, Hao Q, Seong J, Cesar L. The mixability of angiographic contrast with arterial blood. Med Phys. 2009 Nov;36(11):5064-78.). A cikk szerint a kontrasztinjekció beadásának helyétől körülbelül nyolc érátmérőn belül a kontraszt teljesen keveredik a vérárammal. Ez az eredmény összhangban van azon megfigyelésünkkel, hogy a mediális érszakaszon már kiegyenlítődik a kontraszt és a véráram sebessége.

b/ Lehetséges-e a véráramlási sebesség meghatározásának pontosítása mesterséges intelligencia alapú képfeldolgozás vagy egyéb más módszer segítségével?

1/b válasz

A disszertációban említett QFR szoftver a lumenkontúrok körülhatárolását mélytanulós (DL) mesterséges intelligencia alkalmazásával (U-Net architektúrán alapuló konvolúciós neurális hálózattal (CNN)) határozza meg, és az egyes képkockák érszegmentálásából meghatározott középvonal haladása alapján követi a kontrasztfront terjedését a nyugalmi koszorúérfelvételeken. A nyomásesés, azaz a QFR kiszámításához a program a nyugalmi áramlási sebességet extrapolálja egy korábbi adatbázis alapján a vazodilatációs viszonyokra. A nyugalmi kontrasztáramlási sebesség meghatározására jól működik a program, de a vazodilatációs sebesség közvetlen mérésére nem lett betanítva, így a magasabb áramlási sebességgel járó nagyobb kontraszthígulás miatti halványabb érkontúrokat nem tudja követni. Ha a további fejlesztések során a vazodilatációs kontrasztsebesség pontosan meghatározhatóvá válik, úgy nemcsak a QFR számítás válna megbízhatóbbá, hanem a mikrovaskuláris funkció is jobban vizsgálhatóvá válna (anélkül, hogy invazív nyomásmérő- vagy Doppler drótot kellene vezetnünk az érbe).

2. kérdés

Mi lehet az oka, hogy a korábbi nagy klinikai tanulmányokban a stentelést megelőző FFR mérések esetében nem igazolódott, hogy az egyes koszorúérágakban mért FFR értékek eltérő küszöbértékeire lenne szükség (a jelenleg egységesen alkalmazott 0,80 határérték helyett)?

Jelenleg még tartja magát az álláspont, hogy nincs gyakorlati haszna többféle küszöbértéket használni éráganként. Egyrészt, mert a különbségek kicsik, másrészt mert a mérési bizonytalanság a nyomásmérés technikai pontatlanságai miatt (pl. drift és a hiperémia eltérő mértéke) tipikusan $\pm 0,02$ – $0,03$ FFR egység körül van, ami hasonló mértékű, mint a hidrosztatikai nyomáshiba.

A posztPCI FFR prognosztikai értékét vizsgáló újabb metaanalízis (Collet és mtsai, 2021, Ref. 17) azonban különböző küszöbértékeket talált a stentelés után mért FFR értékekben a három főérben a kedvezőtlen kimenetel előrejelzése szempontjából. Amint a disszertációmban bemutattam, a különböző küszöbértékek jól korrelálnak a hidrosztatikus nyomáshibával.

A stentelés előtt és után talált különböző helyzetet azzal magyarázhatjuk, hogy a stentelés előtt a vizsgált betegek eloszlása a határérték 0,80 körül jóval szélesebb alapú haranggörbét követ a Gauss-eloszlás szerint, míg a stentelés után jóval kisebb szórású az eloszlás. Így a hidrosztatikai nyomás hatása jóval nagyobb arányban változtatja meg a mért értékek küszöbértékekhez képesti helyzetét, hiszen az azonos mértékű hiba gyakrabban eredményez „átlépést” a küszöbértéken.

3. kérdés

A szerző a bemutatott RRRp-3D módszert alkalmasnak tartja a mikrovaskuláris eltérések kimutatására, és ez alapján az egyes terápiák hatásának a felmérését is javasolja. Kérdésem, hogy milyen specifikus terápiás beavatkozások jöhetnek szóba a mikrovaskuláris funkció meghatározása alapján?

A mikrovaskuláris eltérések kezelését a legutóbbi ESC ajánlás a betegség meghatározott endotípusa alapján javasolja:



Természetesen rutinszerű kontroll invazív vizsgálatot nem végzünk mindenkinél a terápiák hatásának felmérésére, de kutatási keretek közt vagy különleges klinikai esetekben ez megtehető,

és bizonyos esetekben hasznos lehet a beteg együttműködésének elnyerése érdekében is. Gyakran frusztráló ugyanis a beteg számára, hogy “nincs jelentős koszorúér szűkülete, mégis fáj a szíve” – ilyenkor megmagyarázhatjuk, hogy a kiserek problémájáról van szó, amelyet objektív mérőszámok alapján kezelünk.

4. kérdés

Az ESC CCS ajánlásban, valamint a disszertációban megjelenő invazív funkcionális vizsgálatok mennyire vannak jelen a magyar kardiológiai gyakorlatban, illetve mennyire várható azok kiterjedt alkalmazása?

Az Európai Kardiológus Társaság krónikus koronária szindróma (CCS) ajánlásai alapján, Magyarországon is egyre inkább a köztudat része, hogy az intermedier mértékű angiográfiás szűkületek esetén érdemes tisztázni a sztenózis funkcionális jelentőséget (a stentelés szükségességének az elbírálásához).

A hazai intervenciós centrumok rendelkeznek FFR méréshez szükséges eszközökkel, de a felhasználás gyakorisága változó.

Mikrovaszkuláris funkcionális vizsgálatokat (CFR, IMR, acetilkolin provokációs teszt) viszont hazánkban jelenleg nagyon ritkán végzünk. Ennek oka, hogy speciális eszközigényük van és bizonyos fókig körülményesek is. Megjegyzendő, hogy a javasolt acetilkolin provokáció alkalmazása csak *off label* módon lenne lehetséges, mivel nem áll rendelkezésre intrakoronáriás adagolásra jóváhagyott készítmény (így ezt a fajta vizsgálatot világviszonylatban is csak nagyon kevés helyen alkalmazzák). Ezért is lenne fontos legalább az adenosinnal mérhető mikrovaszkuláris funkció meghatározása az endotelfüggetlen patomechanizmus vizsgálatára.

A kevésbé invazív vagy non-invazív képalkotó alapú FFR (pl. QFR, vFFR, μ QFR és FFRCT) fiziológiai mérések megjelenése tovább segíthetik a funkcionális alapú klinikai döntéshozatal elterjedését.

5. kérdés

A koronária keringés komplex modellezése során a jelölt által használt hemodinamikai paraméterek mellett talán hasznos lenne hemoreológiai paraméterek (pl. teljes vér viszkozitás) bevonása is. Mi a véleménye erről a jelöltnek?

Természetesen egyetérték azzal, hogy a vér reológiai tulajdonságai hatással vannak a koronáriákban kialakuló áramlási- és nyomásviszonyokra. Modelljeinkben a vért egyszerűsített módon, newtoni folyadékként kezeltük, fix 3,2 cP viszkozitással. A valóságban a viszkozitás egyénenként kissé változó lehet – főleg a hematokrit függvényében – és nem-newtoni jelleg is szerepet játszhat (pl. nagyon alacsony nyírási sebességnél a vér viszkozitása magasabb). Ugyanakkor a koszorúerekben, hiperémiás állapotban a nyírási sebesség elég nagy ahhoz, hogy a vér newtoni közelítése elfogadható legyen. Mind a CFD szimulációban, mind a valós nyomásesés alakulásában a vér viszkozitása lineáris tényezőként van jelen a súrlódási veszteségben. Mivel a hiperémiás áramláskor általában a négyzetes nyomásesés dominál a szűkület okozta

áramlásszétválás kapcsán kialakuló kilépési veszteség miatt (és ebben a viszkozitás nem játszik szerepet), így a viszkozitás változása az FFR-t csak kis mértékben befolyásolhatja.

Ha nagyon pontos modellbe szeretnénk integrálni a reológiai paramétereket, akkor a szükséges lenne a viszkozimetriás vizsgálat eredménye is.

Debrecen, 2025. június 1.

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of fluid, connected strokes that form a stylized representation of the name Zsolt Kőszegi.

Tisztelettel: Dr. Kőszegi Zsolt