

**Opponensi bírálat Dr. Kőszegi Zoltán: Új invazív fiziológiai megközelítés a koszorúérbetegség komplex megítélésére: “holisztikus koronária fiziológia” c. MTA doktori értekezésről**

A szív- és érrendszeri megbetegedések világszerte vezetnek a morbiditási és mortalitási statisztikákat, jelentős terhet róva az egészségügyi ellátó rendszerre és a gazdaságra. Ezek a megbetegedések 2012-ben (a jelölt jelenlegi doktori értekezésben összefoglalt vizsgálatsorozatának kezdetén) az Európai Unió 28 országában összesen 1,9 millió haláleset hátterében álltak, ami az összes haláleset 37,9%-át jelentette. Ebben az időben Magyarországon a szív- és érrendszeri megbetegedések közel kétszer-háromszor annyi halálért voltak felelőssé tehetőek, mint az Európai Unió más országában. Magyarország a halálozási számával 2012-ben a negyedik helyen állt az Európai Unión belül (WHO - Cardiovascular diseases (CVDs) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>). A szív- és érrendszeri betegségek által okozott népegészségügyi terhek ebben az időben egyaránt indokolták a kardiológiai jellegű diagnosztikai és terápiás lehetőségek fejlesztését és a betegellátás szervezési feladatainak javítását.

A koszorúér-betegség funkcionális megítélése a modern kardiológia egyik kulcskérdése. Az invazív nyomás- és áramlásmérések (FFR, CFR, iFR) mellett ma már rendelkezésre állnak invazív és nem invazív diagnosztikai képalapú, illetve hibrid módszerek is; ezek valós idejű, páciens-specifikus döntéstámogatásra alkalmasak.

Az iszkémiás szívbetegségben szenvedők ellátásában – akut kórképek és idült megbetegedések esetén is – alapvető jelentősége van az orvosi képalkotásnak. A pályázat célja az invazív angiográfiás 3D-rekonstrukciót, a nyomásmérést, valamint egyszerű és számítógépes áramlás-dinamikai modelleket integráló, „holisztikus koronária fiziológia” koncepció kidolgozása, validálása és klinikai demonstrációja krónikus koronária szindrómában szenvedő betegek körében – a téma így mind módszertanilag, mind klinikailag kiemelten aktuális.

Az invazív koronária angiográfia az elváltozások anatómiai ábrázolását teszi lehetővé. A klinikus számára nagyon fontos az esetleges koszorúér-szűkület funkcionális jelentőségének ismerete. Ezen a téren a nyomásmérési eredményekből származtatott frakcionális (részleges) áramlási tartalék (FFR: fractional flow reserve)

értékének meghatározása jelenti a klinikai „gold standardot”. Az FFR értéke jelzi az egyes elváltozások iszkémiás potenciálját. A klinikai vizsgálatok bizonyították, hogy az FFR által vezérelt koszorúér-beavatkozások a felesleges revaszkularizációk kiküszöbölése által csökkentik a kedvezőtlen klinikai események számát is.

A jelölt az értekezésében a FFR-mérés részleteivel, pontosabb meghatározásának lehetőségével foglalkozik. Az értekezésben hat témakörrel kapcsolatos megfigyeléseit, az angol nyelvű szakmai lapokban 2012-2022 között publikált eredményeit tekinti át.

A 114 oldal terjedelmű értekezés a formai követelményeknek megfelel. Bevezetés, irodalmi előzmények után a jelölt hat célkitűzést fogalmaz meg. A módszerek kellő részletességgel leírva szerepelnek, az egyes vizsgálatokban szereplő betegcsoportok jellemző adatai is megtalálhatók. A statisztikai analízis módszertana megfelelő. Az eredmények a hat célkitűzéssel azonos sorrendben találhatók meg, hasonlóan a megbeszélés, az összefoglalás, az eredmények gyakorlati jelentőségei részhez. Az értekezés 35 ábrát és 8 táblázatot tartalmaz. A csatoltan kézhez kapott téziszfüzet a szokásosnál terjedelmesebb (54 oldal).

A jelölt kutatási eredményeinek lényegét az alábbiak szerint lehet összefoglalni.

- A 3D-rekonstrukciós paraméterek és az FFR-érték közötti összefüggést vizsgálva az area stenosis % és az FFR-érték között szignifikáns negatív összefüggés mutatkozott ( $r = -0,566$ ;  $p = 0,008$ ). Hasonló volt az összefüggés a plakkvolumen % és az FFR-érték között ( $r = -0,501$ ;  $p = 0,018$ ). A kóros FFR előrejelzésére a legjobb küszöbértéknek a 44%-os plakkvolumen (szenzitivitás: 66.6%, specifitás: 82.3%) és a 60%-os area stenosis % bizonyult (szenzitivitás: 100%, specifitás: 47%).
- A jelölt részletes áramlásdinamikai számítógépes modellezést végzett. A modellt a koszorúéren intermedier szűkületek jellemzésére alkalmazva azt találta, hogy a számított fiziológiás index ( $FFR_{QCA}$ : 3D QCA és TIMI frame count alapján számított FFR) jó korrelációt ( $r = 0,81$ ,  $p < 0,001$ ) és egyezést (átlagos különbség:  $0,00 \pm 0,06$   $p = 0,54$ ) mutatott az invazív úton mért FFR-értékkel. Az  $FFR_{QCA}$  pontossága a  $FFR \leq 0,80$  által meghatározott iszkémia diagnózisára 88% volt, a pozitív és negatív prediktív értékek 82%-nak, ill. 91%-nak adódtak.

Az  $FFR_{QCA}$  intraobserver variabilitása  $0,00 \pm 0,03$ -nak, az interobserver variabilitása  $0,01 \pm 0,03$ -nak bizonyult.

- A jelölt az FFR-számítás egyszerűsített, kevésbé intenzív eljárással megvalósított módszerét dolgozta ki (FFRsim: egyszerűsített módon számított FFR [FFR calculated by a simple method]) és megállapította, hogy az FFRsim és a mért FFR között a korreláció szoros ( $r = 0,86$ ,  $p < 0,0001$ ), a számított és mért értékek között az egyezés jó (Bland-Altman elemzés szerint). Az FFRsim-számítás reprodukálhatósága jónak bizonyult, az intraobserver variabilitás  $0,00 \pm 0,04$ , az interobserver variabilitás  $0,01 \pm 0,04$  volt. Az FFRsim meghatározásával kiválaszthatók voltak a biztosan intervenciót igénylők és a csak konzervatív módon kezelendő betegek, csökkentve ezzel az invazív vizsgálatok számának szükségességét.
- A jelölt vizsgálta a hidrosztatikai nyomás hatását az egyes koszorúér-segmentumokban és megállapította, hogy a hidrosztatikai nyomás csökkenti az FFR értékét a bal elülső leszálló (LAD) artériában, kifejezetten növeli a körbefutó (CX) ág disztális segmentumában és a jobb koszorúér (RCA) disztális végágaiban (PL: posterolateralis, PD: posterior descendens). A magasságkülönbséggel történt korrekció a vizsgált kohorsz néhány betegében oly módon eltért az FFR hagyományos mérési eredményétől, hogy az kérdésessé tette a hagyományos küszöbérték alkalmazhatóságát.
- A jelölt vizsgálta a nyomás- és 3D-alapú koszorúér áramlási tartalék (CFR: coronary flow reserve - koszorúér áramlási rezerv) és a rezisztív rezerv ráta (RRR: resistive reserve ratio [mikrovaszkuláris rezisztencia rezerv ráta]) hidrosztatikus nyomáskorrekcióval történő meghatározását, összehasonlítva az adatokat az intrakoronáriás Doppler-mérésekkel. Megállapította, hogy a disztális nyomás hidrosztatikus nyomáskorrekciója nélkülözhetetlen a nyomásból származtatott CFR meghatározásakor, mert még a kismértékű hidrosztatikus nyomáskülönbségnek is jelentős befolyása van a mért nyomásgradiensre. A hidrosztatikus nyomás korrekcióját követően szoros korrelációt találtak az egyéni CFRp-3D és a CFRDoppler értékek között, míg a hidrosztatikus nyomás kijavítása nélkül csak gyenge korrelációt igazoltak.
- Az FFR-mérésekből nyert nyomásparaméterek és a koronarográfiás felvételek 3D rekonstrukciójából származó anatómiai értékek felhasználásával kalkulált

áramlási eredmények alapján egy új indexet, az áramlási szeparációs indexet (FSi: flow separation index) írt le.

A bírálatra megküldött műt összefoglalóan értékelve megállapítható, hogy a jelölt közel egy évtizedre terjedő klinikai kutatásai során az FFR-méréssel kapcsolatban olyan körülményekre mutatott rá, amelyek figyelembevétele pontosabbá, megbízhatóbbá teszi a koszorúér-szűkület funkcionális, nyomás és áramlási következményeinek megítélését. Nem vitatható, hogy a szerző által leírt új, fiziológiai megközelítés nagyban hozzájárul a koszorúér-betegség komplex megítéléséhez.

Az értekezés szövege olvasmányos, az ábrák jól szerkesztettek, segítik az olvasót az eredmények megértésében. Összességében véve megállapítható, hogy az értekezés kellő gondossággal és szakértelemmel készült. A jelölt eredményei hitelesek, azokat rangos nemzetközi szaklapokban közölte. Kiemelendő, hogy a jelölt egyik munkájának jelentőségére az adott szaklap szerkesztősége „editorial”-ban hívta fel a figyelmet.

Az értekezés olvasása után néhány kérdés merül fel:

- 1) 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?
- 2) 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?
- 3) Nemzetközi gyakorlatban a plakkvolumen mérése mm<sup>3</sup>-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 x 100%). A plakkvolumen vagy a plakk terheltség mutatott összefüggést az FFR értékével?
- 4) Áramlásdinamikai számítások (*computational fluid dynamics*: CFD) segítségével nyert FFR<sub>QCA</sub> 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?

- 5) Az  $FFR_{QCA}$  és  $FFR_{sim}$  alkalmazható lehet más modalitás pl. koronária CT angiográfia adatok alapján FFR számításra? Rendelkeznek-e ez irányú saját tapasztalattal vagy irodalmi adatokkal?
- 6) Hogyan valósítaná meg az FFR mérések hidrosztatikai nyomáskorrekcióját a napi rutinban? Milyen fejlesztéseket lát ehhez szükségesnek?
- 7) 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?
- 8) 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?
- 9) A jelölt milyen korlátait látja az  $FFR_{sim}$  módszernek például súlyos kalcifikáció, diffúz plakkrendszer vagy tortuózus érgeometria esetében?
- 10) Milyen előnyei és kihívásai lehetnek mesterséges intelligenciára épülő alkalmazásoknak a 3D QCA terén és az  $FFR_{sim}$  vagy az FSi gyors kalkulációjában a klinikai gyakorlatban?

Az értekezésében szereplő fontos, új tudományos eredmények között az alábbiakat tartom kiemelkedőnek:

- ☐ A jelölt az FFR-számítás egyszerűsített, kevésbé invazív és költséghatékonyabb eljárással megvalósított módszerét dolgozta ki, amelynek meghatározásával kiválaszthatók a revaszkularizációt igénylők és a csak konzervatív módon kezelendő betegek, csökkentve ezzel a stent implantációk számának szükségességét.
- ☐ A hidrosztatikai nyomás csökkenti az FFR értékét a bal elülső leszálló (LAD) artériában, kifejezetten növeli a körbefutó (CX) ág disztális szegmentumában és a jobb koszorúér (RCA) disztális végágaiban (PL: posterolateralis, PD:

posterior descendens). A magasságkülönbséggel történt korrekció módosíthatja az FFR hagyományos döntéshozatali küszöbértékét. A hidrosztatikai nyomás számításának klinikai jelentősége elsősorban a szignifikancia határán mozgó koszorúérszűkületek esetén kifejezett.

- Vizsgálatai nyomán egy új indexet, az áramlási szeparációs indexet (FSi: flow separation index) dolgozott ki.

Dr. Kőszegi Zsolt értekezése magas színvonalú, újszerű tudományos eredményeket tartalmaz, amelyeket szisztematikusan dolgozott ki és validált. Az elért eredmények mind tudományos, mind klinikai szempontból jelentősek. Az értekezés egészét mérlegelve azt nyilvános vitára alkalmasnak tartom és sikeres védelem esetén a magam részéről az MTA doktora tudományos fokozat odaítélését egyértelműen támogatom.

Budapest, 2025. április 12.



Dr. Maurovich Horvat Pál  
az MTA doktora  
egyetemi tanár  
klinikaigazgató