

MTA doktori értekezés tézisei

**Új invazív fiziológiai megközelítés a
koszorúérbetegség komplex megítélésére:
“holisztikus koronária fiziológia”**

Dr. Kőszegi Zsolt



**DEBRECENI EGYETEM KLINIKAI KÖZPONT
KARDIOLÓGIAI és SZÍVSEBÉSZETI KLINIKA**

2024.

1. Bevezetés

1.1. A koszorúérbetegség formái és kivizsgálása

A szív- és érrendszeri betegségek az európai halálozások közel feléért felelősek, amelyek között döntő szerepet játszik a koszorúérbetegség. Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) 2019-es guideline-ja alapján a koszorúér artériák megbetegedése a klinikai megjelenés alapján akut (acute coronary syndrome: ACS) és krónikus formával jellemezhető (chronic coronary syndrome: CCS).

A koronáriák megbetegedése progresszív folyamat, a plakkok lassú növekedése CCS-ben, vagy hirtelen megrepedése ACS-ben a koszorúérkeringés elégtelenségét okozza manifeszt szívizom iszkémia formájában. A háttérben álló koronáriabetegség kimutatása és jellemzése fontos diagnosztikus feladat, mivel megfelelő kezelésével a beteg tünetei és prognózisa javítható. Az obstruktív koszorúérbetegség funkcionális jellemzésére az invazív és a non-invazív képalkotó technikák együttes értékelésére lehet szükség.

1.2. Invazív és non-invazív kardiológiai képalkotó technikák integrált értékelése

Egy 1998-as közleményemben az individuális koszorúértípus difiniálását követően a lézióhoz tartozó régiók (LTR) lokalizációs módszerének tesztelésére egyérmegbetegedésben szenvedő betegnél vizsgáltuk a $^{13}\text{NH}_3$ -PET-tel kimutatható perfúziós defektusok és a koronarográfia által kijelölt LTR egybeesését a poláris térképen (PM). 330 szegmentumot értékelve a módszer szenzitivitása 0,82, specificitása 0,94, negatív és pozitív prediktív értéke 0,94 illetve 0,81 volt.

Az integrált értékelést szolgáló algoritmusunk addigi eredményeit 2001-ben a Ph.D. disszertációmban foglaltam össze, majd 2009-ben habilitációs téziseimben a számítógépes program formájában (Holistic Coronary Care: HCC) is bevezetésre került módszer klinikai eredményeiről számoltam be. A HCC program további változatát jelen disszertációban is jól használhatónak találtam a koronária fiziológiai mérések feldolgozására .

1.3. Invazív fiziológiai mérések a koszorúérben

Ahogy a Cardiológia Hungarica-ban közölt review-ban is leírtuk *“a koszorúér intervenció klinikai bevezetésével egyidőben már 1977-ben felmerült az igény a koszorúérszűkület jelentőségének intrakoronáriás nyomásméréssel történő meghatározására. Maga Andreas Grüntzig is felismerte, hogy a koronariaintervenció indikálásához és eredményének leméréséhez hasznos lehet az intrakoronáriás nyomásmérés. Az akkori technikai lehetőségek a koszorúéren belül a szűkülettől disztális nyugalmi nyomás mérését csak a ballonkatéter lumenén keresztül tették lehetővé. Grüntzig már azzal is szembesült, hogy a nyugalmi nyomás mérése gyakran nem hordoz elég információt a szűkület jelentőségének megítélésére.*

Az 1990-es években Nico Pijls és Bernard De Bruyne kidolgozták a frakcionális áramlási tartalék (frakcional flow reserve: FFR) koncepcióját, amely a szűkület hatására kialakuló hiperémia alatti nyomásesés mérésén alapul. A méréshez szükséges technikai feltételek megvalósítását követően a módszer a kétezres években nagy sikerrel terjedt a világon, és a DEFER és a FAME vizsgálatokat követően 2010-ben az Európai Kardiológus Társaság (ESC) revaszkularizációra vonatkozó ajánlásába is bekerült az eljárás.”

Nyilvánvalóvá vált, hogy a koszorúérszűkületek funkcionális jelentőségének feltárása elengedhetetlen mind a tüneti, mind a prognosztikai következmények megítélésére, és

alapvető a koszorúér revaszkularizáció szükségességéről szóló klinikai döntéshozatalban. A koszorúér-angiográfiával történő anatómiai ábrázolás alapján ugyanis nem ítéltető meg pontosan a szűkületek keringésre gyakorolt hatása, különösen a köztes mértékű sztenózisok esetében. A nyomásból származó frakcionális áramlási tartalék (FFR) viszont egy pontos index, amely feltárja az egyes elváltozások ischaemiás potenciálját. A klinikai vizsgálatok bizonyították, hogy az FFR által vezérelt koszorúér-beavatkozások a felesleges revaszkularizációk kiküszöbölése által csökkentették a kedvezőtlen klinikai események számát is.

Az FFR koncepciója arra alapult, hogy a szűkületet követő nyomásesés arányos a szívizom számára bekövetkező perfúziós nyomás esésével, így ez az érték megmutatja, hogy maximális vazodilatáció (hiperémia) alatt hányad részére csökken a véráramlás (ahhoz képest, mintha nem lenne szűkület). Ennek alapján az is előre megjósolható, hogy milyen mértékű áramlásfokozódás következik be a szűkület megszüntetésekor.

A FAME 2 vizsgálat eredménye szerint, ha a 0,80 FFR érték alatt nem történt meg a revaszkularizáció, úgy a kedvezőtlen elsődleges végpontok (halálozás, miokardiális infarktus és sürgős revaszkularizáció) két év elteltével több, mint kétszer gyakrabban fordultak elő, mint a stenteléssel kezelt csoportban (19,5 vs 8,1%). A végpontokat a revaszkularizációs események dominálták.

A jelenlegi ajánlások szerint a koronarográfián látott szűkület funkcionális jelentőségének meghatározása 50-90% közötti átmérőcsökkenés esetén indokolt, ha a non-invazív rendelkezésre álló adatok nem igazolják egyértelműen a lézió iszkémiát okozó tulajdonságát. Ilyenkor intrakoronáriás nyomásméréssel következtethetünk a lézió által okozott áramlás-korlátozottságra (FFR, iFR: *instantaneous flow ratio* vagy RFR: *resting full cycle ratio* mérés). Ha a nyomásmérés nem mutat jelentős epikardiális áramlási ellenállást, de a szívizom-iszkémia mégis valószínűnek tűnik, úgy szóba jöhet az invazív koronária áramlási rezerv (CFR: *coronary flow reserve*) meghatározás is, amit az új guideline a korábbiaknál erősebb szinten ajánl megfontolásra (II/a).

Az ajánlás a CFR invazív mérésére a termodilúciós módszert vagy a Doppler vezetődrtöt említi, és javasolja a mikrovaszkuláris rezisztencia index (IMR: *index of microcirculatory resistance*) vagy a rezisztív rezerv ráta (RRR: *resistive reserve ratio*) meghatározását is, elsősorban azokban az esetekben, amikor az FFR mérés nem adott pozitív eredményt (>0,80).

Bár az FFR mérés helyes kivitelezéséről több szakmai konszenzust is megjelentettek, amelyek részletesen tárgyalják a vizsgálat során elfordulható technikai buktatókat, ezekben mégsem került kellő feltárára, hogy a nyugalmi vagy hiperémiás disztális nyomás mérésekor nem csak az áramlási nyomásvesztésből adódó nyomásesést mérjük, hanem a szenzorpozícióhoz tartozó hidrosztatikai nyomást is. Ezzel tudjuk magyarázni, hogy bizonyos esetekben a disztális nyomás a proximális nyomásnál magasabb is lehet (így a mért nyomásarány látszólag nagyobb, mint 1), ha a disztális szenzort több cm-rel a nyomásmérő szenzor szintje alá vezetjük az érben (pl. jelentősebb szűkület nélküli körbefutó ágon). Munkacsoportunk elsőként vette górcső alá, hogy az egyes koszorúér-szegmentumokban milyen mértékű hidrosztatikai nyomás várható, és azt hogyan lehetne korrigálni a fiziológiai relevánsabb értékek számításához.

2. Célkitűzések

2.1. A háromdimenziós (3D) koronária-rekonstrukció eredményeinek összevetése az invazív FFR értékkel

Tekintve, hogy számos megfigyelés szerint a hagyományos koszorúérfestéssel megállapított szűkületek csak laza összefüggést mutatnak az intrakoronáriás nyomásméréssel meghatározott FFR értékkel, azt feltételeztük, hogy a 3D rekonstrukció segítségével javítható a funkcionális következmény előrejelzésének lehetősége. Ezért 2012-es cikkünkben megvizsgáltuk, hogy milyen korreláció van az FFR és a több nézetből készült koszorúérfestésből 3D-ben mért átmérőszűkület és plakkvolumen valamint a koszorúérfestés hagyományos értékelésével kapott értékek vonatkozásában.

2.2. Áramlásdinamikai modellezés az intermedier mértékben beszűkült koszorúerek frakcionális áramlási tartalékának (FFR) a kiszámítására 3D kvantitatív koszorúér-angiográfia és TIMI *frame count* alapján

Célunk egy új megközelítés bemutatása volt a 3-dimenziós (3D) kvantitatív koszorúér angiográfia (3D QCA) és a TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) *frame*-szám alapján az FFR gyors kiszámításához. A kiszámított frakcionális áramlási tartalék (FFR_{QCA}) pontosságát intermedier mértékű koszorúér-szűkületben szenvedő betegeknél vizsgáltuk, referencia standardként *pressure wire* alapú FFR eredmények összevetésével. A folyadékdinamikai számításokat (*computational fluid dynamics*: CFD) a Navier Stokes egyenletrendszer megoldásával a koszorúérben kialakuló nyomásesés kiszámításához ANSYS programmal végeztük 2014-ben.

2.3. Az FFR képalapú számítása egyszerű folyadékáramlási egyenletekkel a 3D koronária-angiográfia rekonstrukciós adataiból

2.3.1. Ebben a 2018-as tanulmányunkban azt a célt tűztük ki, hogy a korábbi speciális szoftvert igénylő eljárásokkal szemben, egy egyszerű, így széles körben alkalmazható modellt dolgozzunk ki, amellyel megbecsülhetjük a vizsgált koszorúér-szűkületen maximális vazodilatáció alatt kialakuló nyomásesést (*FFR calculated by a simple method: FFRsim*).

2.3.2. A kevésbé invazív módszert invazív nyomásmérő dróttal történő intrakoronáriás FFR mérésekkel történő összehasonlítással kívántuk validálni.

2.3.3. A fenti modell alkalmazásával kalkulált FFRsim diagnosztikus pontosságát összehasonlítottuk a korábbi közleményekben szereplő vazodilatáció alkalmazása nélkül, adatbázis alapján extrapolált áramlási sebességből számolt FFR értékekkel.

2.4. A hidrosztatikus nyomás hatásának vizsgálata az intrakoronáriás nyomásmérésből származó fiziológiai eredményekre a különböző koszorúér-szegmensekben

2021-ben végzett vizsgálatunk célja az volt, hogy meghatározzuk, hogy milyen mértékű hidrosztatikai nyomással számolhatunk az egyes koszorúér-szegmensekben, és az milyen hatással lehet a mért hiperémiás (FFR) és non-hiperémiás (Pd/Pa) intrakoronáriás fiziológiai paraméterekre.

Azt is kitűztük célul, hogy a hidrosztatikai nyomáskülönbség meghatározásához az egyéni keringéstípusokra adaptáljuk az egyes korszorúér-szegmentumok magasságkülönbségét a bal és a jobb korszorúér eredéséhez képest.

2.5. Nyomás- és 3D-alapú korszorúér áramlási tartalék (CFR_{p-3D}) meghatározása hidrosztatikus nyomáskorrekcióval és az eredmények összehasonlítása intrakoronáriás Doppler mérésekkel

Abból kiindulva, hogy az FFR vizsgálat mellett a korszorúér áramlási tartalék (CFR) kombinált értékelésével azonosítani lehet az epikardiális erek csökkent konduktanciájából és/vagy a mikrovaszkulátúra fokozott rezisztenciájából eredő ischaemiát, komplex fiziológiai értékelést tűztünk ki célul. Az FFR mérés kapcsán 3D korszorúér angiográfias paraméterek és intrakoronáris nyomásadatok alapján számított CFR és a rezisztív rezerv ráta (RRR: *resistive reserve ratio*) meghatározásának a módszerét 2022-ben publikáltuk. A számításainkhoz nem volt szükség termodilúciós mérésre, kizárólag a rutin FFR mérés adatait és a korszorúérfestés 3D rekonstrukcióból nyerhető anatómiai paramétereket használtuk. A kidolgozott új módszert a *gold standard*nak tartott Doppler mérésekkel hasonlítottuk össze.

2.6. Holisztikus korszorúér-fiziológiai megjelenítés és az áramlási szeparációs index számítása (FSi) érspecifikus áramlástartományban

2.6.1. A korszorúérléziók funkcionális következményének komprehenzív fiziológiai ábrázolása

2021-ben közölt tanulmányunkban a célunk a korszorúérléziók funkcionális következményének olyan komprehenzív fiziológiai ábrázolása volt, amely az invazív 3D angiográfias rekonstrukció és intrakoronáriás nyomásmérés alapján az egyedi érspecifikus (nyugalmi-vazodilatációs) áramlástartományban mutatja be az áramlás-nyomás relációt. A *”holistic physiology display”*-t a szűkület és a disztális vazoreaktivitás együttes hatása alapján kialakuló nyugalmi- és vazodilatációs nyomásarány (Pd/Pa, FFR) valamint az individuális korszorúér áramlási rezerv (CFR) szemléltetésére terveztük.

2.6.2. Az áramlás-szétválási index (*Flow Separation index*: FSi) számítása

Célul tűztük ki az áramlás-nyomás görbékből az egyes léziókhöz tartozó áramlás-szétválási indexek meghatározását. Ez az érték jelezheti az alacsony és oszcilláló nyírófeszültséggel kapcsolatos patológiás turbulens áramlás mértékét, így összefüggésbe hozható az ateroszklerotikus progresszió folyamatával. További célunk volt az FSi-nek, mint új potenciális prognosztikai indexnek, a már jól ismert a prognosztikai jelentőségű FFR-rel és CFR-rel való összefüggéseinek a feltárása.

3. Módszerek

3.1. Vizsgálati elrendezések, vizsgált betegpopulációk

3.1.1. A ”3D koronária-rekonstrukció eredmények összefüggése az invazív FFR értékkel” vizsgálatban (2014)

22 stabil anginás beteget vettünk be vizsgálatunkba (7 nő, 15 férfi, életkor $61 \pm 9,73$ év). Hypertonia 13%-ban, diabetes mellitus 56%-ban és hypercholesterinemia 69%-ban volt jelen az anamnézisben. Három betegnek volt korábban miokardiális infarktusa, de ezeknél echocardiográfiával és/vagy terheléses szcintigráfiával kizártuk, hogy a jelenleg vizsgált lézió az infarktust okozó éren lett volna. Sikeres 3D-rekonstrukciót 23 coronaria ágon végeztünk (14 LAD, 4 CX és 5 RCA). Az FFR-t ugyanezen ereken a koronarográfiával együlésben mértük.

3.1.2. A CFD áramlásdinamikai modellezés (FFR_{QCA}) kapcsán vizsgált betegek

Azok a betegek voltak alkalmasak a bevalásztásra, akik koszorúér-angiográfián és FFR-értékelésen estek át, és hiperémia alatti kontrasztbefecskendezést is rögzítettek náluk.

Három kórház (Jósa András Oktatókórház, Nyíregyháza, Magyarország; Guangdong Általános Kórház, Kanton, Kína; és a TEDA Nemzetközi Szív- és Érendszeri Kórház, Tianjin, Kína) retrospektív adatokat szolgáltatott a poszt-hoc elemzéshez. A teljes adatelemzés után egy, a mindennapi gyakorlatban igen nagy tapasztalatot szerzett FFR mérést végző kórház (OLV Kórház, Aalst, Belgium), prospektív méréssorozatot hajtott végre. A vizsgálatot a részt vevő kórházak helyi etikai bizottságai hagyták jóvá, és a betegek minden esetben írásbeli beleegyező nyilatkozatot adtak.

Az elemzésbe összesen 68 beteg 77 koszorúér vizsgálata került be 2011. október 1. és 2013. június 15. közötti FFR-vizsgálatokból.

3.1.3. Az FFR egyszerű folyadékáramlási egyenletekkel történő számítása (FFR_{sim}) során vizsgált betegek

64 beteg adatait elemeztük retrospektív módon 4 magyarországi centrummal együttműködésben az általunk elindított FARAO-vizsgálat adatbázisának felhasználásával. A bevont betegek szívkatéteres vizsgálatának javallata stabil angina pectoris volt, s az elvégzett koronarográfia során határeték-mértékű (40-70%) szűkületet igazoltak egy vagy több 2 mm-nél nagyobb átmérőjű epikardiális koszorúéren. Bypass graftok, krónikus teljes elzáródások (CTO), bifurkációs léziók, eredési szájadékokat érintő szűkületek, valamint főtörzsbetegség esetén a betegeket kizártuk az elemzésből. (1. táblázat)

Klinikai jellemzők	Teljes betegpopuláció
Férfi nem	42 (65,6 %)
Életkor	62 ± 9,8
Hipertónia	51 (79,7 %)
Hiperlipidémia	57 (89,1 %)
Diabetes mellitus	17 (26,6 %)
Krónikus vesebetegség (GFR< 30ml/min.)	3 (4,7 %)
Dohányzás	18 (28,1 %)
MI az anamnézisben	33 (51,6 %)
PCI az anamnézisben	31 (48,4 %)
CABG az anamnézisben	4 (6,2 %)
CABG : koronária artéria baypass graft ; GFR: glomeruláris filtrációs ráta ; MI: miokardiális infarktus ; PCI: perkután koronária intervenció	

1.táblázat: A vizsgálatba bevont betegek klinikai jellemzői

A vizsgálat további szakaszához, ahol a hiperémiás TIMI frame count jelentőségét vizsgáltuk, a fenti 64 betegből 50 esetben állt rendelkezésre minden olyan képi dokumentáció, amely alapján lehetséges volt a nyugalmi frame count-ból és a feltételezett fix áramlási sebességből kalkulált eredmények összevetése.

3.1.4. "A hidrosztatikus nyomás hatása az intrakoronáriás nyomásmérésből származó fiziológiai eredményekre" című tanulmány

A vizsgálat egyközpontú, retrospektív elrendezésű volt. A Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház, Jósa András Megyei Kórház, Kardiológiai Osztályának hemodinamikai laboratóriumában 2016. december és 2019. május között közepes súlyosságú koszorúér-szűkület (50-70%-os átmérő csökkenés) értékelése céljából intrakoronáriás nyomásmérésen átesett betegek felvételeit elemeztünk 2 és 3 dimenziós módszerekkel.

37 beteg 41 léziója került beválasztásra a vizsgálatba. A léziók eloszlása a következők szerint alakult: 3 proximális, 18 mediális és 6 disztális LAD, 1 proximális és 5 disztális CX, 2 középső és 6 disztális RCA. A 41 koszorúér elemzésékor 3D rekonstrukcióból megmértük a katétervég és a nyomásmérő szenzor közötti magasságkülönbséget. A 2D angiográfias felvételen a katétervég és a módosított Syntax nomenclatura szerinti tíz koszorúér-szegmentum közötti magasságkülönbséget laterális nézetből határoztuk meg. Tekintettel arra, hogy a katétervég és a kérdéses szegmentum disztális pontja közötti magasságkülönbség meghatározáshoz bizonyos laterális felvételek nem voltak alkalmasak, összesen 305 szegmentum magasságkülönbségét tudtuk meghatározni a 2D módszerrel. Ezen 305 szegmentum esetében megvizsgáltuk a 3D modellből és a laterális projekcióból készült 2D angiográfias felvételtől történő magasságszámítás közötti korrelációt.

Végül elemeztük a magasságkülönbségből számított hidrosztatikai nyomás hatását a mért nyugalmi Pd/Pa, illetve FFR nyomásarányokra.

3.1.5. A nyomás - és 3D-alapú CFR Dopplerrel történő összehasonlítása során vizsgált beteganyag

A vizsgálatba 2018. okt. 1 és 2020. dec. 31 között 20 beteg került bevonásra. 3 beteg Debrecenben és 17 Nyíregyházán lett vizsgálva. 20 betegnél végeztünk klinikai indikáció alapján invazív FFR mérést, amelyet a beteg előzetes beleegyezése alapján szimultán invazív Doppler CFR méréssel egészítettünk ki kombinált szenzorral ellátott vezetődrót (Combewire) alkalmazásával.

A nyomásadatokból és a 3D rekonstrukciós geometriai eredményekből számított CFR értékek összehasonlítására 16 beteg 19 nyomás- és Doppler mérése volt alkalmas (3 esetben a stentelés utáni méréseket is elemeztük). Az invazív áramlásmérésből származó Doppler eredményeket összevetettük az új módszerünkkel számított értékekkel.

3.1.6. A "Holisztikus koszorúér-fiziológiai megjelenítés és az áramlási szeparációs index számítása..." című vizsgálat

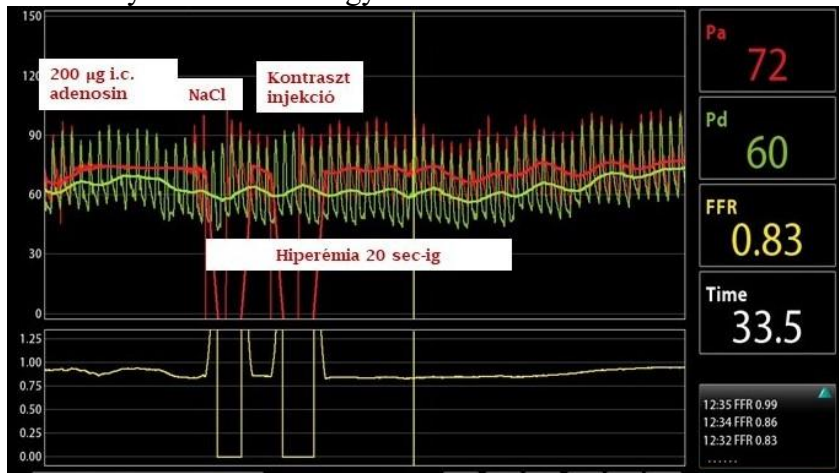
A holisztikus koronária fiziológiai elemzés az előző tanulmány mérési eredményei alapján készült. Az intrakoronáriás nyomásértékekből és a vizsgált koszorúér 3D rekonstrukciójából kalkulált áramlási szeparációs index (FSi) összefüggését vizsgáltuk az FFR és CFR értékek viszonylatában.

3.2. Koronária angiográfia és az FFR mérés

A beleegyező nyilatkozat aláírása után az invazív vizsgálatot helyi érzéstelenítésben végeztük el a radialis vagy a femoralis arteria felől. Az érbe helyezett 6 French átmérőjű hüvelyen (sheath) keresztül diagnosztikus katéter(ek)e)t vezettünk a jobb illetve bal coronaria ostiumába. Általában 5ml alacsony- vagy izozmolaris kontrasztanyagot (iopamidol [Scanlux] vagy iodixanol [Visipaque]) adtunk be 3 ml/sec sebességgel az ACIST™ injekciós rendszer (BBraun) segítségével. Ezalatt a röntgenfelvételeket az AXIOM-Artis, (Siemens, Malvern, Pennsylvania) készülékekkel 15 vagy 30 frame/sec sebességgel rögzítettük. (A nemzetközi tanulmányunkban Innova, GE Healthcare, Chalfont, Buckinghamshire, Egyesült Királyság; AlluraXper, Philips Healthcare, Best, Hollandia; INTEGRIS, Allura, Philips röntgen készülékek is szerepeltek). A bal koszorúeret legalább 3, a jobbat legalább 2 szokásos felvételi projekciókból vettük fel. A hidrosztatikai nyomáskülönbség meghatározásához a laterális irányú (90°) felvételeket használtuk.

Ha a látott szívkoszorúér-szűkület a vizuális értékelés során intermedier mértékű diaméter sztenózisnak felt meg, akkor FFR mérést végeztünk (Radi Analyzer / St. Jude Medical - Certus™/ PressureWireX™). A sheath-be vagy a vezetőkatéterbe 5000 U heparin beadását követően a koronária spasmus kivédése érdekében 100-200 µg intrakoronáriás (ic.) gliceril-trinitrátot adtunk (GTN), majd a vezetőkatéteren át a folyadékkal telt rendszeren elvezett aortanyomást ekvalizáltuk a katéter végénél a *pressure wire*-rel piezoelektromos elven detektált nyomással. Ezt követően a nyomásmérő drótot átvezettük a vizsgálni kívánt szűkületen, és rögzítettük a nyugalmi nyomásgörbét, amiből a disztális/ proximális (aorta) középnyomások aránya (Pd/Pa) került meghatározásra. 150-200 µg adenzint adtunk intrakoronáriásan (vagy megvártuk a 140mg/ttkg/perc intravénás adenzin *steady state* állapotát), majd a nyomásmérő szenzor maximális hiperémia során elfoglalt

pozíciójának dokumentálására angiográfiát végeztünk. Ezeket a képkockákat felhasználtuk a későbbiekben a hiperémiás véráramlás sebesség kiszámításához is. A méréseket minden esetben a szűkület alatt legalább 2 cm-re pozícionált szenzorállás mellett végeztük el. Az FFR a maximális vazodilatáció alatti Pd/Pa arányként került meghatározásra (**4. ábra**). Az FFR mérés végén annak kizárására, hogy a digitális nyomásjel nem szenvedett eltolódást (*drift*), a nyomásmérő drót szenzorát visszahúztuk a vezetőkatéter végéhez, és itt ellenőriztük az aortanyomásával való egybeesét.



4. ábra

Az intrakoronariás (ic.) adenosin, majd fiziológias NaCl öblítés és kontrasztinjekció adása során rögzített nyomásgörbék.

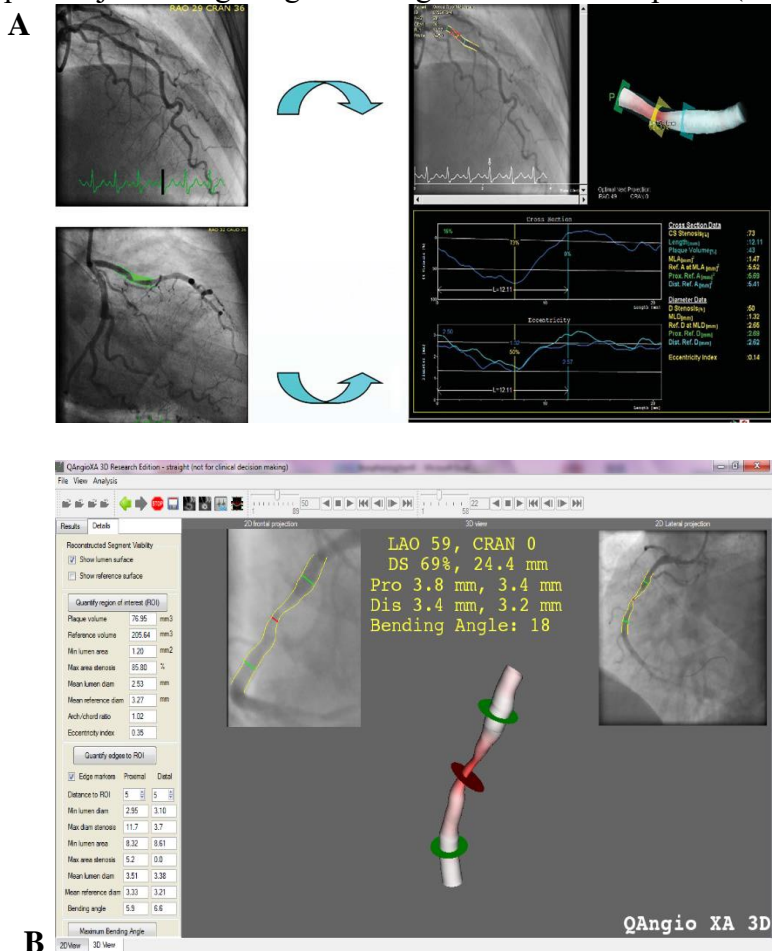
Két perccel az ic. nitrát adása után rögzítettük a nyugalmi nyomásgörbét. Ezután 150-200 µg ic-adenozint adtunk be, amelyet a kontraszt injekcióval egészítettünk ki, abból a célból, hogy angiográfiásan a hiperémia alatt is dokumentáljuk a nyomásérzékelő szenzor pontos helyzetét a mérés során. A felvételek alapján a koszorúér hiperémiás áramlási sebességének a kiszámításához meghatároztuk, hogy hány képkocka (frame count) lejátszása alatt jut el a kontrasztanyag a koszorúér szájadékától az intrakoronariás nyomásmérő szenzorig. A vizsgálat során a disztális és proximális nyomásgörbék alapján a szív ciklus alatti átlagnyomások arányából a szoftver szimultán mutatta a hiperémia alatt mért FFR-t.

Ha az FFR-érték $\leq 0,80$ -nak adódott, a koszorúér-szűkületet hemodinamikailag szignifikánsnak tekintettük, és a szakmai irányelveknek megfelelően perkután koronária-intervenciót hajtottunk végre.

3.3. Háromdimenziós (3D) rekonstrukció

A 3D rekonstrukciókat dedikált szoftverekkel végeztük. A plakkvolumen és az FFR összehasonlítása során a Jósa András Oktatókórház III. Belgyógyászati Osztályának Invazív Kardiológiai Laboratóriumában még a SIEMENS AXIOM ARTIS készülékhez kapcsolt munkaállomás IC3D szoftvercsomagját használtuk a 3D-rekonstrukció elvégzésére (**5/A. ábra**). Az így kapott térben forgatható látványos színes képek azonban a további feldolgozásra nem voltak igazán alkalmasak a kutatásaink szempontjából, mert a kapott eredmények nem voltak könnyen exportálhatóak a beépített "zárt" szoftverből. 2012-ben a

Debreceni Kardiológiai Klinika beszerezte a Medis cég “vendorfüggetlen” rekonstrukciós programját (QAngio XA 3D research edition 1.0, Medis Special BV, Leiden, Hollandia), amely egy külön számítógépen futott, és alkalmas volt bárhonnan származó koronarográfiák DICOM felvételeinek a rekonstrukciójára és elemzésére. A feldolgozásból mérhető paraméterek és maguk a 3D formátumú (.vtk) rekonstrukciók könnyen exportálhatóak voltak további feldolgozásra. Így egyes kutatásaink során a 3D rekonstrukciókat a folyadékáramlást modellező (CFD: *computational fluid dynamics*) ANSYS programba is tudtuk exportálni. A Medis cég programozójával Sengxian Tu-val kialakított szoros kapcsolatunk kapcsán az általunk használt verzióba implementálta a 3D ív-húr arányt kvantitáló modult is. Ezt a modult a stent-ér interakció vizsgálatán kívül a hidrosztatikai nyomás meghatározásához is használtuk az intrakoronáriás nyomásmérő szenzor és a katétervég pozíciójának magasságkülönbségének a mérése kapcsán (5/B. ábra).



5. ábra 3D rekonstrukció a Siemens készülék (A) és a MEDIS szoftverével (B)
A: a Siemens Axiom Artis készülékbe integrált IC3D programmal végzett 3D rekonstrukció egy LAD szűkületről két projekció alapján, és a 3D adatok kvantitációja: a keresztmetszeti terület százalékos szűkülete (AS), a plakk-térfogat (PV) és a minimal lumen area (MLA)
B: a QAngio XA 3D Research Edition 1.0 (Medis) program rekonstrukciója által kiszámított exportálható 3D paraméterek (pl. a szűkület hossza mm-ben, a diameter szűkület %-a, a proximális és disztális referenciaszakaszok átmérői mm-ben)

Törekednünk kellett a koszorúérfestés során a szűkületet legjobban jellemző képfelvételek készítésére, hiszen csak a legrepresentatívabb képkockákból sikerülhet a szűkületeket még jobban jellemző 3D-képek készítése. A Siemens IC3D-rendszerben legalább 25%-os projekciós szögeltéréssel, két vagy három EKG-kapuzott végdiasztolés képet használtunk fel a koronárialézió 3D rekonstrukciójára, míg a MEDIS program csak két reprezentatív projekciót vett alapul. Fontos, hogy ezek a képkockák a szív ciklus ugyanazon fázisából származzanak, amikor a koronáriák mozgása minimális, ugyanakkor jól kitöltöttek kontrasztanyaggal. Mi ebből a szempontból általában végdiasztolés képkockákat választottuk az EKG-trace R hulláma alapján.

A 3D rekonstrukció készítéséhez ajánlott elkerülni a vizsgálóasztal mozgatását, és azonos nagyítást (látómezőt) alkalmazni a megfelelő szögtávolságban felvett projekciókra.

A 3D mérések abszolút mértékegységekben való meghatározásához kalibrálásra van szükség. Ezt a program automatikusan is el tudja végezni a DICOM headerben tárolt röntgenfelvételi adatok (sugárforrás-képerősítő távolság, nagyítás és asztal magasság) alapján (automatikus kalibrálás) vagy az ismert átmérőjű katéter megrajzolásából nyerhető pixelszám szerint (katéter-kalibráció).

Az egér használatával jelöltük ki a rekonstruálandó érszakasz határait: proximálisan az ér eredésénél, disztálisan a nyomásmérő szenzor pozíciójában. A legnagyobb szűkület helyén egy további pontot adunk meg. Ezek alapján a program az ér középvonalára merőleges denzitásprofilok alapján végzett kontúrdetekcióval automatikusan szegmentálta a kijelölt érszakaszt.

Az adott érszakasz identikus pontjainak megfelelőségét a különböző képfelvételi síkokban megjelölt és a térben őket összekötő számított epipoláris vonalak segítségével értékelhetjük. A Medis program ezek alapján arra is képes, hogy korrigálja a középponteltolódást, ha az izocenter eltérő a két felvétel esetében (*offset correction*).

A kétirányú felvételekből kiválasztott képkockákon elvégzett szegmentációt követően a szoftver elvégzi a 3D-rekonstrukciót. A vizsgált érszakaszt az adott koszorúér eredésétől kezdve a nyomásmérő szenzor szintjéig rekonstruáltuk.

A hemodinamikai számításához az így kapott adatokat használtuk (**5/B ábra** bal oldala).

3.4. A kontrasztáramlási sebesség mérése 3D rekonstrukció és TIMI frame count meghatározása alapján

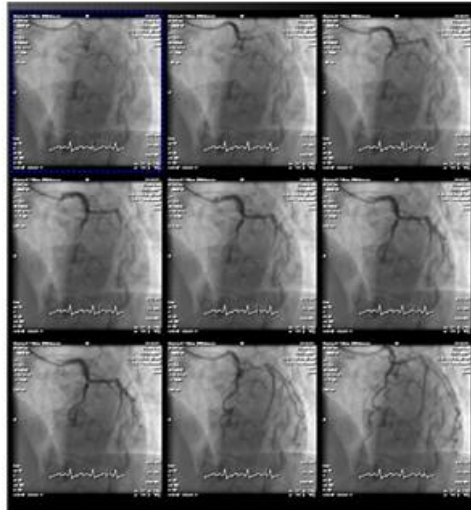
A térfogatáramlás (Q) kiszámításához az átlagos áramlási sebességet vettük alapul. A kontrasztanyaggal kevert vér áramlási sebességét azonosnak tekintettük a szűkülettől proximálisan és disztálisan. A sebességet a kontrasztanyag által megtett út, és annak megtételéig szükséges idő alapján határoztuk meg. A sebesség számításához szükséges „út” (s) definiálásához a nyomásszenzor helyzetét használtuk disztális referencia végpontként míg a proximális referencia pont az ér eredési szintje volt. Az érszakasz pontos hosszát 3D rekonstrukció segítségével határoztuk meg. Az adott út megtételéhez szükséges időt (t) a képfelvételi sebesség (15 v. 30 képkocka / sec) és a TIMI képkockák száma alapján számítottuk ki (**6. ábra**)

$$t = \text{TIMI képszám} * 1/15 \text{ v. } 30 \text{ (sec)}$$

Az **egy szívciklus** által megadott referenciapontok megtételéhez szükséges idő:

- Képfelvételi sebesség: 15 frame/s
- 9 frame
- $t = 9 \times 1/15 \text{ s}$

- $t = 0,6 \text{ s}$



6. ábra A TIMI képszám alapján kalkulált áramlási idő

Az *átlagos áramlási sebesség (v) a kontrasztanyag által 3D rekonstrukcióból meghatározott távolság és az ennek megtételéhez szükséges idő hányadosaként volt definiálva.*

A kontrasztanyagot (általában 5ml-t) az AcistTM kontrasztpumpa segítségével 3 ml / sec sebességgel adtuk be. A kontrasztanyaggal kevert vér, azaz a véráramlás átlagos sebességét (v) a

$$v = s / t$$

képlettel határoztuk meg.

3.5. Áramlásdinamikai számítások (*computational fluid dynamics: CFD*) az ANSYS programmal

Az FFR CFD-vel történő kiszámításához az invazív angiográfia 3D-ben rekonstruált anatómiai modelljére és a hemodinamikai peremfeltételek (*boundary conditions*) megadására volt szükség. Az utóbbihoz a TIMI képkockaszámból számított hiperémiás áramlási sebesség szolgáltatta a kiindulást. Amikor bifurkációkat rekonstruáltunk, a referenciát, vagyis a számítógép által extrapolált normál lument a főágon az elágazódás előtt határoztuk meg a két disztális végág áramláseloszlásának a generálásához. Ehhez a főág egyharmadánál nagyobb átmérőjű és jelentős átfedés nélküli nagyobb oldalágakat is a rekonstruáltuk a 3D feldolgozás során.

A CFD számítások a leideni egyetem központi laboratóriumában (ClinFact, Leiden, Hollandia) végezték a multicentrikus vizsgálatban. A rekonstruált geometriákat ICEM (14.0 verzió, ANSYS Inc., Canonsburg, Pennsylvania) segítségével diskretizálták tetraéderes cellákkal (hálózás). A Navier-Stokes egyenleteket minden cellában leírták, és a nemlineáris parciális differenciálegyenleteket egyszerre oldották meg a FLUENT program segítségével (14.0-s verzió, ANSYS Inc.). A vért összenyomhatatlan newtoni folyadékként

modellezték. A vér sűrűségét és viszkozitását az egyes betegek hematokrit értékének felhasználásával nyerték.

Az átlagos hiperémiás térfogatáramot úgy kapták meg, hogy a rekonstruált koszorúérfa lumentérfogatát elosztották a TIMI frame countból mért kontrasztvér tranzit idejével.

A szív ciklus során az átlagos hiperémiás térfogatáramot és az átlagos nyomást a vezető katéter végén a rekonstruált ér bemeneteként, míg a kiáramlási állapotot a szenzorpozícióig rekonstruált ér disztális végére alkalmazták. Véges térfogatú megközelítéssel (*finitive element analysis*: FEA) az elemek mérete 0,02 mm és 0,2 mm között változott, automatikusan alkalmazkodva a lokális anatómia összetettségéhez. A szimuláció után az FFR_{QCA} -t úgy került meghatározásra, mint a kimeneten lévő átlagos nyomás, osztva a bemeneten lévő átlagos nyomással.

Amikor az elágazást is beleszámították, ebben a megközelítésben meg kellett határozni az főág áramlási eloszlását az elágazódó két leányágba. A referenciaátmérőt és a bifurkációs szögeket használták az áramlási eloszlás meghatározására a bifurkációnál: a modell szerint több vér áramlott abba a végágba, amelyiknek nagyobb volt a referenciaátmérője és nagyobb elágazódási szöget mutatott a proximális főággal bezárva.

A retrospektív adatokhoz a számított FFR_{QCA} -t összehasonlítottuk a központi laboratóriumba a beküldött nyomásgörbékéből mért FFR -rel. A prospektív adatokhoz ugyanezt az összehasonlítást az aalsti kórház egyik olyan kardiológusa végezte, aki nem volt érdekelt a vizsgálatban.

3.6. A nyomásgradiens egyszerűsített számítása klasszikus áramlásdinamikai egyenletekből

Az egyszerűsített modellünkben a vizsgált érszakasz átlagos keresztmetszeti területét (A) és a fent leírt módon a *frame count*-ból meghatározott átlagos áramlási sebességet (v) használtuk az áramlási egyenletek megoldásához szükséges átlagos proximális és disztális volumetrikus áramlás (térfogatáram: Q_p , Q_d) kiszámításához. Figyelembe vettük azt is, hogy bár a modellünkben a „linearis” áramlási sebesség (cm/s) az adott koszorúér proximális és disztális szakaszain egyformák voltak, a volumetrikus áramlás nagysága (ml/s) az érátmérvével párhuzamosan disztál felé csökkent. A volumetrikus áramlásokat a proximális és a disztális szegmensek átlagos keresztmetszeti területei alapján a 3D rekonstrukció eredményeiből az alábbi egyenletek felhasználásával kaptuk meg:

$$Q_p = v * A_p$$

$$Q_d = v * A_d$$

Ez a koncepció tekintettel van az elágazások miatt a főágban létrejövő volumetrikus áramlás csökkenésére is, hiszen az oldalágak leadása után a főág disztális térfogatárama (Q_d) a disztális érszakasz átlagos területének csökkenésével (A_d) arányosan csökken.

A laminaris áramlás során a volumetrikus áramlással egyenesen arányos nyomásesést a Hagen-Poiseuille törvény, míg az áramlássztérválással járó “turbulens” áramlás kapcsán a térfogatárammal négyzetesen arányosan jelentkező nyomásesést a Borda-Carnot képlet írja le.

Ezek kombinációjával végzett számításokat először kísérleti állatmodellekben majd humán vizsgálatokban is összevetették a közvetlen nyomásmérésekkel. Az általunk kifejlesztett modellben a 3D rekonstrukciós morfológiai paraméterek bevonásával az áramlási

egyenleteket a **7. és a 9. ábrán** feltüntetett képletek alapján alkalmaztuk (a morfológiai definíciókat a **8. ábrán** mutatjuk be):

- $\Delta p = f \cdot Q + s \cdot Q^2$
- $\Delta p_{\text{lamináris}} = [(8 \cdot \pi \cdot \eta \cdot L) / A^2] \cdot Q$
- $\Delta p_{\text{turbulens}} = k \cdot \rho / 0,266 \cdot (1 / \text{MLA} - 1 / A_{\text{disztális}})^2 \cdot Q^2$

$$k = 1,21 \cdot 0,08 \cdot [L_{\text{lézió}} / (2 \cdot D_{\text{lézióreferencia}})]$$

ρ – a vér sűrűsége (1055 g/l)

η - a vér viszkozitása (3,5 cPoise)

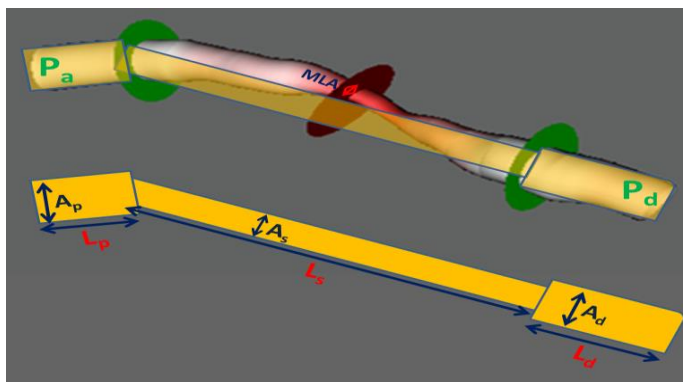
L – a lézió hossza (mm)

7. ábra Az alkalmazott általános folyadék-áramlási egyenletek.

Az anatómiai adatok (*A*: az érátmetszett területe, area) *D*:diameter, érátmérő, *L*: length, ér hossz), *MLA*: minimal lumen area, minimális érátmetszet terület) a 3D rekonstrukcióból származnak. A volumetrikus áramlás(*Q*) számításhoz az átlagos áramlási sebességet használtuk. Δp : nyomás grádiens; *Q*: volumetrikus áramlás, térfogatáram

3.6.1. A morfológiai modell

Az egyszerűsített számításaink során az alábbi érspecifikus morfológiai modellt vettük alapul (**8. ábra**):



8. ábra

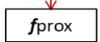
A vizsgált szűkület tartalmazó érszakasz 3D rekonstrukciója és az annak felhasználásával készült morfológiai modell

A_p: az érszakasz eredésétől a szűkület kezdetéig terjedő átlagos lumen területe, *A_s*: a szűkület átlagos lumen területe; *A_d*: a szűkületet követően mért lumen terület; *L_p*: az érszakasz eredésétől a szűkület kezdetéig mért távolság; *L_s*: a vizsgált szűkület hossza; *L_d*: a szűkület végétől a nyomásmérő szenzorig mért távolság; *MLA* (Minimal Lumen Area): a szűkületben mért minimális lumen átmetszett-felszín


$$\mathbf{f} = \mathbf{f}_{\text{prox}} + \mathbf{f}_{\text{sten}} + \mathbf{f}_{\text{dist}}$$

$$\Delta p = \Delta p_{\text{friction (proximal)}} + \Delta p_{\text{friction (stenosis)}} + \Delta p_{\text{flow separation}} + \Delta p_{\text{friction (distal)}}$$


$$\Delta p = [8\pi\eta \times L_p / A_p \times Q] + [8\pi\eta \times L_s / A_s \times Q] + [(k_p/2) \times (1/AML A^2 - 1/Ad^2) \times Q^2] + [8\pi\eta \times L_d / Ad^2 \times (Ad/A_p) \times Q]$$




f_{prox}



f_{sten}



s



f_{dist}

9. ábra

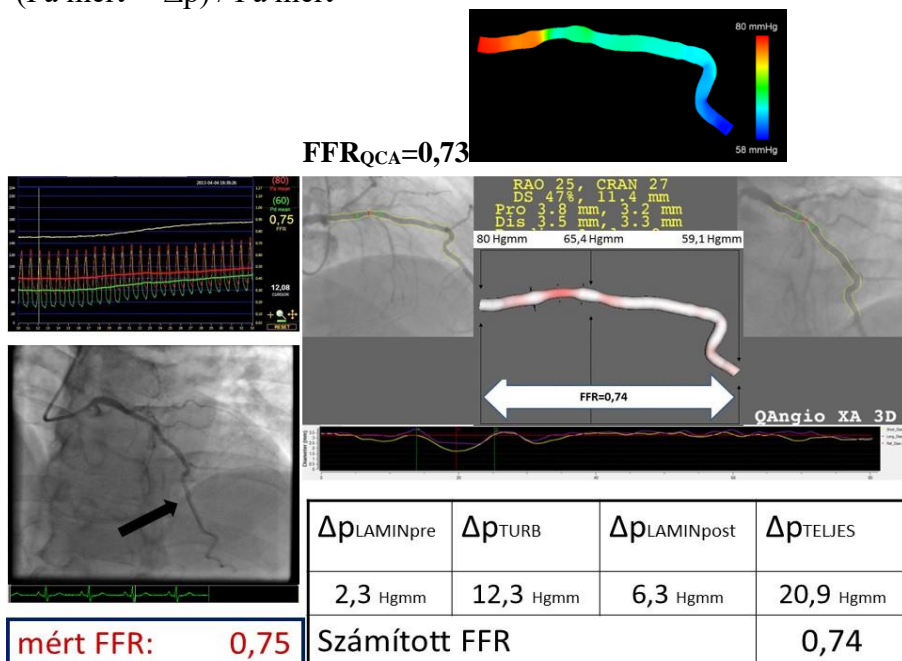
A nyomásgrádiens egyszerűsített számítása klasszikus folyadékdinamikai egyenletekkel a 3. ábrán feltüntetett érspecifikus 3D paraméterekből

Δp : nyomásesés (grádiens), f : frikciós együttható a laminaris áramlásokra, s : separációs együttható áramlás szétválás esetén a "turbulens" áramlásra, Q : volumetrikus áramlás

3.6.2. A egyszerűsítve számított FFR (FFRsim) meghatározása

A fentiekben leírt mérésekből a 9. ábrán bemutatott egyenlettel kiszámítottuk a teljes vizsgált érszakaszon kialakuló nyomásesést (Δp). Ezt kivontuk a vizsgálat során az aortában mért középnyomásból (Pa mért), így megkaptuk a kalkulált disztális középnyomást. Az FFRsim az ismert formula alapján a két nyomás hányadosa:

$$FFR_{\text{sim}} = (P_a \text{ mért} - \Delta p) / P_a \text{ mért}$$



10. ábra

Reprezentatív példa részletes CFD-vel (FFR_{QCA}) és az egyszerűsített FFR_{sim}-mel számított valamint a mért FFR eredmény összevetésére

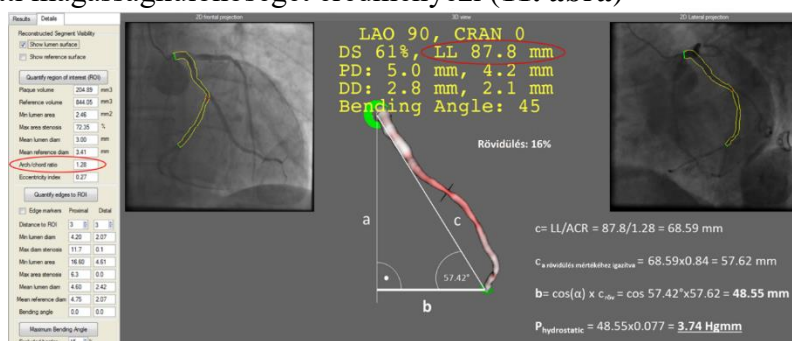
A bal felső panelban az eredeti FFR-mérés görbéi. Az FFR a vazodilatáció alatt 0,75-öt mutat. Alatta az angiográfiás képen a fekete nyíl jelzi a nyomásmérő drót szenzorát. A jobb felső panelben az ANSYS program 0,73 FFR_{QCA}-t modellez. Alatta az egyszerűsített számítással a nyomásgrádiensek összege 20,9 Hgmm (FFR_{sim}=0,74).

3.7. A hidrosztatikai nyomáshatás meghatározása

3.7.1. A háromdimenziós rekonstrukció alapján mérhető magasságkülönbség meghatározása

A 3D rekonstrukciót követően a koszorúérmodellt laterális projekcióba forgattuk (LAO 90°, CAUD 0°). Ebből a nézetből a magasság rövidülés nélkül ábrázolódik.

A 3D rekonstrukció alapján meghatározható a koszorúér-szegmentum pontos hossza, az ív-húr arány (*arc-chord ratio* (ACR): az ív a szegmentum középvonalának, a húr a szegmentum két végpontját összekötő egyenes hosszát jelöli), valamint az aktuális nézetből történő rövidülés mértékét. A húr hosszának a rövidülés mértékével történő korrekcióját követően egy derékszögű háromszöget kapunk, melynek az átfogója a húr. A háromszög disztális szögének cosinusa megszorozva a húr hosszával az orificium és a nyomásmérő szenzor közötti magasságkülönbséget eredményezi (11. ábra)

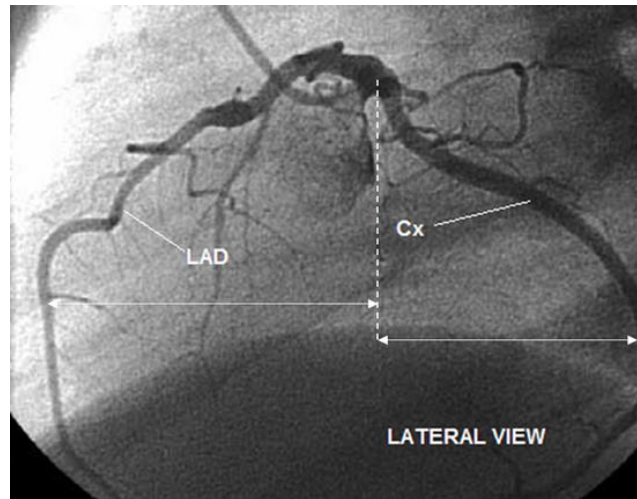


11. ábra 3D alapú magasságkülönbség meghatározás

Az elkészült modell magában foglalja a koszorúérszegmentum hosszát (LL), az ív-húr arányt (ACR: *arc-chord ratio*; az ív a koszorúérszakasz középvonalát, míg a húr a szakasz proximalis és disztális végpontját összekötő egyenes hossza) és az aktuális nézetből (LAO 90°, CRAN 0°) való rövidülés mértékét. A húr hosszának a rövidülés mértékével történő korrekcióját követően egy derékszögű háromszöget kaptunk, melynek átfogója a húr. Ezen a háromszögön belül disztálisan fekvő szög (α) koszinuszát a húr korrigált hosszával (c_{rov}) megszorozva megkaptuk az orificium és a nyomásmérő szenzor közötti magasság-(b), majd a hidrosztatikai nyomáskülönbséget ($P_{hydrostatic}$).

3.7.2. A laterális projekcióból mérhető magasságkülönbség meghatározása

A laterális projekcióból készült angiográfias felvételeken az orificium és a szenzor közötti magasságkülönbség rövidülésmentesen ábrázolódik. Az ebből a nézetből mérhető (2D alapú) magasságkülönbség számításához a röntgen készülék beépített számoló programját használtuk. Hanyatt fekvő pozícióban lévő betegnél a szegycsont a képernyő bal oldalán látható, ezért a magasságkülönbség horizontálisan mérhető (12. ábra).



12. ábra 2D alapú magasságkülönbség meghatározás laterális projekcióból
Az LAD és az Cx disztális szegmentuma és az aortanyomást mérő katéter vége közötti szintkülönbséget a laterális pozícióban készült vetületből "horizontális" irányban kapjuk meg

3.7.3. Syntax nomenklatura alapján meghatározott koronária szegmentáció

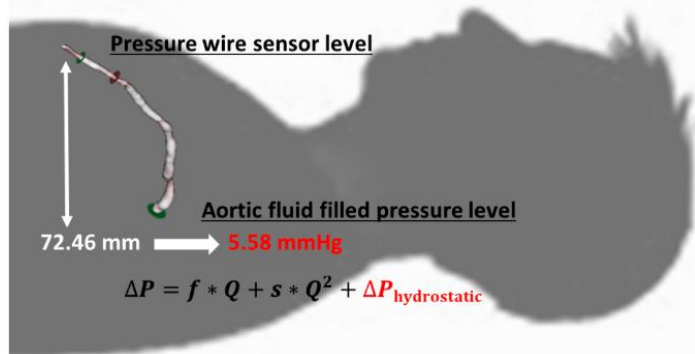
Vizsgálatunkban a Syntax pontrendszerhez meghatározott koronária szegmentáció módosított verzióját használtuk. A koszorúérrendszernek ez a sematikus leképezése jól alkalmazható az egyéni keringéstípusok jellemzésére, így meghatározhatjuk az egyes koszorúér-szegmentumokhoz tartozó átlagos magasságkülönbségeket. Elemzésünk jelen vizsgálatban tíz epikardiális érszegmentumra terjedt ki. A bal elülső leszálló artériát (LAD: *left anterior descending artery*) proximális, középső (mid) és distális szegmentumokra osztottuk fel. A proximális körbefutó artéria (CX: *circumflex artery*) végpontjaként a fő marginális artéria (OM: *obtuse marginal artery*) eredését jelöltük ki, míg a disztális CX az ér végéig tartott. A jobb koszorúér főágát (RCA: *right coronary artery*) proximális, középső és disztális szakaszokra osztottuk. A posterolaterális (PL) és a posterior descendens (PD) ágat külön szegmentumként vizsgáltuk, ezek végpontjait az erek azon szintjén definiáltuk, ahol az átmérőjük 2 milliméter alá csökken. A bal közös főtrzs (LM: *left main*) szűkületének elemzésekor a proximális LAD vagy CX szintjébe pozicionáltuk a virtuális nyomásmérő szenzort a magasságkülönbség mérésekor. A virtuális szenzor helyzetét minden esetben a koszorúér-szegmentumok disztális végpontjainál határoztuk meg.

3.7.4. A disztális koszorúérnyomás hidrosztatikai nyomáskorrekciója

A nyomásmérő rendszer referenciaszintjét a katéter disztális végéhez állítottuk be, ebben a pozícióban történt a *pressure wire* és az aortanyomás ekvalizációs beállítása. Itt mértük meg az a koszorúér proximalis nyomásával egyenlő aortanyomást.

Amikor a nyomásmérő drót szenzorát a bal elülső leszálló artéria disztális szegmentumába vezetjük, hanyatt fekvő helyzetben felfelé haladunk, így a magassági különbség miatt hidrosztatikus nyomáscsökkenés következik be a referenciaszinthez képest. Ezzel ellentétben a bal körbefutó ág disztális része felé a hidrosztatikus nyomás növekszik. Fontos

megjegyezni, hogy ezek a hidrosztatikus nyomások nem járulnak hozzá a véráramlás hajtóerejéhez, mivel ugyanazon magasságban a vénás rendszerben az artériás rendszerben mérttel megegyező hidrosztatikus nyomások hatnak. Ugyanakkor, az epicardialis ér és a mikrovaszkuláris ellenállás számításakor ezeknek a hidrosztatikus nyomásvariációknak jelentős torzító hatásuk van. A katéter vége és a szűkülettől disztális nyomásmérő szenzor között mért nyomáskülönbség ugyanis két összetevőből származik, nevezetesen az éren átjutó térfogatárammal arányos nyomásvesztéséből és a katéter vége valamint a disztális intracoronáriás szenzor szintje között mért hidrosztatikai nyomáskülönbségből (13. ábra). Ez utóbbi komponenst hidrosztatikus eltolódásnak vagy különbségnek (ΔP hidrosztatikai nyomásnak) nevezhetjük, amely befolyásolja az észlelt nyomáskülönbség értékeket. A disztális nyomás hidrosztatikai nyomásra történő korrekciója (Pd corr) a koszorúér eredése (azaz a katéter vége) és a disztális koszorúér-szegmensek közötti magasságkülönbség alapján lehetséges. (13. ábra):



13. ábra A hidrosztatikai nyomás hatása a disztális koszorúérnyomásra

A mért magasságkülönbséget Hgmm-re alakítottuk, amely megadja a hidrosztatikus nyomáshibát (piros). Ebben az esetben ez az érték az 1 cm-es magasságkülönbségre eső 0,77 Hgmm alapján 5,58 Hgmm-nek adódik. (A hidrosztatikus nyomáshatás számításánál a vérsűrűséget 1050 kg/m³-nek feltételeztük.)

ΔP : nyomáscsökkenés a koszorúér disztális irányában; Q : térfogatáramlás; s : az áramlási szeparációval kapcsolatos négyzetes nyomásesés együtthatója; $\Delta P_{\text{hydrostatic}}$: hidrosztatikus nyomáskülönbség; f : a lamináris áramlás esetén alkalmazott lineáris súrlódási együttható

A hidrosztatikai nyomáshiba korrekciójához a disztális nyomásból kivontuk a hidrosztatikai nyomást, figyelembe véve annak irányultságát (az LAD-ban negatív, a CX-ben pozitív, az RCA proximalis részén negatív, a distalis szakaszon általában pozitív):

Pd corr = Pd - ΔP hidrosztatikus nyomás

3.8. Nyomás- és 3D-alapú koszorúér áramlási tartalék (CFR) és mikrovaszkuláris rezisztencia rezerv ráta (RRR) számítása hidrosztatikus nyomáskorrekcióval

A vizsgálatunkban a CFR kalkulálásához a koronarográfiás felvételek 3D rekonstrukciójával meghatározott koszorúér anatómiai paramétereket és az FFR vizsgálat során nyugalomban és farmakológiailag indukált maximális vazodilatációval mért nyomásértékeket használtuk (CFR_{p-3D}). A CFR-t definíció szerint a hiperémia alatti áramlás (Q_{act}) és a nyugalmi kondíciók között megadott áramlási érték (Q_{rest}) hányadosa adta.

Az áramlás meghatározásához a nyomással (Δp) való már említett összefüggését vettük alapul, miszerint

$$\Delta p = f * Q + s * Q^2.$$

A Δp értékét FFR mérés során kaptuk meg, a P_a és P_d különbségeként.

Az összefüggésben szereplő f a lamináris áramlás esetén alkalmazott lineáris súrlódási együttható (f), melyet a Hagen-Poiseuille törvény alapján határozhatunk meg:

$$f = 8\pi\mu \frac{L}{A^2}$$

ahol μ -t, mint a vér dinamikus viszkozitás értékét 3,5mPas-nak vettük, a vizsgált szegmentum hosszát (L) és vizsgált szegmentum felszínét (A) a 3D koronária rekonstrukcióból határoztuk meg.

A turbulens áramlást leíró, szeparációhoz rendelt súrlódási együtthatót (s) a Borda-Carnot formula alapján számítottuk ki:

$$s = k_{sep} \frac{\rho}{0.266} \times \left(\frac{1}{MLA} - \frac{1}{A'_d} \right)^2$$

ahol számításainkat egy empirikus korrekciós faktorról pontosítottuk (k_{sep}).

A vér denzitását (ρ) itt 1055 kg/m³ -nek vettünk. A szűkület legkisebb felszínét (minimal lumen area; MLA), valamint a vizsgált szegmentum kiáramlásaként felvett ponton meghatározott keresztmetszeti felszín (A'_d) szintén a 3D koronária rekonstrukcióból kaptuk meg.

Ezen paraméterek segítségével a nyomás- és áramlási összefüggés átalakításával az alábbiak szerint kalkulálható a volumetriás áramlási érték (Q):

$$Q = \frac{-f + \sqrt{f^2 + 4s \times \Delta p}}{2s}$$

Ebben a modellben a korábbi vizsgálatunkhoz hasonlóan az *offline* 3D angiográfias rekonstrukciót a koszorúér kezdetétől a nyomásmérő szenzor pozíciójáig jelöltük ki. A szoftver automatikusan kiszámolta a léziót és a proximálisan és disztálisan csatlakozó érszegmenseket leíró geometriai mérőszámokat (átlagos keresztmetszeti átmérők és érszakasz hosszak) (**8. ábra**). Ezek a paraméterek az intrakoronáris hiperemiás és nyugalmi nyomásértékkel együtt bemenő értékeknek szolgáltak a **7.** és a **9. ábrán** feltüntetett hemodinamikai egyenletek megoldásához.

A kalkulációkhoz egy online számítási felületet is elérhetővé tettünk (<https://coronart.unideb.hu/>).

3.8.1. A nyugalmi és a hiperemiás mikrovaszkuláris rezisztencia számítása

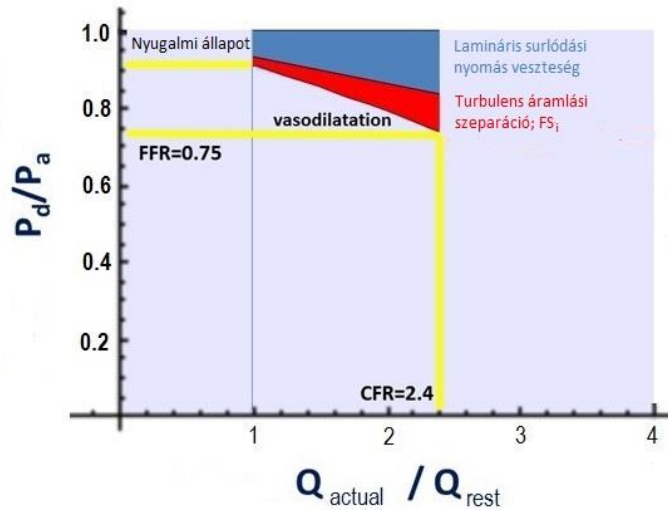
Az RRRp-3D-t az egyszerű áramlási egyenletekkel számított áramlásokból (Q_{p-3D}) és a disztális nyomásértékekből számítottuk ki:

$$Pd_{rest} / Q_{p3D_{rest}}$$

$$RRRp-3D = \frac{Pd_{rest} / Q_{p3D_{rest}}}{Pd_{hyper} / Q_{p3D_{hyper}}}$$

3.8.2. Nyomás-áramlás relációk

A nyomás és az áramlás összefüggését olyan koordináta rendszerben szemléltettük, amelyben az X tengelyen a nyugalmi áramláshoz (Q_{rest}) viszonyított aktuális áramlásarányt (Q_{actual}/Q_{rest}) tüntettük fel. Így a maximális vazodilatáció alatti áramláshoz tartozó áramlásarány a CFR_{p-3D} lesz az adott éren. Az Y tengelyen az egyes áramlásarányokhoz tartozóan a szűkülettől disztálisan mért nyomás és az aortában mért nyomás hányadosa (P_d/P_a) szerepel. Itt a nyugalmi áramlásarányhoz ($Q_{actual}/Q_{rest}=1$) tartozó érték a nyugalmi nyomásarányt jelzi, míg a maximális áramlásarányhoz (CFR) tartozó nyomásarány az FFR értéket mutatja (14. ábra).



14. ábra

Az FSi az áramlásarányok (x tengely) és a nyomásarányok (y tengely) alkotta koordináta rendszerben

P_a : proximális szakaszban (aortában) mért nyomás; P_d : a szűkülettől disztálisan mért nyomás; Q_{act} : aktuális, illetve hiperémia alatti volumetriás áramlás; Q_{rest} : nyugalomban kalkulált volumetriás áramlás; FFR: frakcionális áramlási rezerv; CFR: koronária áramlási rezerv; FSi: áramlási szeparációs index.

3.8.3. Áramlási szeparációs index (FSi)

A patológiásnak tekinthető “turbulens” véráramlás esetén az erekben áramlásszétválást (áramlási szeparációt) lehet kimutatni. Mértékének jellemzésére egy dimenzió nélküli paramétert, az áramlási szeparációs indexet (FSi) vezettük be, amelyet hemodinamikai adatokból származtattunk. Az értéke független az érátmérettől, illetve a volumetriás áramlás abszolút értékétől. Az FSi-t az alábbi képlettel a koszorúér lézió keresztül az érspecifikus áramlástartományában kialakuló négyzetes nyomásesés integráljával adhatjuk meg:

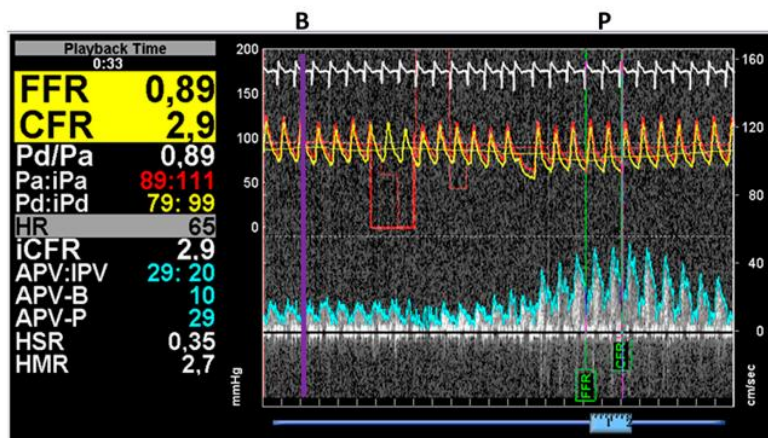
$$FSi = \int_1^{CFR} \left(\frac{s \cdot Q^2}{P_a} \right) d(Q_{act}/Q_{rest})$$

ahol FS_i az áramlási szeparációs index, CFR a koszorúér áramlási rezerv, s a négyzetes együttható a szeparációhoz tartozó nyomásesés esetén, Q a volumetriás áramlás, P_a az aortában mérhető nyomás, Q_{actual} az aktuális volumetriás áramlás, és Q_{rest} a nyugalmi állapotban regisztrált térfogatáram. Az FS_i -t a **14. ábrán** látható koordinátarendszerben pirossal jelöltem.

3.8.4. Szimultán nyomás- és áramlásmérés ComboWire-rel

5000 nemzetközi egység (NE) intravénás frakcionálatlan heparin (UFH) és 100-200 gamma intrakoronáris gliceril trinitrát (GTN) beadását követően 6F vezetőkatéren át lejuttattuk a koszorúér kezdeti szakaszába a nyomás és Doppler szenzorokkal felszerelt ComboWire-t (Philips Vulkán, San Diego, CA, EGYESÜLT ÁLLAMOK), és a nyomásmérő szenzort a katéter végéhez pozicionálva ekvalizáltuk a katéteren és a ComboWire-ön mért nyomásokat.

Ezt követően szűkülettől körülbelül 2 cm-rel disztális pozícióba vezettük a ComboWire szenzorait, majd nyugalmi és hiperémiás áramlási körülmények között nyomás-és áramlási sebességméréseket végeztünk. A hiperémiát 150-200 μg intracoronaris adеноzin beadásával indukáltuk. Egy reprezentatív mérés eredményeit mutatjuk be a **15. ábrán**.



15. ábra Egyidejű nyomás- és áramlás mérések ComboWire-rel

Az átlagos proximális (aorta) nyomás 95 Hgmm, a distalis intracoronáriás nyomás 88 Hgmm. Maximális (peak) hiperémia (P) esetén az átlagos csúcssebesség (APV-P) 29 cm/s-ra nőtt a kiindulási 10 cm/s-os bazális (B) sebességről (APV-B); ezzel párhuzamosan a disztális nyomás csökken, így a disztális/proximális nyomásarány 79Hgmm / 89 Hgmm=0,89-re csökken (FFR). A mért CFR pedig az $APV-P / APV-B = 29\text{cm/s} / 10\text{cm/s}$ arány alapján 2,9-nek adódott.

3.8.5. A Doppler indexek számítása

A mikrovaszkulátúra rezisztenciáját (MR) a bazális- és a hiperémiás állapotban úgy határoztuk meg, hogy a disztális koronáriumást elosztottuk a disztális koronária áramlási sebességével:

$$bMR = Pd_{rest} / APV_B$$

$$hMR = Pd_{hyper} / APV_P$$

ahol bMR: bazális mikrovaszkuláris rezisztencia, hMR: hiperémiás mikrovaszkuláris rezisztencia;

APV-B: a Doppler szenzor által mért bazális átlagos csúcssebesség,

APV-P: a Doppler szenzor által mért átlagos csúcssebesség a hiperémiás áramlás során (ld. **15. ábra**).

A rezisztív rezerv ráta (*resistive reserve ratio*: RRR) indexet a bazális és a hiperémiás mikrocirkuláció ellenállási arányaként az alábbiak szerint definiáltuk:

$RRR \text{ Doppler} = bMR/hMR$

3.8.6. Statisztikai módszerek

A folyamatos változókat normál eloszlás esetén átlag \pm szórás (standard deviáció: SD) formájában fejeztük ki, vagy mediánukkal (interkvartilis tartomány [IQR]), ha a Shapiro-Wilk teszt alapján nem voltak normális eloszlásúak. A kategorikus változók esetén a gyakoriságot százalékban adtuk meg.

A normál eloszlást követő változók Student-féle t-próbával kerültek összehasonlításra, azokra a paraméterekre pedig, melyek nem mutattak normál eloszlást, a Mann-Whitney U tesztet alkalmaztuk. A kategorikus változókat Chi-négyzet vagy non-parametrikus statisztikai próbával (Wilcoxon-Mann-Whitney) hasonlítottuk össze.

Két változó közötti kapcsolatot lineáris vagy négyzetes regresszióval, a reláció erősségét Spearman-féle korrelációval vizsgáltuk; összehasonlító elemzésükre Bland–Altman analízist alkalmaztunk.

Szenzitivitás, specificitás, pozitív prediktív érték, negatív prediktív érték 95%-os CI-vel került kalkulálásra standard számítási módon. Egy paraméter predikciós értékének meghatározásához hatásfokmérő karakterisztika vizsgálatot folytattunk (*Receiver Operating Characteristic*: ROC). ROC analízissel vizsgáltuk az összefüggést a szenzitivitás és specificitás tekintetében különböző küszöbértékek (*cut-off*) szerint, meghatározva a legoptimálisabb *cut-off*-hoz tartozó értékeket a gold standard diagnosztikus kritériumhoz képest. A ROC görbék páros összehasonlítását a DeLong módszerrel végeztük.

Az egyszerűsített hemodinamikai paraméterek kiszámításához a *Microsoft Excel for Windows* programot, a statisztikai elemzésekhez pedig a *MedCalc Statistics* szoftvert (14.8.1 verzió, MedCalc Software BVBA, Ostend, Belgium) és az *IBM SPSS* (Statistical Product and Service Solutions, version 20, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programot használtuk. A szignifikancia határát minden statisztikai tesztnél a $p=0,05$ -nél vontuk meg.

4. Eredmények

4.1. 3D-rekonstrukciós paraméterek összefüggései az FFR-rel

A korrelációs analízis szignifikáns negatív kapcsolatot bizonyított az area stenosis (AS) % és az FFR tekintetében ($r = -0,566$, $p = 0,008$), és hasonló összefüggést találtunk a plakkvolumen (PV) % és az FFR összefüggésében ($r = -0,501$, $p = 0,018$). Ezzel szemben az átmérőszűkület (DS) %, a minimális átmérő (MLD: mm) és a minimális lumen area (MLA: mm^2) nem mutatott szignifikáns korrelációt az FFR-rel (**2. táblázat**)

	Korreláció (rho)	Szignifikancia (p)
AS (%)	-0,57	0,008
PV (%)	-0,50	0,019
MLA (mm ²)	+0,36	0,089
D stenosis (%)	-0,25	0,220
MLD (mm)	+0,19	0,372

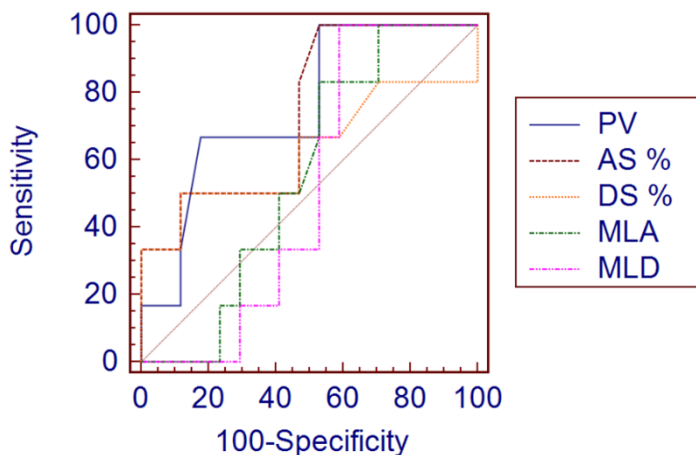
2. táblázat A 3D és 2D paraméterek összehasonlítása az FFR-rel

AS: area stenosis, PV: plakkvolumen, MLA: minimális lumen area, D stenosis: diameter stenosis, MLD: minimal lumen diameter

A hatásfokmérő karakterisztika (ROC) analízis alapján az görbe-alatti- területek (AUC) sorrendje a következőképpen alakult:

1. PV (0,76), 2. AS (0,74), 3. DS (0,62), 4. MLA (0,55), 5. MLD (0,51).

Az AUC alapján a PV és az AS szignifikánsan jelezte a kóros FFR értéket ($p=0,02$). (**16. ábra**)



16. ábra

A 3D- és 2D-paraméterek ROC analízise a funkcionálisan jelentős ($FFR \leq 0,75$) szűkületek előrejelzésére.

AS: area stenosis, PV: plakkvolumen, MLA: minimális lumen area, D stenosis: diameter stenosis, MLD: minimal lumen diameter

A kóros FFR előrejelzésére a legjobb küszöbértéknek a 44%-os PV (szenzitivitás: 66,67 %, specificitás: 82,35) és a 60%-os AS bizonyult (szenzitivitás: 100%, specificitás: 47 %).

4.2. Részletes folyadékdinamikai modellezés eredményei az intermedier mértékű koszorúerszűkületek hemodinamikai jellemzésére

4.2.1. Az FFR és az FFR_{QCA} közötti összefüggés és egybeesés

Az FFR_{QCA} számításának reprezentatív példáit az **17. és 18. ábrán** mutatom be. Az FFR_{QCA} átlagos értéke $0,82 \pm 0,10$ volt (medián: 0,83 [IQR: 0,77-0,88]). A **19. ábra** az FFR_{QCA} és a pressure wire FFR közötti egybeesést mutatja. Jó korreláció ($r=0,81$; $p < 0,001$) és egybeesés (átlagos különbség: $0,00 \pm 0,06$; $p = 0,541$) mutatkozott az FFR_{QCA} és az FFR között. A DS% nem különbözött szignifikánsan a retrospektív és a prospektív csoportok között ($47,3 \pm 7,35$ vs. $44,6 \pm 7,05$; $p=0,494$). Az FFR_{QCA}-nak az invazív FFR-hez viszonyított eltérése a két csoport között statisztikailag nem volt szignifikáns ($0,01 \pm 0,05$ vs. $-0,01 \pm 0,07$; $p = 0,291$).

4.2.2. Az FFR_{QCA} pontossága a funkcionálisan jelentős szűkületek diagnosztizálására

A 0,80-as FFR küszöbértéket használva az FFR_{QCA} nagyobb görbe alatti területet mutatott ($0,93$ [95% CI: $0,86-0,99$]), mint az MLA ($0,73$ [95% CI: $0,61-0,85$]) (különbség: $0,20$ [95% CI: $0,06-0,33$]; $p < 0,01$) és a DS ($0,65$ [95% CI: $0,51-0,79$]) (különbség: $0,28$ [95% CI: $0,14-0,42$]; $p < 0,01$) (**20. ábra**).

Az $FFR_{QCA} \leq 0,80$ diszkriminációs határértéke a vizsgált 77 koszorúér közepes fokú szűkülete esetében 18 valódi pozitív, 50 valódi negatív, 4 álpozitív és 5 álnegatív esetet eredményezett az invazív $FFR \leq 0,80$ kritériumhoz képest. Az MLA legjobb *cut-off* értéke az invazív $FFR \leq 0,80$ meghatározásához $2,11 \text{ mm}^2$ volt. Az FFR_{QCA} jelentősen javította a koszorúér-angiográfia diagnosztikai teljesítményét az általános pontosság, a szenzitivitás, a specificitás, a pozitív prediktív érték és a negatív prediktív érték vonatkozásában (az FFR_{QCA} értékei: 88%, 78%, 93%, 82% és 91%).

4.2.3. Térfogatáram és koszorúér-áramlási tartalék

A számított térfogatáram (*volumetric flow rate*: VFR) $1,18 \text{ ml/s}$ (IQR: $0,86-1,49 \text{ ml/s}$) volt a nyugalmi állapotban és $2,37 \text{ ml/s}$ (IQR: $1,88-3,15 \text{ ml/s}$) hiperémia esetén. A **21. ábrán** látható, hogy a koronária áramlási rezerv (CFR) a kiindulási VFR növekedésével általában csökkent ($CFR = -0,54 * \text{kiindulási VFR} + 2,97$, $r = -0,38$; $p = 0,001$), de széles szórást figyelhető meg, különösen azokon az ereken, ahol alacsony volt a kiindulási VFR.

4.2.4. Összefüggés az FFR és az anatómiai indexek között

Mérsékelt korrelációt ($r = 0,40$) figyeltünk meg az FFR és a minimális lumenterület (MLA) között, valamint gyenge korrelációt ($r = -0,26$) az FFR és a százalékos átmérőszűkület (DS) között. A szórásdiagramokat a **22. ábra** mutatja be.

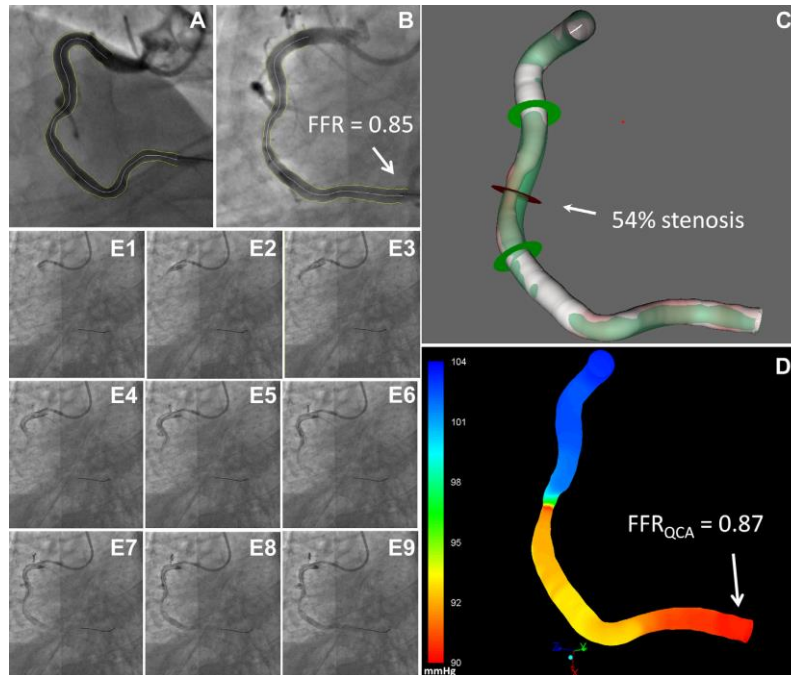
4.2.5. Az FFR_{QCA} technikai jellemzői

A 3D QCA körülbelül 1 percet vett igénybe bifurkációs rekonstrukciónként, beleértve a felhasználói interakcióhoz szükséges időt is. Minden esetben ugyanazt a hálózasi rendszert alkalmazták, ami esetenként átlagosan 778000 ± 456000 "sejtet" eredményezett. Körülbelül

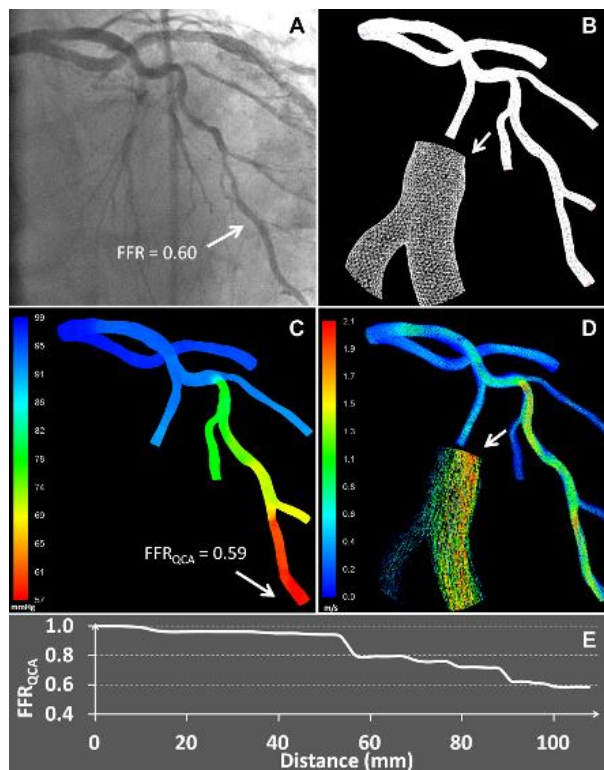
1 percre volt szükség a belső hálók létrehozásához a 3D rekonstrukció után, és 5 percre a CFD szimulációhoz egy négymagos *Intel Xeon E3-1225* processzorral (Intel Corporation, Santa Clara, Kalifornia) (3,20 GHz) és 8 GB RAM-mal rendelkező munkaállomáson. A teljes elemzés általában <10 percet vett igénybe.

4.2.3. Reprodukálhatóság az FFR_{QCA} modellezésében

Az FFR_{3DQCA} ugyanazon angiográfiai adatokból történő modellezése során az *intraobserver* variabilitás $0,00 \pm 0,03$ -nak míg az *interobserver* variabilitás $0,01 \pm 0,03$ -nak bizonyult.

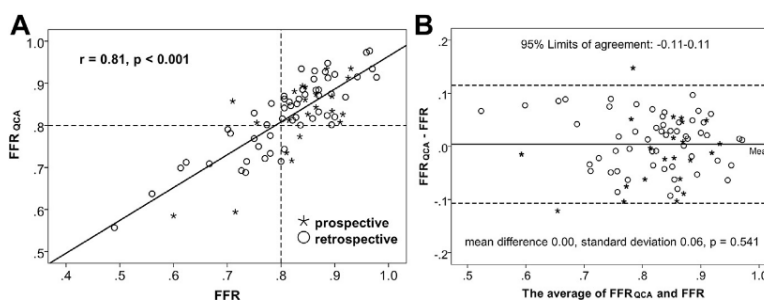


17. ábra. Az FFR kiszámítása a 3D QCA és a TIMI *frame count* (A,B) alapján
A,B: A 3D rekonstrukcióhoz használt két projekcióból készült *frame*-ek (a nyíl azt a helyet jelzi, ahol a 0,85 FFR-t mérték a *pressure wire* szenzorával)
C: Az artériás lumen és referenciaér háromdimenziós (3D) angiográfiai rekonstrukciója (a nyíl a maximális átmérőjű szűkületet (54%) mutatja)
D: Szimulált nyomáseloszlás hiperémia esetén: A számított kvantitatív koszorúér frakcionált áramlási tartalék (FFR_{QCA}) 0,87 (nyíl).
E1-9: Egymást követő angiográfiai képkockák hiperémiában

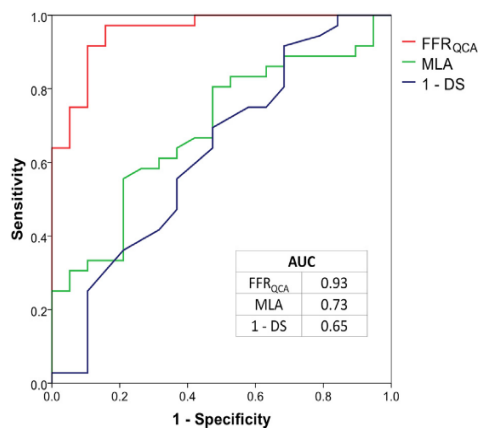


18. ábra.

- A: Bal koszoriér angiográfia (a mért invazív FFR 0,60 volt a diffúz betegséget mutató bal elülső leszálló artérián)
- B: 3D angiográfiai rekonstrukció a modellezéshez, és a generált háló (mesh)
- C: Szimulált szinkódolt nyomáseloszlás hiperémia esetén (a számított FFR_{QCA} 0,59 az inazív nyomásmérés helyén)
- D: A volumenelemek sebességvektorainak szinkódolt rávetítése az érrekonstrukcióra
- E: Virtuális pull back FFR a bal elülső leszálló artéria középvonala mentén



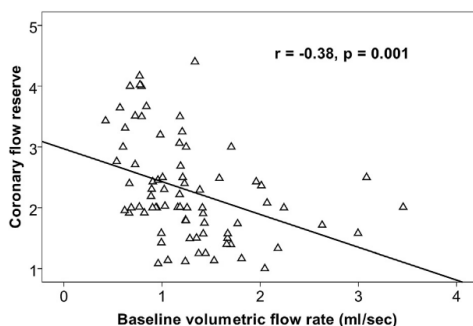
19. ábra Korreláció és egybeesés az FFR és a számított FFR_{QCA} között
- Jó korreláció ($r = 0,81$) figyelhető meg a mért és a számított értékek között (A).
- A Bland-Altman analízis jó egybeesést mutat(B).



20. ábra.

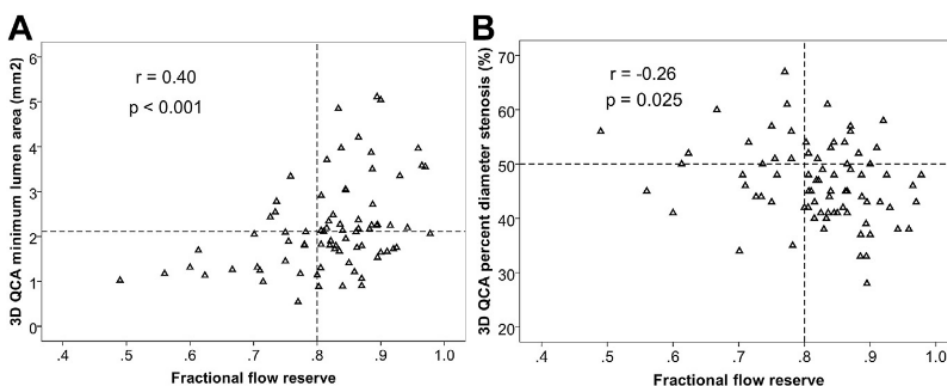
Az FFR_{QCA} és a 3D QCA paraméterek ROC görbéi (a görbe alatti terüetekkel (AUC)) a funkcionálisan jelentős sztenózisok (invazív FFR_{QCA} ≤ 0,80) kimutatására.

MLA: minimális lumen area, DS: diameter stenosis



21. ábra.

CFR és a nyugalmi áramlás (*baseline volumetric flow rate*) kapcsolatában széles szórás figyelhető meg, különösen azokon az ereken, ahol alacsony a kiindulási térfogatáram.



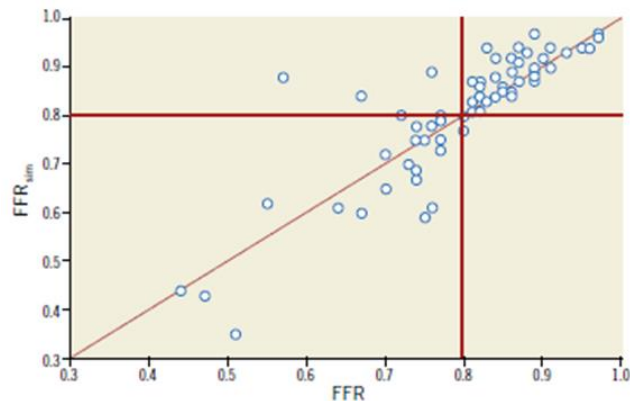
22. ábra.

Korreláció az FFR és az anatómiai indexek között

4.3. FFRsim: Az FFR számítása egyszerűsített kevésbé invazív eljárással (részletes áramlásdinamikai modellezés nélkül)

4.3.1. Az FFRsim valamint a mért FFR közötti korreláció és egyezés vizsgálata

A normalitás vizsgálatot követően Sperman-féle rank korreláció analízist végeztünk. Szoros korrelációt találtunk az FFRsim és a mért FFR között: r (rho)=0,86 ($p < 0,0001$; **23. ábra**).



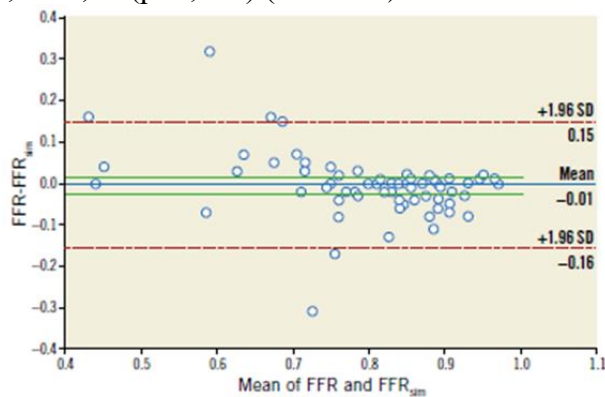
23. ábra.

A mért FFR és a számított FFRsim kapcsolata

Szoros korrelációt találtunk ($r=0,86$) a mért és a számított FFR értékek között.

A piros vonalak a 0,8 -as diagnosztikus határértékeket mutatják

A Bland-Altman elemzés is jó egyezést mutatott a számított és a mért értékek tekintetében: átlagos különbség: $-0,01 \pm 0,08$ ($p=0,579$) (**24. ábra**).



24. ábra

A mért FFR és a számított FFRsim értékek közötti egyezést vizsgáló Bland-Altman analízis

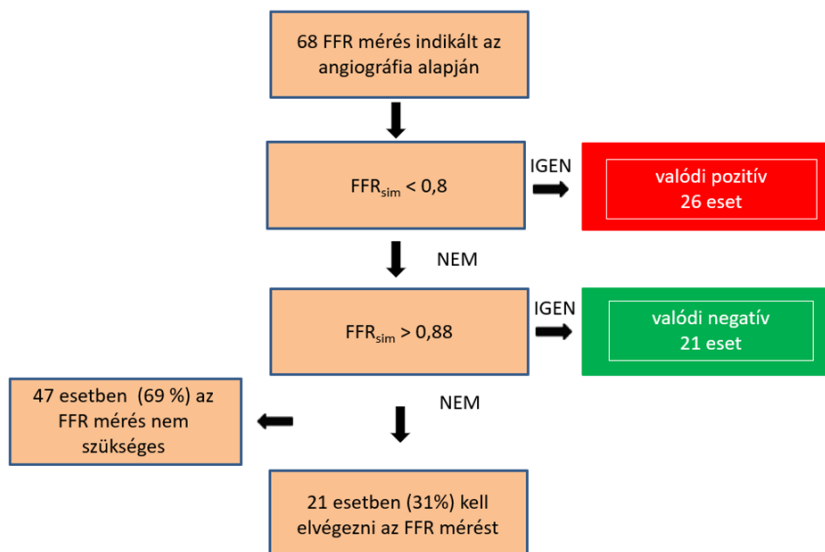
A folyamatos kék vonal az adatok közötti átlagos különbséget a zöld vonalak ennek szórását ($\pm SD$), a szaggatott vonalak az átlag $\pm 2SD$ értékeket mutatják.

4.3.4. Az FFRsim diagnosztikus értéke hemodinamikailag szignifikáns szűkületek azonosítására

Az FFR (FFRsim) egyszerűsített számításának diagnosztikai erejét úgy értékeltük, hogy összehasonlítottuk az eredményeket a standard invazív FFR mérésekkel. A ROC görbe elemzése alapján a szenzitivitás és a specificitás 90%, illetve 100% volt a

hemodinamikailag szignifikáns szűkületeket igazoló $\leq 0,80$ kóros FFR előrejelzésében. Az FFRsim pozitív és negatív prediktív értéke: 100%, illetve 92,7%-nak adódott. A görbe alatti terület (AUC) 0,96 (95% CI: [0,91-1]) volt.

Az FFRsim $> 0,88$ és $\leq 0,8$ tartományokban 100% -os negatív, illetve pozitív prediktív értékeket mutatott. Tanulmányunkban a vizsgált betegek 69%-a esett a fenti biztos besorolást jelentő tartományok valamelyikébe. (25. ábra)

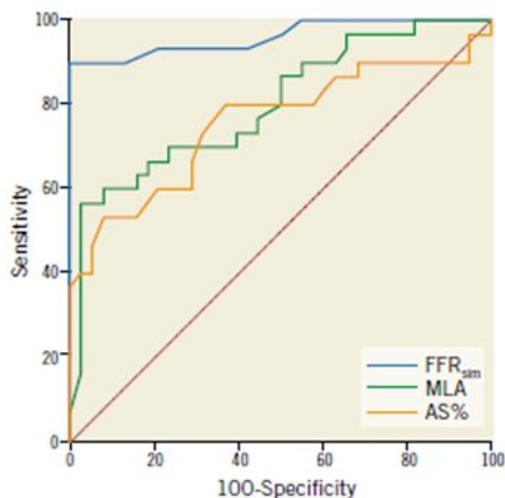


25. ábra

Az FFRsim számítások post hoc elemzése a szükségtelen FFR mérések elkerülése szempontjából

4.3.5. Az FFRsim és a 3D-QCA során nyert morfológiai adatok diagnosztikus pontosságának összehasonlítása

Korábbi vizsgálati adatok többször is megerősítették a 3D-QCA rekonstrukciójából nyert morfológiai mérések nagyobb pontosságát a 2D QCA számításokhoz viszonyítva. Vizsgálatunkban is szorosabb összefüggést mutatott az FFRsim a mért FFR értékekkel, mint a 3D-MLA és a 3D AS% adatok (AUC FFRsim vs. MLA: 0,96 vs. 0,8 ($p = 0,0065$); AUC FFRsim és AS%: 0,96 vs. 0,76 ($p = 0,0005$)) (26. ábra).



26. ábra A ROC görbék összehasonlítása

Az FFR sim szorosabb korrelációt mutat a mért FFR értékekkel, mint az MLA, illetve az AS%. (AUC FFRsim vs.MLA: 0,96 vs.0,8 [$p=0,0065$]; AUC FFR sim vs. AS%: 0,96 vs 0,8 [$p=0.0005$];AUC MLA vs AS% :0,8 vs 0,76 [$p=0,46$])

Az FFRsim valamint a 3D rekonstrukcióból származó MLA és AS % diagnosztikus teljesítményét az **3. táblázat** foglalja össze:

Diagnosztikus teljesítmény	FFR _{sim} ≤ 0.8	3D-QCA MLA ≤ 1.26 mm ²	3D-QCA %AS > 78%
Korreláció	0.86	0.56	-0.55
AUC	0.96	0.8	0.76
Szenzitivitás (%)	100 (91-100)	57 (37-75)	53 (34-72)
Specifititás (%)	90 (73-98)	97 (86-100)	92 (79-98)
Pozitív prediktív érték (%)	88 (72-98)	94 (71-100)	84 (60-96)
Negatív prediktív érték (%)	100 (91-100)	76 (62-87)	71 (57-83)

3. táblázat

Az FFR sim és a 3D morfológia adatok diagnosztikus teljesítményeinek összehasonlítása
Az eredmények után zárójelben a 95%-os CI. 3D-QCA:3-dimentionális kvantitatív koronária angiográfia;AUC: görbe alatti terület; AS% :a szűkület területe %-ban; FFRsim : számított frakcionális áramlási tartalék

4.3.6. Az FFRsim számítás reprodukálhatósága

Az elsődleges adatfeldolgozásokat követően ismételt FFRsim számításokat végeztünk 10 véletlenszerűen kiválasztott szűkület esetében, legalább 1 hónappal az utolsó mérés után. Ezeket a számításokat az előző számításokat végző vizsgáló és egy másik, de a 3D rekonstrukció technikájában jártas személy végezte, aki nem ismerte az elsődleges eredményeket. Az intraobserver variabilitás $0,00 \pm 0,04$, míg az interobserver variabilitás $0,01 \pm 0,04$ volt.

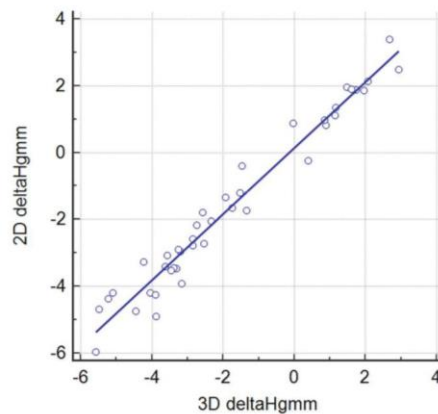
4.4. A hidrosztatikai nyomás hatása az egyes koszorúér-szegmentumokban

4.4.1. A koronáriarendszer lefutásának elemzése 3D rekonstrukció alapján

Az elülső leszálló bal koszorúérág (LAD) proximális kezdőpontja háton fekvő helyzetben vizsgálva általában az bal közös főtörzs orificiumának magasságától nem tér el érdemben. Ezt követően viszont az LAD összességében folyamatosan felfelé halad, legmagasabb pontja általában a szívcsúcsnál található (disztális LAD). A bal körbefutó ág (CX) lefutása lefelé irányuló, míg a jobb koszorúér (RCA) először felfelé, majd a középső szegmentumában átmenetileg vízszintesen, végül – jobb domináns keringésű koszorúér rendszer esetén – a disztális szakaszában lefelé kanyarodik, majd oszlik a posterior descendes (PD) és a postero-lateralis (PL) végágakra. A PD ág enyhén felfelé kanyarodva a csúcshoz, míg a PL ág a disztális RCA irányával megegyezően fut tovább.

4.4.2. Korreláció a katétervég és a nyomásmérő szenzor közötti 3 és 2D módszerrel számított magasságkülönbségek vonatkozásában

A hidrosztatikai nyomás alapját képező magasságkülönbség mértékének meghatározásához a 3D modellt a bal oldali laterális projekcióba forgatva használtuk. A laterális irányú (LAO 90°, CAUD 0°) felvételtől automatikus kalibrációt követő egyszerű 2D távolságmérést végeztünk a röntgen készülék beépített szoftverével (Syngo Angio; Siemens). A két módszer között szoros korrelációt találtunk ($r=0,9805$, $p<0,0001$; **27. ábra**).



27. ábra. Korreláció a katétervég, és a nyomásmérő szenzor közötti 3D és 2D módszerrel számított magasságkülönbségek vonatkozásában

Szoros korrelációt találtunk a 3D és a 2D módszerrel számított magasságkülönbségből adódó hidrosztatikai nyomáseredmények (deltaHgmm) között. ($r=0,98$; $p<0,001$)

4.4.3. A katétervég és az egyes koszorúér-szegmentumok közötti magasságkülönbség elemzése

Az egyedi koszorúér keringési típust a bal és a jobb koszorúér angiográfiás felvételeiből határoztuk meg egy korábbi közleményünkben leírt részletességgel. Ezen megközelítés alapján a bal-jobb dominancia és az LAD hossza alapján 12 lehetséges keringéstípusból választottuk ki az aktuális koronáriavariációt és annak megfelelően értékeltük a vizsgált 10 koszorúér-szegmentumot. Háromszázöt mérés történt 2D laterális projekcióból a fent leírt

módon. A szegmentumok legdisztálisabb pontja került összevetésre a katéter végének helyzetével. Az LAD esetében minden szegmentum az bal koszorúér orificiumánál magasabban helyezkedett el (proximális LAD: $-13,69 \pm 5,4$ mm; középső LAD: $-46,13 \pm 6,1$ mm; disztális LAD: $-56,80 \pm 7,7$ mm), az ér legmagasabb pontja pedig a csúcsnál volt mérhető. A CX szegmentumai az orificiumhoz képest alacsonyabban helyezkedtek el (proximális CX: $14,98 \pm 8,3$ mm; disztális CX: $28,04 \pm 6,3$ mm), míg az RCA esetében mért magasságkülönbségek kevésbé voltak kifejezettek (proximális RCA: $-6,39 \pm 2,9$ mm; középső RCA: $-6,86 \pm 7,0$ mm; disztális RCA: $17,95 \pm 6,6$ mm). Az összes vizsgált PL és PD ág az RCA-ból eredt, ezek magasságkülönbsége előbbinél $29,65 \pm 6,1$ mm, utóbbinál $17,53 \pm 6,6$ mm-nek mutatkozott (**4. táblázat**).

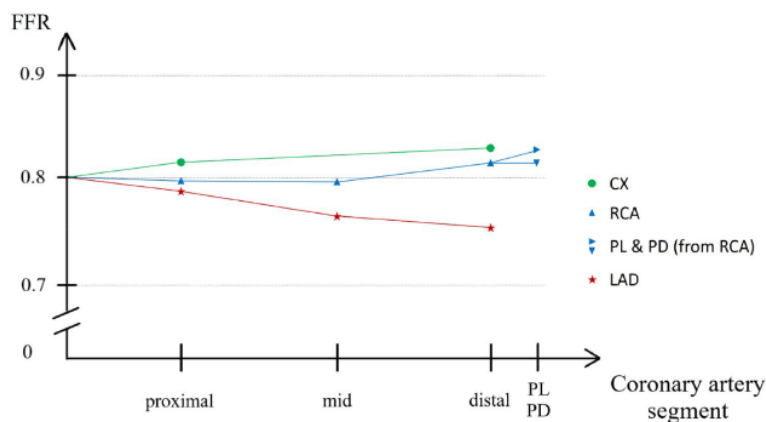
Koszorúér szegmentum	Magasságkülönbség (mm)	Hidrosztatikai nyomás (Hgmm)	A magasságkülönbség hatása 0.8-as FFR értékre 100 Hgmm-es átlagos aortanyomásnál	A magasságkülönbség hatása 0.92-es nyugalmi Pd/Pa értékre 100 Hgmm-es átlagos aortanyomásnál	Delta FFR & Delta Pd/Pa
-	0	0	0,8	0,92	0
Proximalis LAD	$-13,69 \pm 5,4$	$-1,054 \pm 0,41$	0,811	0,931	-0,011
Középső LAD	$-46,13 \pm 6,1$	$-3,552 \pm 0,47$	0,836	0,956	-0,036
Disztális LAD	$-56,80 \pm 7,7$	$-4,374 \pm 0,59$	0,844	0,964	-0,044
Proximalis CX	$14,98 \pm 8,3$	$1,153 \pm 0,64$	0,788	0,908	0,012
Disztális CX	$28,04 \pm 6,3$	$2,159 \pm 0,49$	0,778	0,898	0,022
Proximalis RCA	$-6,39 \pm 2,9$	$-0,492 \pm 0,22$	0,805	0,925	-0,005
Középső RCA	$-6,86 \pm 7,0$	$-0,528 \pm 0,54$	0,805	0,925	-0,005
Disztális RCA	$17,95 \pm 6,6$	$1,382 \pm 0,49$	0,786	0,906	0,014
PL	$29,65 \pm 6,1$	$2,283 \pm 0,47$	0,777	0,897	0,023
PD	$17,53 \pm 6,6$	$1,350 \pm 0,50$	0,787	0,907	0,014

4. táblázat

A katétervég és 10 Syntax szegmentum közötti magasságkülönbség 2D módszerrel történő meghatározása, továbbá a hidrosztatikai nyomás hatása a nyugalmi Pd/Pa, valamint FFR értékre 100 Hgmm-es aortanyomás esetén.

4.4.4. A hidrosztatikai nyomás hatása a nyugalmi Pd/Pa, illetve FFR értékekre különböző koszorúér-szegmentumonként vizsgálva

A hidrosztatikai nyomás 0,80-as FFR határértékre gyakorolt hatását koszorúér-szegmentumonként részletezve összegeztük a **28. ábrán**. A hidrosztatikai nyomás csökkentette az FFR értéket a középső és a disztális LAD, míg egyértelműen növelte ezt a disztális CX esetében.



28. ábra. A hidrosztatikai nyomás 0,80-as FFR határérték-módosító hatása az egyes koronáriszegmentumok esetében

Az invazívan mérhető nyomáсарányok a különböző koszorúerszegmentumokban abban az esetben, ha az áramlási rezisztencia alapján 0,80 az FFR érték. A hidrosztatikai nyomás csökkentti az FFR értéket a bal elülső leszálló (LAD) artériában, míg kifejezetten növeli a körbefutó (CX) ág disztális szegmentumában és a jobb koszorúér (RCA) disztális végágaiban (PL: posterolateralis; PD: posterior descendens)

4.4.5. A hidrosztatikai nyomás korrekciójának hatása a hiperémiás és non-hiperémiás küszöbértékek alapján történő fiziológiai besorolásra

Az általunk vizsgált beteganyagban (37 beteg, 41 lézió) a magasságkülönbséggel történt korrekció eredménye 5 esetben (12%) lépte át az FFR 0,80 döntéshozatali küszöbértékét és 11 (27%) léziónál a nyugalmi Pd/Pa 0,92 küszöbértékét.

4.5. Nyomás- és 3D-alapú koszorúér áramlási tartalék (CFR) és a rezisztív rezerv ráta (RRR) meghatározása hidrosztatikus nyomáskorrekcióval: összehasonlítás intrakoronáris Doppler mérésekkel

Az egyes vizsgált koszorúérre vonatkozó fiziológiai adatok összefoglalása az **5. táblázatban** található.

Case No.	Vessel Segment	Hydrostatic Pressure Difference (mmHg) **	Pd/Pa Rest	FFR	CFR _{p>D}	CFR _{p>D} Corrected ***	APV-B (cm/s)	APV-P (cm/s)	CFR Doppler	RRR _{p>D} Corrected ***	RRR _{Doppler} Corrected ***
1	RCA med	0.46	0.99	0.94	3.55	2.72	14	42	3	3.12	3.43
2	LCx dist	1.99	0.98	0.92	3.47	2.21	19	45	2.4	2.67	2.86
3	RCA med	0.05	0.96	0.91	1.86	1.85	18	32	1.8	2.03	1.95
4	LAD prox	-2.93	0.92	0.86	1.74	2.3	24	50	2.1	2.44	2.21
5	LAD med	-2.5	0.86	0.63	1.58	1.7	14	29	2.1	2.68	3.26
6	LAD prox	-0.69	0.79	0.64	1.24	1.25	32	42	1.3	1.81	1.91
7*	RCA med	0.76	0.92	0.79	2.21	2.1	15	30	2	2.39	2.27
8	RCA med (post stent)	0.77	0.98	0.94	2.68	2.2	15	33	2.2	2.29	2.3
9	LAD prox	-0.71	0.93	0.79	1.65	1.71	19	36	1.9	2.58	2.86
10	LAD med	-5.58	0.93	0.89	1.33	2.78	10	29	2.9	3.08	3.21
11	RCA med	1.05	0.98	0.9	3.01	2.33	36	86	2.4	2.44	2.5
12*	LAD dist	-4.51	0.89	0.72	1.88	2.34	22	45	2.1	2.84	2.49
13	LAD dist (post stent)	-3.93	0.93	0.85	1.72	2.46	22	55	2.5	2.89	2.93
14	LAD prox	-3.65	0.79	0.53	1.74	1.9	38	46	1.2	2.67	1.7
15	LCx dist (OM)	2.6	0.62	0.54	1.09	1.08	33	36	1.1	1.27	1.27
16	LCx dist (OM)	1.84	0.98	0.91	3.46	2.27	26	62	2.4	2.68	2.81
17	LAD prox	-5	0.89	0.79	1.74	2.31	15	31	2.1	2.64	2.37
18*	LAD med	-6	0.74	0.62	1.21	1.3	31	43	1.4	1.59	1.7
19	LAD med (post stent)	-6	0.87	0.76	1.69	2.74	24	57	2.4	3.37	2.92

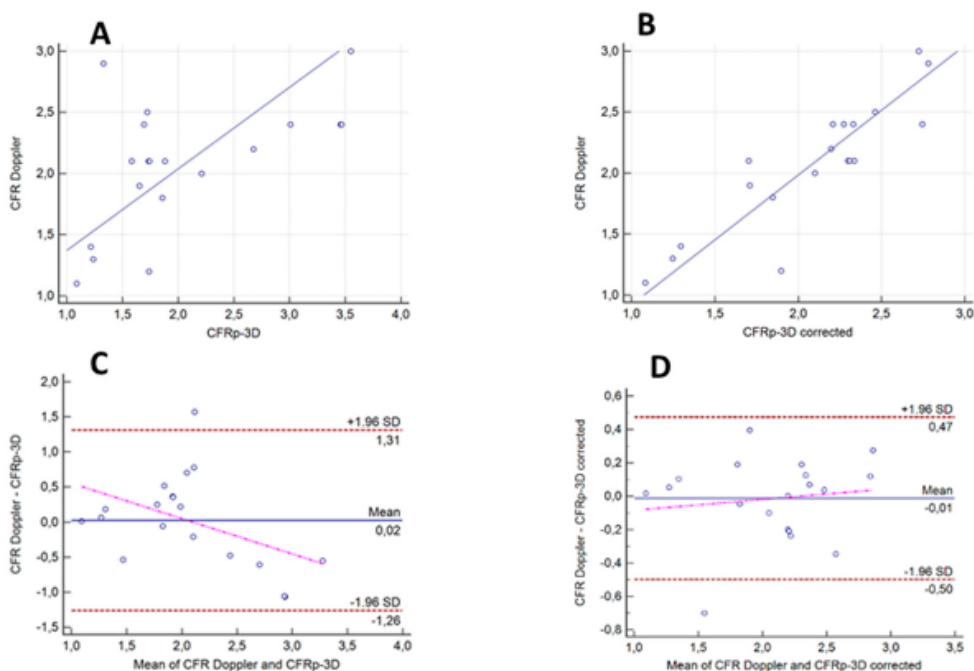
5. táblázat Az egyes vizsgált koszorúérre vonatkozó fiziológiai adatok összefoglalása

*A No. 8, No. 13 és a No. 19 mérések a No. 7, No. 12, és No. 18 mérések kontrolljai stent implantációt követően. ** A hidrosztatikus nyomáskülönbség a nyomásérzékelő és a katéter

csúcsa közötti hidrosztatikus nyomás közötti különbség (hidrosztatikus nyomáseltolás). ***Korrigált CFR_{p-3D} értékek a disztális hidrosztatikai nyomáshiba kivonásával számítva. CFR_{p-3D} : intrakoronáriás nyomásból és 3D paramétereiből származtatott koronária áramlási tartalék; APV-B (basal average peak velocity) egy szív ciklusra átlagolt nyugalmi csúcssebesség, APV-P (peak average peak velocity) vasodilatáció alatti egy szív ciklusra átlagolt csúcssebesség; $CFR_{Doppler}$: Doppler méréssel (Combwire) meghatározott koronária áramlási tartalék; RRR_{p-3D} (resistive reserve ratio) intrakoronáriás nyomásból és 3D paramétereiből származtatott rezisztív rezerv ráta; $RRR_{Doppler}$: Combwire-rel meghatározott RRR.

4.5.1. Az $CFR_{Doppler}$ mérések és a kiszámított CFR_{p-3D} értékek közötti korreláció és egybeesés —hidrosztatikus nyomáskorrekcióval és anélkül

A 3D koronária angiográfia morfológiai adataival végzett hemodinamikai számításainknál a hidrosztatikus nyomáshiba korrigálását követően, erős korrelációt találtunk a CFR_{p-3D} értékek és a $CFR_{Doppler}$ mérések között ($r = 0,89$, $p < 0,0001$). A hidrosztatikus hiba kijavítása nélkül is kimutattunk egy gyenge, de még mindig jelentős korrelációt ($r = 0,57$, $p = 0,01$) (29. ábra A, B). A két korreláció közötti különbséget viszont jelentősnek találtuk ($p = 0,02$).



29. ábra

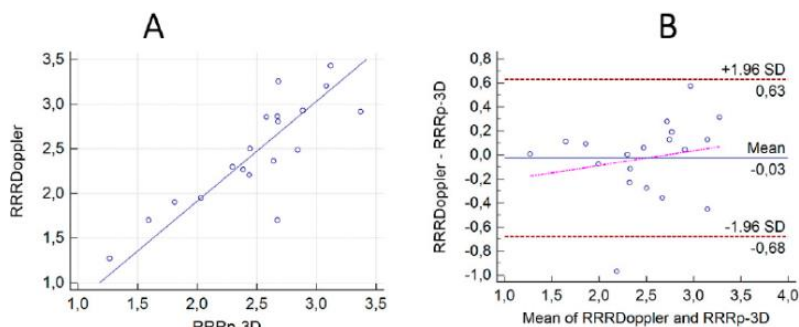
A CFR_{p-3D} értékek és a Doppler CFR közötti korrelációk és egybeesések—hidrosztatikus kiegyenlítéssel és anélkül

A Bland-Altman elemzés azt mutatta, hogy a Dopplerrel mért és a hidrosztatikus kiegyenlítéssel és anélkül kiszámított CFR_{p-3D} értékek közötti átlagos különbség 0,02 (1,96 SD: 0,47, 0,50), illetve 0,05 (1,96 SD: 1,38, 1,48) volt. A hidrosztatikus kiegyenlítés után

a CFR_{p-3D} és a $CFR_{Doppler}$ értékek közelebb kerültek egymáshoz anélkül, hogy bármiféle tendenciózus eltérést mutatnának. Tehát a hidrosztatikai nyomáskorrekció alkalmazásával lényegesen jobb egybesést kaptunk. (29. ábra C, D).

4.5.2. A ComboWire alapú RRR ($RRR_{Doppler}$) mérések és a hidrosztatikus kiegyenlítéssel számított RRR_{p-3D} értékek közötti korreláció és egybesés

A kiszámított mikrovaszkuláris rezisztív rezisztencia ráta (RRR_{p-3D}) szintén jó korrelációt mutatott a mért $RRR_{Doppler}$ értékekkel ($r = 0,83$, $p < 0,0001$) (30. ábra A). A Bland-Altman elemzés azt mutatta, hogy a Dopplerrel mért és a hidrosztatikus kiegyenlítéssel kiszámított RRR_{p-3D} értékek közötti átlagos különbség 0,03 volt ($\pm 1,96$ SD: 0,63, 0,68) (30. ábra B).



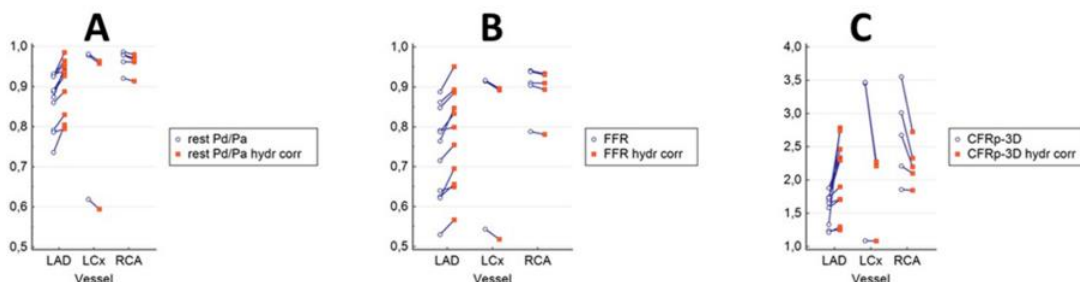
30. ábra

A ComboWire alapú RRR mérések ($RRR_{Doppler}$) és a hidrosztatikus kiegyenlítéssel kiszámított RRR_{p-3D} értékek közötti korreláció és egyezés

A hidrosztatikus nyomáshibára korrigált számított RRR_{p-3D} mikrovaszkuláris rezisztencia tartalék jó korrelációt mutatott a mért $RRR_{Doppler}$ értékekkel ($r = 0,83$, $p < 0,0001$).

4.5.3. A hidrosztatikus kiegyenlítés hatása a nyomásarányokra és a CFR_{p-3D} -re a fő koszorúérágakban

A 31. ábra csoportosított (cluster) többváltozós grafikonokat mutatja a nyugalmi Pd/Pa (A), az FFR (B) és a CFR_{p-3D} (C) értékek változását a hidrosztatikus nyomás korrekcióját követően. Az előző munkánk eredményeivel összhangban, a hidrosztatikus kiegyenlítés specifikus különbségeket eredményezett a nem korrigált értékekhez képest a fő koszorúérágakban mind a nyugalmi, mind a hiperémikus (FFR) állapotokban. (31. ábra A,B). A korrekció határozottan növelte az értékeket az LAD-ben, míg az CX és a RCA értékei csökkentek. A CFR-ek közötti különbségek sokkal markánsabbak voltak, különösen a magasabb CFR-értékek tartományában (31. ábra C).



31. ábra

Csoportosított többváltozós grafikonok a nyugalmi Pd/Pa, az FFR és a CFR_{p-3D} értékekről hidrosztatikus nyomás korrekciójával és anélkül
Mind nyugalmi (A), mind hiperémiás (FFR) (B) állapotban a hidrosztatikai eltolódás korrekciója a fő koszorúér-ágakban a korrigálatlan és korrigált értékek közötti eltéréseket eredményezett. A korrekció jelentősen növelte az értékeket a LAD-ban, míg az LCx-ben és az RCA-ban az értékek csökkentek. Ugyanebben az irányban sokkal nagyobb különbségek figyelhetők meg a CFR-ek esetében (C), különösen a magasabb értékek tartományában.

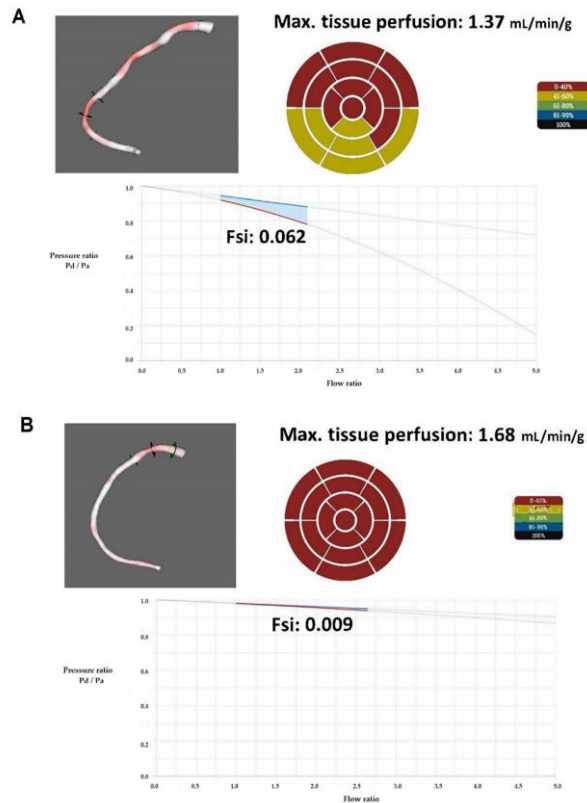
4.5.4. A CFR_{p-3D} diagnosztikai hatékonysága, a disztális nyomás hidrosztatikus nyomáskorrekciójával és anélkül a $CFR_{Doppler} < 2$ azonosítására

A CFR_{p-3D} különböző kiszámításainak diagnosztikai hatékonyságát értékeltük az $CFR_{Doppler} (< 2)$ megjósolására. Az értékek számított AUC-ja a hidrosztatikus hiba kijavítás nélkül 0,73 volt (CI: 0,48–0,90), hidrosztatikus hiba kijavításával pedig 0,96 (CI: 0,78–1,00). A hidrosztatikus nyomás kiegyenlítése növelte a módszer specificitását 46,1%-ról 92,3%-ra, míg mindkét számítás érzékenysége 100% volt.

4.6. Holisztikus koronária fiziológiai display és az áramlási szeparációs index

4.6.1. Intrakoronáriás fiziológiai paraméterek összefüggéseinek eredményei

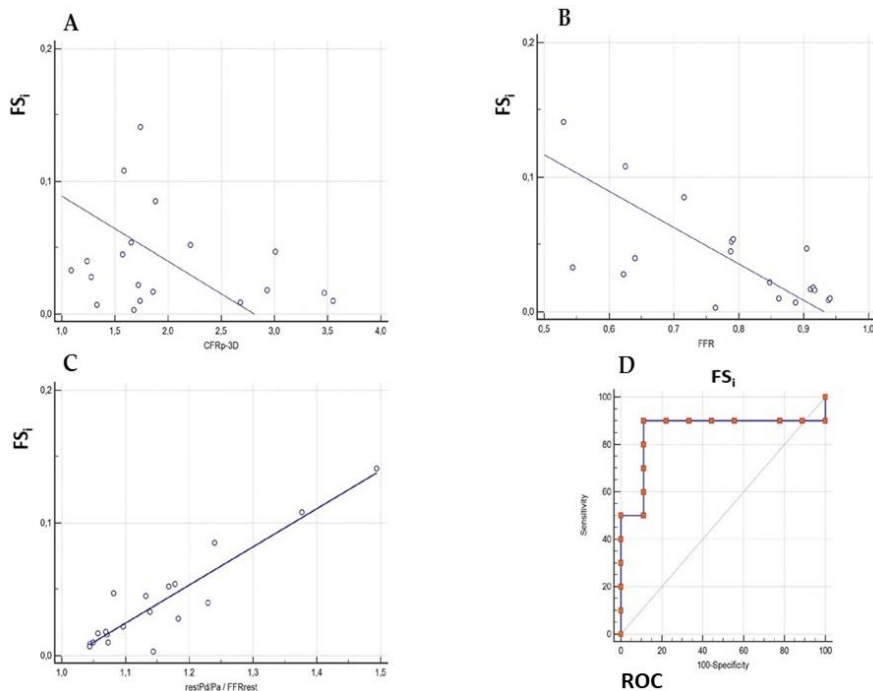
A vizsgált léziók átlagos hossza 21,65 mm, minimális érlumen keresztmetszeti felszíne (MLA) 2,13 mm² volt, a sztenózisok 3D rekonstrukciós koronária angiográfia számításai szerint átlagosan 51,32%-osak voltak. Három esetben PCI is történt, ezekben az esetekben a stent implantáció előtt és a stent implantáció után is végeztünk méréseket.



32. ábra A stentelés hatása a áramlás-nyomásviszonyokra

A: stent implantáció előtti mérés; **B:** stent implantáció utáni mérés; (a szoftver a stent implantáció után már a stentelt szakaszon kívül talál enyhe léziót) az FFR, a CFR és a maximális szöveti perfúzió egyaránt emelkedett a stentelés hatására (sorrendben 0,79-ről 0,94-re, 2,09-ről 2,67-re és 1,37-ről 1,68 ml/perc/g szívizomra). Az FSi 0,062-ről 0,009-re csökkent. A maximális szöveti perfúziót úgy határoztuk meg, hogy a számított hiperémikus áramlást elosztottuk az echokardiográfiás mérés alapján értékelt szállított szívizomtömeggel és a culprit ér által ellátott bal kamrai szegmentumaival

A tanulmányunkban a kalkulált áramlási szeparációs index, az FS_i korrelációját elemeztük a korábbi klinikai vizsgálatok alapján igazolt prognosztikai jelentőségű FFR és CFR_{p-3D} értékekkel. Vizsgálatunkban az FS_i nem mutatott szignifikáns korrelációt a CFR_{p-3D} -vel ($r = -0,23$, $p = 0,34$) melyet a **33. ábra A** panelje mutat be. Az FS_i és FFR között viszont szignifikáns negatív összefüggést találtunk ($r = -0,66$, $p = 0,002$), amit a **33. ábra B** paneljén ábrázoltam. A nyugalomban mérhető nyomás hányadossal (P_d/P_a) és az FFR értékével képzett index még szorosabb összefüggést mutatott az FS_i -vel, ($r = 0,92$, $p < 0,0001$), a grafikont a **33. ábra C** paneljén tüntettem fel.



33. ábra

Az FS_i összefüggései a CFR_{p-3D} -vel (A), az FFR -rel (B), a nyugalmi $(P_d/P_a)/FFR$ hányadossal (C), valamint az FS_i ROC elemzése a 0,80 FFR érték kalkulálására (D).

FFR: frakcionált áramlási rezerv; CFR_{p-3D} : 3D koronária rekonstrukció adatai és nyomás adatok alapján kalkulált koronária áramlási rezerv; FS_i : áramlási szeparációs index; ROC: hatásfokmérő karakterisztika; rest P_d/P_a : nyugalomban mért nyomásarány

Tanulmányunkban az FS_i diagnosztikus erejét ROC analízissel vizsgáltuk egy 0,80-nál kisebb FFR prognosztizálása szempontjából. Az FS_i határértéke 0,022-nek adódott, ezen értéknél magasabb FS_i patológiásan alacsony FFR -t jelez előre 0,856 görbe alatti területtel (a 95%-os konfidencia tartomány 0,620 és 0,972 között). Az FS_i pozitív prediktív értéke 0,90, negatív prediktív értéke 0,889, megbízhatóság 0,895, szenzitivitás 90%-nak, és specificitás 88,89%-nak adódott.

5. Megbeszélés

5.1. A coronariarendszer háromdimenziós rekonstrukciójának jelentősége

Bár az invízív koronarográfia jó felbontású képet ad még a disztális koszorúerektől is, jól ismertek a konvencionális 2D leképzésnél az egyes projekciókból kilakuló rövidülések és az oldalágak egymásravezüléséből létrejövő nehézségek. Nyilvánvaló, hogy korlátozott az aszimmetrikus szűkületek mértékének pontos megítélése is ezzel az eljárással.

A DEFER és FAME tanulmányokban az FFR -vezérelt coronaria intervenció szuperiornak bizonyult a 2D-angiographia alapján hozott döntésekkel szemben a major kardiális történések megelőzésében. Ezek az eredmények klinikai kontextusba emelték azt a korábbi

megfigyelést miszerint az FFR és a 2D-QCA-val mért szűkület kvantitáció csak nagyon szerény korrelációt mutat.

A 2012-es közleményünk megjelenése előtt kevés tanulmány vizsgálta a 3D-QCA és az FFR viszonyát a közepes fokú coronaria stenosisok vonatkozásában. Saad és munkatársai nagyobb pontosságot találtak a 3D-QCA teljesítőképességét illetően az FFR <0,75 megjósolásában a 2D-QCA-val szemben. Szignifikáns korrelációt igazoltak az FFR és az 3D-QCA-val mért AS kapcsolatában. Az FFR-rel összehasonlítva az 57%-os AS csökkenés mutatta a legmagasabb érzékenységet és fajlagosságot a stenosisok funkcionális következményének a meghatározására. Yong és munkatársai összehasonlították a 2D- és 3D-QCA paramétereiket, és az MLA korrelált a legjobban a FFR- val.

A 3D mérés tehát a relatív és abszolút átmérő- vagy átmetszet-szűkület százalékos mértékének és abszolút értékének (mm, mm²) pontosabb megítélésével segíthet a szűkület jelentőségének a megítélésében. Eredményeink azt mutatták, hogy a plakktömeg 3D kvantitálása is jó tájékoztatást adhat a lézió funkcionálisára vonatkozóan. Eseteinkben, ha az adott lézió szegmentumában a 3D plakk-térfogat nagyobb volt, mint a normal érlumen 44%-a, akkor az általában kóros FFR (<0,75) jelenlétével járt együtt.

Az eredmény interpreteléséhez fontos látnunk, hogy a 3D-QCA-val mért plakkvolumen elvileg is különbözik az IVUS által meghatározott plakkvolumennel. Míg az előbbi csak az extrapolált normál érlumenen belüli plakktömeget számítja ki, addig az IVUS az érfalon belüli, a pozitív remodeling kapcsán gyakran igen jelentős intramuralis (extraluminális) részt is detektálja. Így az IVUS nagyobb abszolút plakktérfogatot mér a 3D-QCA-hoz képest. Ha a plakk áramlási akadályt képező tulajdonságára gondolunk, akkor az intramuralis rész abban nem játszhat érdemi szerepet. Így joggal feltételezhetjük, hogy a csak az intraluminális plakktömeget jelző 3D-QCA jobban jelzi a kóros FFR jelenlétét, mintha az IVUS-sal vagy a CCTA-val meghatározható teljes plakktérülettel számolnánk.

Kristensen és munkatársai 42 betegben 56 coronaria stenosis esetén szignifikáns korrelációt mutattak ki az FFR és a CCTA által mért plakk térfogat % között. Ebben a tanulmányban a plakkvolumen %-os mérése során, a 3D-QCA meghatározásnál hasonló koncepcióval csak a lumenbe domborodó plakktömeget számoltak.

Ezek az eredmények összhangban voltak az általunk talált 3D-QCA következtetésekkel, és arra is utalnak, hogy egy koronárialézió funkcionális karakterét vizsgálva, a meghatározott "funkcionális" plakkvolumen% prognosztikus értékű lehet.

5.2. A részletes áramlásdinamikai modellezés

A 2012-ben a *JACC Cardiovascular Interventions*-ban publikált cikkünkben új számítógépes modellt mutattunk be az angiográfiai képekből történő gyors FFR számításhoz. Amikor a modellt a koszorúeren intermedier szűkületek jellemzésére alkalmaztuk, a számított fiziológiai index (FFR_{QCA}), jó korrelációt ($r = 0,81$, $p < 0,001$) és egyezést (átlagos különbség: $0,00 \pm 0,06$, $p = 0,54$) mutatott az invazív FFR-rel. Az FFR_{QCA} általános pontossága a FFR $\leq 0,80$ által meghatározott iszkémia diagnózisára 88% volt, a pozitív és negatív prediktív értékek pedig 82%-nak, illetve 91%-nak adódtak. Ezt a pontosságot egy olyan kihívást jelentő populációban értük el, amely csak intermedier szűkületekből állt (átlagos átmérőszűkület $46,6 \pm 7,3\%$), és az esetek 64,9%-ában bifurkációs elhelyezkedésűek voltak a léziók. Ebben a populációban a 3D anatómiai

paraméterek (MLA és a DS%) pontossága csak 64% és 68% volt az FFR által meghatározott iszkémia diagnosztizálására.

Az FFR_{QCA} diagnosztikai pontosságának javulását a 3D QCA-hoz képest az anatómiai paraméterek kapcsolt individuális áramlási sebességet is használó *computation fluid dynamics* (CFD) modellezés magyarázza. A Navier-Stokes egyenletek megoldása során az individuális 3D QCA és a hiperémiás áramlás egyedi értékeinek felhasználásával érték el az FFR megbízható kiszámítását.

5.2.1. Összehasonlítás a pressure wire FFR-rel

Morris és munkatársai rotációs angiográfiához kapcsolódóan már 2013-ban bemutattak egy modellt a virtuális FFR kiszámításához. Átlagos mikrovaszkuláris rezisztenciát feltételeztek, ami általában érvényes lehet, de nem vonatkozik minden egyes betegre. Adataink azt mutatták, hogy a mikrovaszkuláris funkciót is jellemző CFR-t illetően a csoportátlag körül nagy a szórás, különösen azoknál a betegeknél, akiknél alacsony a kiindulási térfogatáram (*volumetric flow rate*: VFR), jelezvén, hogy a koszorúér-áramlás növekedése a hiperémiára reagálva az egyes betegeknél széles szórással változik. A szerzők el is elismerték, hogy a virtuális FFR számításánál az "egy méretre szabás" ("*one size fits-all*") megközelítést alkalmazták. Ennek eredményeként a számított FFR nagyobb valószínűséggel tért el a *pressure wire*-rel mért FFR-től azokban az esetekben ahol abnormalis mikrocirkulációs ellenállással lehetett számolni. Ezzel szemben, az FFR_{QCA} figyelembe veszi az individuális hiperémiás áramlást, ami a fiziológiai viselkedés reálisabb előrejelzését eredményezte az egyes betegek szintjén. A számítási idő jelentős csökkenése és a monoplane angiográfiás készülékekből származó felvételek feldolgozhatósága szintén az FFR_{QCA} előnyei.

5.3. Egyszerűsített nyomásgrádiens számítás

5.3.1. A modellünk morfológiai adatforrása és az egyszerű hemodinamikai számítások

A hazai kutatásunk megtervezésekor 3D angiográfiás rekonstrukciós módszert választottuk az anatómia paraméterek meghatározásához. Kezdetben a nyíregyházi szívkatéteres laboratóriumunk Siemens Axiom Artis röntgen készülékébe integrált 3D szoftvert használtuk, majd később egy még pontosabb rekonstrukciós lehetőséget és felhasználóbarát adatexportot nyújtó programra (QAngio XA Research Edition 1.0, Medis Specials bv, Leiden) váltottunk. A korábban a 2D QCA-ból számított paraméterekre kidolgozott klasszikus folyadékáramlási egyenletek további módosításait követő formulát alkalmaztuk a számításainkhoz.

A vizsgálatunk során újszerű volt a szűkületeken kialakuló nyomásesés meghatározására a klasszikus egyenlet továbbfejlesztett változatának használata a 3D-QCA rekonstrukcióból nyert adatokkal. A program speciális platformot nem igényel; bármely digitális angiográfiás röntgen készüléken végzett vizsgálat felvételeiből kommerciális 3D rekonstrukciós szoftverrel történő feldolgozással a kapott adatokat Excel táblázatba importálva lehet „futtatni”.

5.3.2. Nyugalmi versus hiperémiás sebességmeghatározás

Az nyomásváltozás nagyságát leíró egyenlet megoldásához szükséges térfogatáramlást a hiperémiás kontrasztáramlási sebesség alapján határoztuk meg, az angiográfia során észlelt kontrasztanyag-áramlási frontok anatómiai viszonyítási pontok eléréséhez szükséges képkockák számolásával (*Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) frame count: TFC*). Tudomásom szerint, a tetszőlegesen kiválasztott koszorúerszakasz 3D rekonstrukciójából származó távolságadat és a TFC számolásával kapott idő hányadosaként számolt koszorúér áramlási sebesség maximális vazodilatáció alatti meghatározását először mi írtuk le. A kontrasztáramlási sebességből következtetett áramlási sebesség alkalmazhatósága azon alapul, hogy az erek osztlásából származó volumetrikus (ml/s) áramláscsökkenés ellenére a szűkület nélküli szakaszokon a sebesség (mm/s) állandónak tekinthető az ér teljes hosszúságában.

A képalapú FFR számítás során, az eljárás egyszerűsítésének érdekében egyre inkább elterjedt az a vélemény, hogy a kalkuláció folyamán elhagyható a maximális vazodilatáció kiváltása. Egy 13 vizsgálatot feldolgozó metaanalízisben a mi közleményünkön kívül csak két vizsgálatban indukáltak vazodilatációt, 10 tanulmányban nem alkalmaztak értágító hatású gyógyszereket. Annak ellenére, hogy a közlemény nem talált statisztikailag szignifikáns különbséget a kétféle vizsgálati módszer között, mi mégis kívánatosnak tartjuk a vazodilatáció alkalmazását a mikrovaszkuláris reaktivitástól függő individuális hiperémiás sebesség meghatározására. A nyugalmi áramlási sebesség alapján ugyanis nem lehet információnk arra vonatkozóan, hogy milyen lehet a szívizom megnövekedett oxigénszükséglete szerinti maximálisan elérhető áramlási sebesség.

Amennyiben egy nem-hiperémiás *képalapú* FFR vizsgálómódszerrel vizsgált beteg átlagosnak tekinthető (közel áll azon betegpopuláció átlagához, amelynek adatai alapján a számítási módszert kidolgozták), úgy jó korrelációra számíthatunk a mért és a kalkulált FFR tekintetében. Ezzel magyarázható, hogy az ilyen "átlagos" betegek közül álló study-populáció esetén a nyugalmi áramlás alapján kalkulált és a mért FFR-rel jól egyezett.

Olyan beteg esetében viszont jelentős lehet a számítás pontatlansága, akinek a mikrovaszkuláris reaktivitása érdemben különbözik a tanulmány adatbázisában szereplő átlagos reaktivitástól. Ez rossz klinikai döntést is eredményezhet a revaszkularizáció indikálását vagy elhagyását illetően.

Az invazív FFR mérések teljes kiváltása nagy valószínűséggel később sem lesz lehetséges. A számítását célzó módszerek úgy illeszkedhetnek be a kivizsgálás menetébe, hogy a nagy biztonsággal negatív, illetve pozitív eredményeket jelző vágóértékek alatt és felett (az FFR_{sim} esetében ezek a 0,80 alatti és 0,88 feletti értékek) nem szükséges az invazív mérés, a kettő közé eső szürke zónában viszont mindenképp elvégzendő. A mi vizsgálati populációnkban az FFR_{sim} alkalmazásával a klinikailag indokolt esetek 69%-ban mutatkozott elhagyhatónak az FFR invazív mérése.

Ha a képalapú FFR modellezést minden intermedier mértékű lézióra alkalmaznánk a betegek revaszkularizációjával kapcsolatos döntéshozatalhoz, és a fenti algoritmus szerinti szürke zónában mindig elvégeznénk az invazív mérést is, úgy a teljeskörű megbízható fiziológiai értékelés alapján végzett revaszkularizációs kezelésünk várhatóan jobb klinikai eredményekhez vezetne a krónikus koronária szindrómában szenvedő betegek életminőségének javulása és az adverz események csökkenése révén.

5.4. A hidrosztatikai nyomás mérésének jelentősége

Pascal törvénye alapján a koszorúerekben mérhető hidrosztatikai nyomáskülönbség szintkülönbség szerint milliméterenként 0,077 Hgmm-nek adódik a vér átlagos sűrűségével számolva (1050 kg/m³). CT mérésekkel a fő koszorúérágak legmagasabb és legalacsonyabb pontjainál mérhető magasság-különbségek jelentősnek bizonyultak. Két korábbi vizsgálatban az intrakoronáriás nyomásméréseket (nyugalmi Pd/Pa és FFR) háton és hason fekvő helyzetben is elvégezték. Háton fekvő helyzetben egyértelműen alacsonyabb nyugalmi Pd/Pa és FFR értékek mérhetőek az LAD esetében a CX, vagy RCA-ban történt mérésekhez képest.

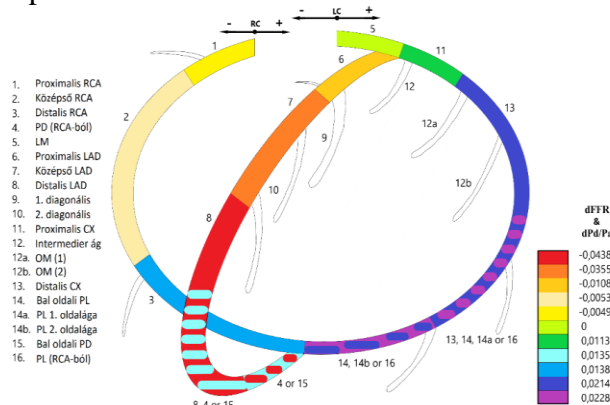
Mivel a hidrosztatikai nyomás az artériás és a vénás rendszerben nem különbözik az adott érszegmentum magasságában, így az nem járul hozzá az áramlást meghatározó nyomáskülönbséghez (*driving pressure*). Ily módon a szűkület áramlási következményének a megítélésére használt nyugalmi és hiperémiás nyomásarányok (Pd/Pa, FFR) számításakor célszerű lenne megfelelő előjellel kivonni a hidrosztatikai nyomást a disztálisan mért nyomásból.

A rutin invazív koronária angiográfia során a koronária orificium és a nyomásszenzor közötti magasságkülönbség 2D vagy 3D metódussal történő meghatározása lehetővé teszi az FFR és a nyugalmi Pd/Pa korrekcióját, a számított hidrosztatikai nyomással módosított disztális nyomásérték figyelembe vételével.

Vizsgálatunkban elemeztük a számított hidrosztatikai nyomáskülönbség hatását a Syntax nomenklatúra alapján definiált tíz epikardiális szegmentumra. A korábbi vizsgálatokhoz hasonló mértékű értékeket kaptunk, de eddig nem történt még részletezés a Syntax szegmentáció szerint. Harle és munkatársai például az FFR elmozdulását a hidrosztatikai nyomás következtében átlagosan a LAD esetében -0,048, a CX és az RCA esetében 0,02-nek találták. A mi eredményeink a proximális LAD esetében -0,011, a középsőnél -0,036, a disztálisnál -0,044, míg a proximális CX esetében 0,012, a disztálisban 0,022-nek mutatkoztak. Az RCA esetében a korrigálatlan és a korrigált nyomásarányok értékei közötti átlagos különbség a proximális és középső szakaszon -0,005-nek, a disztális szakaszon 0,014-nek adódott. A hidrosztatikai nyomással történt korrekció hatására bekövetkező átlagos nyomásarány-változás jobb domináns keringésnél a PD ágban 0,014 volt. A PL ágban jobb domináns esetben 0,023, bal dominanciakor 0,021 átlagos különbségértékeket számoltunk. A jobb és a bal domináns keringéstípusnál talált különböző értékeket a PL vonatkozásában az okozta, hogy a szintkülönbségeket a jobb és a bal koszorúér eredésének eltérő magasságához viszonyítottuk.

Az egyéni koronária-keringés elemzéséhez, figyelembe kell vennünk a koszorúér-anatómia variációs lehetőségét. A Syntax epikardiális szegmentáció csak a Laeman klasszifikáció két fő koronária keringéstípusát különíti el. Jól ismert azonban, hogy az egyéni koszorúér-anatómia további variációkat mutathat az LAD hossza, valamint a CX és RCA térbeli eloszlása tekintetében. Egyik korábbi közleményünkben már javasoltuk a Syntax klasszifikáció 12 különböző koronária mintázatra történő kiterjesztését. Jelen vizsgálatunkban egy ehhez hasonló rendszerezést használtunk a koronária szegmentumonként mért hidrosztatikai nyomás értelmezéséhez (**33. ábra**). Ezen a sémán feltüntetésre kerültek az FFR és a nyugalmi Pd/Pa értékek változásai minden egyes epikardiális szegmentum esetében az egyéni koszorúér keringéstípusok szerint. A

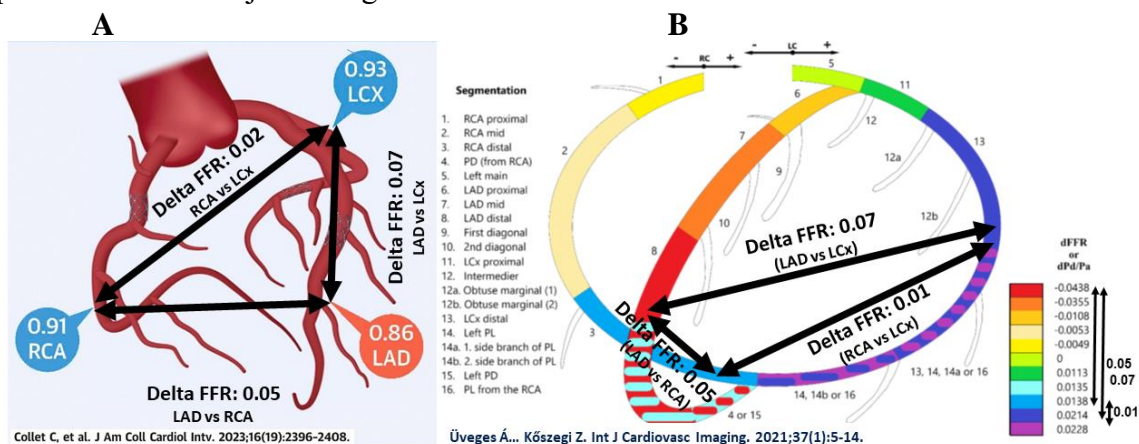
hidrosztatikai nyomás szerepét a koronária szegmentumokra lebontott részletességgel először a mi kutatócsoportunk elemezte.



33. ábra

A Syntax pontrendszer alapú koronáriaszegmentáció módosított, színekódolt változata *A hidrosztatikai nyomás hatása kapcsán létrejövő FFR és a nyugalmi Pd/Pa értékek változásának (dFFR & dPd/Pa) ábrázolása epikardiális szegmentumonként, figyelembe véve az egyéni koszorúér keringéstípusokat. A hidrosztatikai nyomáskülönbséget a jobb (RC), illetve a bal koronária rendszer (LC) eredésétől számítottuk.*

Az FFR méréssel vizsgált közepesen súlyos koszorúerszűkület értékelése során a hidrosztatikai nyomás hatását tekintve hasonló arányú változásokat tapasztaltunk, mint a korábbi közlemények. A vizsgált beteganyagunkban 100 Hgmm-es átlagos aortanyomás mellett történő nyomáсарány-korrekciók eredményeképpen a döntéshozatali határértékek az FFR esetében 5 (12%), a nyugalmi Pd/Pa esetében 11 (27%) esetben kerültek átlépésre. Ez az arány összhangban van a korábbi adatokkal, és jól mutatja a hidrosztatikai nyomás potenciális klinikai jelentőségét.



34. ábra

Az egyes koszorúérágakban mérhető eltérő átlagos poszt-PCI FFR értékek magyarázata a hidrosztatikai nyomáseredményeink alapján

A: Collet és mts. metanalízisében feldolgozott poszt-PCI FFR értékek szerint az LAD-ban jelentősen alacsonyabb értékek mérhetőek a stentelést követően az RCA-hoz és a LCx-hez képest.

B: Az egyes koszorúérágakban mért eltérő átlagos poszt-PCI FFR értékek jól magyarázhatóak az általunk megfigyelt hidrosztatikai nyomáskülönbségekkel

Eredményeink figyelemre méltó igazolásának tekinthető, hogy Collet és mts. által nemrégiben közölt metaanalízisben a stentelést követő invazív FFR értékek átlagát tekintve az egyes erek vontakozásában talált különbségek jól magyarázhatóak az egyes koszorúér-szegmentumokban általunk megfigyelt átlagos hidrosztatikai nyomáshibával (**34. ábra**). A közlemény rangos szerzőgárdája is arra a konklúzióra jutott, hogy a hidrosztatikai nyomás lehet a fő okozója az intrevenciót követően az egyes erekben mért különböző FFR értékeknek (ezen a ponton idézik is közleményünket), és emiatt szükségesnek látszik külön meghatározni az egyes koszorúérágakban ajánlható optimális poszt-PCI FFR határértékeket.

Meggyőződésem szerint, küszöbön áll annak az elismerése is, hogy a hidrosztatikai nyomáshiba az intervenció előtti FFR *cut-off* értéknél is figyelembe veendő, tehát nem alkalmazható egységesen a 0,80 érték mindhárom fő koszorúérágra. A funkcionálisan szignifikáns szűkületek FFR határértékét a disztális LAD-ban mérve $\leq 0,76$, míg a CX-ben $\leq 0,82$ értéknek kellene tekintenünk.

5.5. Nyomás- és 3D-alapú koszorúér áramlási tartalék (CFR) és a rezisztív rezerv ráta (RRR) pontos meghatározása hidrosztatikus nyomáskorrekcióval

Az artériás szűkület által okozott nyomáses mértékét már a hemodinamikai kutatások kezdetén is kielégítően becsülték egyszerű áramlási egyenletekkel. Később a koszorúér 3D anatómiai jellemzőit számítógépes áramlásdinamikai szimulálásba építették be, ami a virtuális kép alapú FFR-értékeléshez vezetett. Mostanra felmerült a lehetősége annak, hogy a koszorúér véráramlását invazív módon mért intrakoronáriás nyomásból "visszafelé" számítsuk ki.

Egy másik megközelítés pusztán a nyomásértékek alapján, az úgynevezett nyomásalapú koszorúér áramlási rezerv (CFR_{pb}) lehetséges tartományát határozta meg a nyugalmi és a hiperémás nyomásgrádiensek alapján.

Wijntjens és munkatársai 453 közepes mértékű koszorúér-szűkület esetében hasonlították össze a CFR_{pb}-t a termodilúciós módszerrel vagy Doppler mérésekkel meghatározott CFR-értékkel, de csak gyenge diagnosztikai egyezést találtak a nyomásalapú és a klasszikus eljárások között. Fontos kiemelni, hogy ebben a tanulmányban a disztális koszorúérnyomás hidrosztatikus korrekcióját nem alkalmazták a CFR számításokra.

Véleményünk szerint a disztális nyomás hidrosztatikus nyomáskorrekciója nélkülözhetetlen a nyomásból származtatott CFR meghatározásakor, hiszen még a kismértékű hidrosztatikus nyomáskülönbségnek is jelentős befolyása lehet a mért nyomásgradiensre, különösen a nyugalmi állapotra jellemző enyhe nyomásgrádiensek esetén.

Ezt a jelenséget a **31. ábra C** paneljében az Eredmények fejezetben szemléltettük, ahol a korrekció jelentős különbségeket eredményezett a kiszámított CFR_{p-3D} és a korrigálatlan értékek között, leginkább a magasabb CFR-értéktartományban.

A hidrosztatikus nyomás kiegyenlítésével korrigált CFR_{p-3D} értékeket összehasonlítottuk a Doppler áramlásmérésekkel. A hidrosztatikus nyomás korrekcióját követően erős korrelációt mutattunk ki az egyéni CFR_{p-3D} és a CFR_{Doppler} értékek között, míg hidrosztatikus nyomás kijavítása nélkül csak gyenge korrelációt találtunk.

Fontos megjegyezni, hogy a hidrosztatikus nyomás kiegyenlítése a módszer specificitását 46,1% -ról 92,3% -ra növelte, míg számítás érzékenysége 100% maradt a "gold standard" Doppler méréssel összehasonlítva.

A mikrovaszkuláris eltérések megállapítása és követése kiemelt jelentőséggel bír az koszorúérbetegség azon eseteiben, amikor nem lehet detektálni panaszokért felelős szignifikáns epikardiális okkluzív léziót a koronarográfia során, és a fiziológiai mérés is non-iszkémiás FFR értéket mutat. A bemutatott metodika szerinti nyomásalapú RRR meghatározás a mikrovaszkuláris funkció jó indikátora. Az aktuális eredményen túl, későbbi időpontban történő újabb vizsgálat informatív lehet a kórlefolyás szempontjából. Ugyanakkor az egyes specifikus terápiák hatásának a felmérésére is alkalmas lehet, mert a mikrovaszkulátúra szintjén objektíválhatja a kezelés eredményességét.

5.6. Az intrakoronáriás fiziológiai paraméterek holisztikus összefüggéseinek jelentősége

Az FFR mérésekből nyert nyomásparaméterek és a koronarográfias felvételek 3D rekonstrukciójából származó anatómiai értékek felhasználásával kalkulált áramlási eredmények alapján írtunk le egy új indexet, az áramlási szeparációs indexet (FSi). Ennek kidolgozása során a koszorúérrendszerben jelenlevő két különböző áramlási forma, a lamináris és turbulens áramlás megjelenítését is kitűztük célul.

A legújabb experimentális megfigyelések egyértelműen alátámasztják a turbulens áramlás meghatározó hatását az áramlási csúszási feszültség (*wall shear stress*: WSS) alakulására, és ezzel az ateroszklerotikus plakkok progressziójára is. A magas WSS a koszorúér pályában jelenlevő léziók vulnerabilitását fokozhatják, ezért a turbulens áramlásra utaló paraméterek felhívhatják a figyelmet arra, ha egy lézió potenciálisan ACS kialakulását eredményezheti. Ily módon az általunk meghatározott áramlási szeparációs index kóros értéke kijelölheti azokat az eltéréseket, melyek potenciálisan egy ACS forrása lehetnek.

Módszerünk segítségével idővesztés nélkül leírható a vizsgált szűkület funkcionalitása, valamint progresszióra gyakorolt hatása, minden olyan esetben, amikor a vizsgálat során FFR mérés történik. A kalkulált index támogathatja az optimális terápiás döntés meghozatalát, mivel a funkcionális megítélésben az FFR-en túl további prognosztikai információt is adhat. Számításainkkal az epikardiális lézió komplex hatása alapján dönthetünk a revaszkularizáció szükségességéről és formájáról.

Vizsgálatunkban szignifikáns korrelációt azonosítottunk a klinikai tanulmányokban egyértelműen prognosztikai szereppel bíró FFR és a kalkulált FSi között. Ez az eredményünk jól egybeesik azon korábbi megfigyelésekkel, miszerint a maximális hiperémia mellett meghatározott nyomásgradiens összefügg a patológiás véráramlási szeparációval. Figyelembe kell vennünk azonban azt is, hogy az FFR csak a hiperémiás nyomásgradienssel számol, így nem utal a patológiás áramlás során nyugalomban is kialakuló jellegzetességekre. A koszorúérrendszer belfelszíne nyilvánvalóan hosszabb ideig van kitéve a nyugalmi kóros áramlási viszonyoknak, mint a hiperémia alattiaknak. Ezért a nyugalmi áramlás során is jelenlevő kóros áramlási szeparáció a lézió progressziója szempontjából legalább annyira fontos lehet, mint a hiperémia alatt detektált eltérések. Ezen koncepció alapján minél magasabb az FSi érték annál magasabb az koronáriabetegség progressziójának a rizikója. Feltételezésünk szerint a nyugalmi áramlási viszonyokat is

figyelembe vevő FSi potenciálisan az FFR-nél is hatékonyabb prognosztikai marker lehet a CV végpontesemények előrejelzése szempontjából.

6. Az új eredmények összefoglalása és gyakorlati jelentőségük bemutatása

6.1. 3D rekonstrukcióval történő plakkjellemzés

A 2012-es tanulmányunkban kimutattuk, hogy a 3D mérés nemcsak a relatív és abszolút átmérő- vagy átmetszet-szűkület mértékének (%) és abszolút értékének (mm, mm²) pontosabb megítélésével segíthet a szűkület jelentőségének a megítélésében, hanem a plakktömeg kvantitálása a lézió funkcionalitását illetően is jobb tájékoztatást ad, mint a 2D-QCA. Eseteink alapján, ha az adott lézió szegmentumában a “funkcionális” 3D plakk-térfogat nagyobb, mint a normal érlumen 44%-a, akkor kóros FFR értékre számíthatunk.

6.2. CFD alapú FFR számítás (FFR_{QCA})

Már 2014-ben nyilvánvaló volt, hogy az FFR-t az invazív nyomásmérő drót használatának alternatívájaként az angiográfiai adatokból kiszámító algoritmusok növelhetik a funkcionális szemléletű klinikai döntéshozás elérhetőségét és elterjedését.

A nemzetközi kooperációban fejlesztett FFR_{QCA} újszerű és pontos eszközt kínált az FFR gyors kiszámításához. Az FFR_{QCA}-nak a teljes rekonstruált érre vonatkoztatott virtuális FFR *pull back* görbéje pontosan azonosította a funkcionális lézió helyét a stentelés számára. Az FFR_{QCA} számítása a hiperémiás képkockaszám alapján történt, amit egy korábbi úttörő hazai vizsgálatomban elsőként használtam a nyomásgrádiens kiszámításához.

Később a Medis cég ezen kutatás alapján fejlesztette ki a *quantitative flow ratio* (QFR) szoftverét, amely azóta diagnosztikus eljárásként CE és FDA engedélyt is kapott.

6.3. Egyszerűsített kevésbé invazív FFR számítás (FFR_{sim})

A 2018-ban publikált kutatásunk során kapott eredmények alapján azt találtuk, hogy a 3D QCA rekonstrukcióból és a TIMI *frame count* adatokból az általunk kidolgozott egyszerűsített FFR_{sim} modell alapján a koszorúér szűkületeken kialakuló nyomásesések a klinikai gyakorlat szempontjából elfogadható pontossággal kiszámíthatóak. Az FFR_{sim} diagnosztikus képessége hasonlónak bizonyult az irodalomban közölt más képalapú FFR számítási módszeréhez. Az egyszerűsített számításunk speciális szoftver nélkül Excel platformon is megvalósítható.

Javaslatot tettünk egy olyan diagnosztikus algoritmusra, melynek során az FFR_{sim} alkalmazásával a vizsgált betegpopulációból kiválaszthatók a biztosan intervenciót igénylők és a csak konzervatív módon kezelendők csoportja, csökkentve ezzel az invazív FFR vizsgálatok számának szükségességét. Ezáltal azt is remélhetjük, hogy a valóban indokolt invazív mérések viszont biztosabban elvégzésre kerülnek.

6.4. A hidrosztatikai nyomás hatása az intrakoronáriás fiziológiai paraméterekre

2021-ben publikáltuk, hogy az invazív angiográfias felvételek felhasználásával végzett 3D koszorúér-rekonstrukció alapján hogyan határozható meg az aortanyomást mérő katétervég és a nyomásmérő szenzor közötti hidrosztatikai nyomáshibát okozó magasságkülönbség. A

2D és 3D módszerrel végzett magasságkülönbség meghatározás szoros korrelációt mutatott egymással. Bizonyítottuk, hogy a hidrosztatikai nyomás számításának klinikai jelentősége elsősorban a szignifikancia határán mozgó koszorúerszűkületek esetén kifejezett. Azt is demonstráltuk, hogy a hidrosztatikai nyomáshiba korrekciója különösen a disztális koronária-szegmentumokban történő nyomásmérések esetében fontos.

6.5. Nyomás- és 3D-alapú koszorúér áramlási tartalék (CFR_{p-3D}) meghatározása hidrosztatikus nyomáskorrekcióval

Korábbi publikációk szerint az úgynevezett nyomásalapú koszorúér áramlási rezerv (CFR_{pb}) a CFR lehetséges tartományát határozza meg a nyugalmi és a hiperémiás nyomások alapján. A disztális nyomás hidrosztatikus nyomáskorrekciója azonban nélkülözhetetlen a nyomásból származtatott CFR meghatározásakor, ahogyan ezt elsőként mutattuk ki a 2022-ben megjelent cikkünkben. Azt is igazoltuk, hogy még a kismértékű hidrosztatikus nyomásnak is jelentős befolyása lehet a mért nyomásgradiensre, különösen a nyugalmi állapotra jellemző enyhe nyomásgradiensek esetén. Bizonyítottuk, hogy a hidrosztatikai nyomáshiba korrekciója jelentős különbségeket eredményez az eredeti (korrigálatlan) CFR_{pb} és CFR_{p-3D} értékekben, leginkább a magasabb CFR-értéktartományban.

A hidrosztatikus nyomás kiegyenlítésével korrigált CFR_{p-3D} értékekkel erős korrelációt mutattunk ki az egyéni CFR_{p-3D} és a CFR_{Doppler} értékek között, míg a hidrosztatikus nyomás kijavítása nélkül csak gyenge korrelációt találtunk. A hidrosztatikus nyomás kiegyenlítésének kiküszöbölése jelentősen növelte a módszer specificitását (46,1% -ról 92,3% -ra).

Eredményeink azt mutatják, hogy ez a módszer a rutin FFR mérés során lehetővé teszi mind a makro-, mind a mikrovaszkuláris fiziológiai értékelést, így hatékonyan támogathatja az egyéni terápia kiválasztására vonatkozó klinikai döntést.

6.6. Holisztikus koszorúér-fiziológiai megjelenítés és az áramlási szeparációs index számítása érspecifikus áramlástartományban

A 2021-ben közölt kutatásunkban a 3D koszorúér rekonstrukció és FFR vizsgálat során nyert anatómiai- és nyomásparemeterek felhasználásával egy olyan index kidolgozásáról számoltunk be, amely figyelembe veszi a koszorúerekben kialakuló összetett áramlási viszonyokat. A nyomás-áramlás összefüggések alapján meghatározott *flow separation indexet* (FS_i) a kóros áramlás indikátoraként vizsgáltuk.

Az individuális nyomás- és áramlásösszefüggést egy ún. holisztikus fiziológiai diagramon mutattuk be, amely az adott érben jelenlevő nyugalmihoz viszonyított áramlásarány függvényében jelzi a kialakuló nyomásarányokat, és az áramlásszétválás mértékét.

Az FS_i kitűnően korrelált a randomizált klinikai tanulmányokban igazolt prognosztikai szereppel bíró FFR-rel, de alkalmazásával további, az érrendszer fiziológiai jellegzetességeire utaló adatokat is kaptunk. A nyugalmi viszonyokat is figyelembe vevő FS_i potenciálisan jobb prognosztikai marker lehet a kizárólag csak a hiperémiás áramlással kalkulált értékkel szemben. Módszerünk elméleti bázist jelenthet további klinikai kutatásokhoz, melyek során a koszorúér ateroszklerózis természetes lefolyása és a különböző terápia hatásai mérhetők fel.

7. Köszönetnyilvánítás

Szeretném hálámat kifejezni korábbi tanítóimnak, tanárainak, munkahelyi vezetőimnek és munkatársaimnak. Orvostanhallgatóként a tudomány iránti alázatát Kovács László későbbi akadémikus professzor témavezetése alatti TDK munkám során tanultam meg. Az első munkahelyemen, Nyíregyházán Szegedi János főorvos úr osztályán a belgyógyászat és a kardiológia alapjainak elsajátítása mellett lehetőséget kaptam a klinikai kutatásba való bekapcsolódásba is. Végtelen hálával tartozom Voith László tanár úrnak, aki 1993-ban meghívott a debreceni Szív és Tüdőgyógyászati Klinikára és bevezetett az invazív kardiológia rejtelmébe. Ez a munkahely Édes István professzor úr 1994-es érkezését követően hatalmas klinikai és tudományos fejlődésnek indult, és számomra is lehetőséget biztosított nemzetközi szintű kutatómunka végzésére. 1996-ban hathónapos tanulmányúton vehettem részt a belgiumi Nuclear Medicine Department of Catholic University Leuvenen; témavezetőm Luc Mortelmans professzor volt. 1998-ban a European Society of Cardiology ösztöndíjával a londoni Hammersmith Hospital-ban a mikrovaszkuláris koszorúérbetegség egyik legelismertebb szakértőjénél Paolo Camici professzornál tölthettem el három hónapot.

A hazai invazív koronáriás fiziológiai méréseket 2001-től a később tragikusan elhunyt Apró Dezső barátommal kezdtük. Ez a terület került a kutatási tevékenységem középpontjába, és a későbbiekben a leideni egyetemmel született kooperáció során az azóta a Shanghai egyetem professzoraként dolgozó világszerte elismert Shegxian Tu első szerzőségével 2014-ben a JACC Cardiovascular Intervention-ben közöltük a képalapú fiziológiai témában megkerülhetetlen cikkünket.

Az egyszerűsített FFR számítás kidolgozása már elsősorban Nyíregyházán történt, az akkor Polgár Péter professzor úr által vezetett belgyógyászati osztályon. A tudományos munkánkat Tar Balázs kollégámmal végeztük, eredményeinket a Eurointervention-ban 2018-ban közöltük.

Köszönettel tartozom a többi, témavezetésem alatt sikeresen PhD fokozatot szerzett barátomnak is a további tudományos eredményeink eléréséhez segítő áldozatos munkájáért, így Kolozsvári Rudolfnak, Balogh Emíliának, Rácz Ildikónak, Szabó Gábor Tamásnak és Üveges Áronnak, továbbá Ágoston András jelenlegi PhD hallgatónak. Hálás vagyok minden TDK hallgatóm segítségéért is.

Külön köszönet illeti Csanádi Zoltán professzor urat, a Debreceni Egyetem Kardiológiai Intézet jelenlegi vezetőjét, akinek a támogatásával a mikrovaszkuláris funkció megítélésére kifejlesztett eljárásunk szabadalmaztatását a Debreceni Egyetem egy *proof of concept* pályázat keretében támogatta.

Köszönettel tartozom a Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika valamint a nyíregyházi Jósa András Kórház dolgozóinak, akik lehetővé tették a kutatásaim zavartalan lebonyolítását.

Nagyra értékelt segítséget nyújtottak a kutatásainkhoz és közleményeink megírásához az együttműködő hazai intézetek: a szegedi és a pécsi orvostudományi egyetemek, a győri Petz Aladár kórház, a Balatonfüredi Állami Szívkórház valamint a Budapest Műszaki- és Gazdaságtudományi Egyetemen Hidrodinamikai Tanszéke.

Köszönöm minden társszerző kollégám értékes hozzájárulását.

Végül, de nem utolsó sorban köszönet illeti családomat, elsősorban feleségemet és fiaimat, akik mindvégig támogattak, és elviselték időigényes munkám során óhatatlanul bekövetkező elhanyagolásukat.

Támogatás:

A disszertációban szereplő szabadalom kifejlesztése a Debreceni Egyetem Innovációs Alapjának Proof of Concept Programjából valósult meg (PoC 007).

A disszertációban felhasznált saját közleményeim

1. **Koszegi Z.**, Maes A., Piessens J., Van de Werf F., Mortelmans L.: Segmental comparison between coronary angiography and PET reveals low predictive value of epicardial flow for viability. *European Heart Journal*, 1998; 19(6): 959-967 (IF: **5,153**)
2. **Koszegi Z.**, Balkay L, Galuska L, Varga J, Hegedus I, Fulop T, Balogh E, Jenei C, Szabo G, Kolozsvári R, Racz I, Edes I: Holistic polar map for integrated evaluation of cardiac imaging results. *Comput Med Imaging Graph*. 2007;31(7):577-86. (IF: **0,909**)
3. G Szabó, R Veisz, P Gergely, L Balkay, L Herczeg, J Varga, R Kolozsvári, T Ungvári, I Rácz, I Édes, **Zs Koszegi**: Integration of Standard Myocardial and Epicardial Segmentation: Validation by Computed Tomography and Autopsy Studies. *Computers in Cardiology* 2009;36:349–351.
4. **Z Kőszegi**, B Tar, S Ember, P Lugosi, Z Béres, J Sánta, M Sváb, S Bakk, R Kolozsvári, P Polgár: Calculation the Translesional Pressure Gradients on Coronary Stenosis by Combining Three-dimensional Coronary Angiography Parameters with Frame Count Data. *Computing in Cardiology* 2011;38:729-732.
5. **Kőszegi Z.**, Tar B. Prediction of fractional flow reserve using contrast media flow data under vasodilatation and the parameters of 3D coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:B67–8. (abstract)
6. Kolozsvári R, Tar B, Lugosi P, Sánta J, Béres Z, Ungvári T, Polgár P, **Kőszegi Z.** Plaque volume derived from three-dimensional reconstruction of coronary angiography predicts the fractional flow reserve. *Int J Cardiol*. 2012;160(2):140-4. (IF: **6,802**)
7. Tu S, Barbato E, **Kőszegi Z.**, Yang J, Sun Z, Holm NR, Tar B, Li Y, Rusinaru D, Wijns W, Reiber JH. Fractional flow reserve calculation from 3-dimensional quantitative coronary angiography and TIMI frame count: a fast computer model to quantify the functional significance of moderately obstructed coronary arteries. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(7):768-77. (IF: **7,14**)
8. Rácz I, Fülöp L, Kolozsvári R, Szabó GT, Bódi A, Péter A, Kertész A, Hegedüs I, Édes I, Balkay L, **Kőszegi Z.** Wall motion changes in myocardial infarction in relation to the time elapsed from symptoms until revascularization. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(5):363-70. (IF: **1,14**)
9. Tar B, Jenei C, Dezsai CA, Bakk S, Beres Z, Santa J, Svab M, Szentes V, Polgar P, Bujaky C, Czuriga D, **Kőszegi Z.** "Less Invasive" Fractional Flow Reserve Measurement From 3-Dimensional Quantitative Coronary Angiography and Classic Fluid Dynamic Equations. *EuroIntervention*. 2018. 20;14(8):942-950 (IF: **5,165**)
10. Csippa B, Üveges Á, Gyürki D, Jenei C, Tar B, Bugarin-Horváth B, Szabó GT, Komócsi A, Paál G, **Kőszegi Z.** Simplified coronary flow reserve calculations based on three-dimensional coronary reconstruction and intracoronary pressure data. *Cardiol J*. 2021. doi: 10.5603/CJ.a2021.0117.(IF: **2,737**)
11. Szabó GT, Üveges Á, Tar B, Ágoston A, Dorj A, Jenei C, Kolozsvári R, Csippa B, Czuriga D, **Kőszegi Z.** The Holistic Coronary Physiology Display: Calculation of the Flow Separation Index in Vessel-Specific Individual Flow Range during Fractional Flow Reserve Measurement Using 3D Coronary Reconstruction. *J Clin Med*. 2021;10(9):1910. doi: 10.3390/jcm10091910. (IF: **5,583**)
12. Tar B, Jenei C, Üveges Á, Szabó GT, Ágoston A, Dézsi CA, Komócsi A, Czuriga D, Juhász A, **Kőszegi Z.** Hyperemic contrast velocity assessment improves accuracy of the image-based fractional flow reserve calculation. *Cardiol J*. 2021;28(1):163-165. doi: 10.5603/CJ.a2020.0144. (IF: **2,737**)

13. Üveges Á, Tar B, Jenei C, Czuriga D, Papp Z, Csanádi Z, **Kőszegi Z**. The impact of hydrostatic pressure on the result of physiological measurements in various coronary segments. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(1):5-14. doi: 10.1007/s10554-020-01971-w. (IF: **2,357**)
14. **Kőszegi Z**, Berta B, Tóth GG, Tar B, Üveges Á, Ágoston A, Szücs A, Szabó GT, Barta J, Szük T, Czuriga D, Komócsi A, Ruzsa Z. Anatomical Assessment vs. Pullback REsting full-cycle rAtio (RFR) Measurement for Evaluation of Focal and Diffuse Coronary Disease: Rationale and Design of the "READY Register". *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:784220. (IF: **4,79**)
15. Tar B, Ágoston A, Üveges Á, Szabó GT, Szük T, Komócsi A, Czuriga D, Csippa B, Paál G, **Kőszegi Z**. Pressure- and 3D-Derived Coronary Flow Reserve with Hydrostatic Pressure Correction: Comparison with Intracoronary Doppler Measurements. *J Pers Med*. 2022 May 12;12(5):780. doi: 10.3390/jpm12050780. (IF: 3,4 **3,508**)
16. Kest M, Ágoston A, Szabó GT, Kiss A, Üveges Á, Czuriga D, Komócsi A, Hizoh I, **Kőszegi Z**. Angiography-based coronary microvascular assessment with and without intracoronary pressure measurements: a systematic review. *Clin Res Cardiol*. 2023 Nov 21. doi: 10.1007/s00392-023-02338-6. Epub ahead of print. PMID: 37987840. (IF: **5,0**)

Szabadalmi beadvány

Methods and device to generate predictors for prognostic characterisation of coronary artery disease (WO2019175612A2),

Inventor: Zsolt KŐSZEGI, Application PCT/HU2019/050008

Az értekezéshez szorosan nem kötődő egyéb eredeti közlemények

1. G Szabó, R Veisz, P Gergely, L Balkay, L Herczeg, J Varga, R Kolozsvári, T Ungvári, I Rác, I Édes, **Zs Kőszegi**: Integration of Standard Myocardial and Epicardial Segmentation: Validation by Computed Tomography and Autopsy Studies. *Computers in Cardiology* 2009;36:349–351.
2. T Ungvári, J Sánta, Z Béres, B Tar, P Sánta, P Lugosi, **Zs Kőszegi**: Evaluation of the Spatial Changes of the Coronary Morphology Due to Stent Implantation with Three-Dimensional Angiography. *Computers in Cardiology* 2009;36:649–651.
3. Péter Lugosi, János Sánta, Péter Sánta, Zoltán Béres, Balázs Tar, Péter Polgár, **Zsolt Kőszegi**: Nonhyperemic Intracoronary Pressure Waveform Analysis Predicts the Fractional Flow Reserve. *Computers in Cardiology* 2010;37:1079–1082.
4. Szabó GT, Rác I, **Kőszegi Z**: Elective intra-aortic balloon pump placement in high-risk percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2010; 304(20):2241. (letter) (IF: **28,90**)
5. **Z Kőszegi**, B Tar, S Ember, P Lugosi, Z Béres, J Sánta, M Sváb, S Bakk, R Kolozsvári, P Polgár: Calculation the Translesional Pressure Gradients on Coronary Stenosis by Combining Three-dimensional Coronary Angiography Parameters with Frame Count Data. *Computing in Cardiology* 2011;38:729-732.
6. Balogh E, Bereczky Z, Katona E, **Kőszegi Z**, Edes I, Muszbek L, Czuriga I. Interaction between homocysteine and lipoprotein(a) increases the prevalence of coronary artery disease/myocardial infarction in women: A case-control study. *Thromb Res*. 2012;129(2):133-138. (IF:**2,372**)
7. Kolozsvári R, Galajda Z, Ungvári T, Szabó G, Rác I, Szerafin T, Herzfeld I, Edes I, Peterffy A, **Kőszegi Z**. Various clinical scenarios leading to development of the string sign of the internal thoracic artery after coronary bypass surgery: the role of competitive flow, a case series. *J Cardiothorac Surg*. 2012; 7(1):12. (IF: **0,91**)
8. Csaba Jenei, Tamás Ivánfai, Bálint Kőszegi, **Zsolt Kőszegi**: Webbase Online Consulting System for Quasi Real Time Consultations of Cardiac Images. *Computing in Cardiology* 2013; 40:975-978.
9. B Tar, S Bakk, Z Béres, J Sánta, P Polgár, Shengxian Tu, **Z Kőszegi**: The Effect of the Sensor Position of the Pressure Wire Distal to a Coronary Stenosis on the Calculated Fractional Flow Reserve. *Computing in Cardiology* 2013; 40:1099-1102.

10. Gabor Tamas Szabó, Edina Nagy-Baló, Bertalan Kracsó, Gusztáv Vajda, Ildikó Rác, Kálmán Rác, Gergely Péter, László Herczeg, István Édes and **Zsolt Kőszegi**: Pathological validation of a new angiographic area at risk prediction. *Exp Clin Cardiol.* 2014; 20(1): 422-427 (IF: **1.10**)
11. **Kőszegi Z**, Szük T, Vajda G, Marty F, Jenei C. Optical coherence tomography imaging of intrastent neointimal bridge caused by semicircumferencial dissection after drug eluting balloon dilatation of instant restenosis of saphenous venous graft. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014;14(2):E5. (IF:**0.715**)
12. Tar B, Koós I, **Kőszegi Z**. OCT follow up of segmentally crushed stents in reopened coronary artery. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2014;30(8):1457-9. (IF:**2.32**)
13. Kracsó B, Garai I, Barna S, Szabó GT, Rác I, Kolozsvári R, Tar B, Jenei C, Varga J, **Kőszegi Z**. Relationship between reversibility score on corresponding left ventricular segments and fractional flow reserve in coronary artery disease. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014 11. doi: 10.5152/akd.2014.5500. (IF: **1.14**)
14. Maros T, Szerafin T, Peterffy A, Racz I, **Koszegi Z**. Stent graft implantation in spontaneously recanalized LIMA graft after redo coronary bypass operation, *Cor et Vasa* 57 (2015) e330–e333 (IF: **0.147**)
15. Jenei C, Závodszy G, Paál G, Tar B, **Kőszegi Z**. High shear stress on the background of clinical restenosis at the site of step-down phenomenon after drug eluting stent implantation, *Cor et Vasa*, Available online 11 Sept. 2015, ISSN 0010-8650, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crvasa.2015.08.005>. (IF: **0.147**)
16. Jenei C, Balogh E, Szabó GT, Dézsi CA, **Kőszegi Z**. Wall shear stress in the development of instant restenosis revisited. A critical review of clinical data on shear stress after intracoronary stent implantation. *Cardiol J.* 2016;23(4):365-73. (IF: **1.13**)
17. Balogh E, Maros T, Daragó A, Csapó K, Herceg B, Nyul B, Czuriga I, Bereczky Z, Édes I, **Koszegi Z**. Plasma homocysteine levels are related to medium-term venous graft degeneration in coronary artery bypass graft patients. *Anatol J Cardiol.* 2016;16(11):868-873. (IF: **1.14**)
18. Komócsi A, Simon M, Merkely B, Szük T, Kiss RG, Aradi D, Ruzsa Z, Andrassy P, Nagy L, Lupkovics G, **Kőszegi Z**, Ofner P, Jánosi A. Underuse of coronary intervention and its impact on mortality in the elderly with myocardial infarction. A propensity-matched analysis from the Hungarian Myocardial Infarction Registry. *Int J Cardiol.* 2016;214:485-90. (IF: **4.638**)
19. Komócsi A, Aradi D, Szük T, Nagy GG, Noori E, Ruzsa Z, Kiss RG, Andrassy P, Nagy L, Nagy FT, Lupkovics G, **Kőszegi Z**, Dézsi CA, Papp E, Molnár Z, Kupó P, Ofner P, Merkely B, Jánosi A. Comparison of Platelet Function Guided Versus Unguided Treatment With P2Y12 Inhibitors in Patients With Acute Myocardial Infarction (from the Hungarian Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol.* 2018. 15;121(10):1129-1137 (IF: **4.6**)
20. Jánosi A, Ferenci T, Ofner P, Lupkovics G, Becker D, Faluközy J, Polgár P, **Kőszegi Z**, Horváth I, Jambrik Z, Szentés V, Merkely B, Dézsi CA. Does Gender Have Prognostic Value Among Patients with Myocardial Infarction? Analysis of the Data from the Hungarian Myocardial Infarction Registry. *J Womens Health (Larchmt).* 2018 Oct 10. doi: 10.1089/jwh.2017.6763. Epub ahead of print. PMID: 30307791. (IF: **2.009**)
21. Üveges Á, Jenei C, Kiss T, Szegedi Z, Tar B, Szabó GT, Czuriga D, **Kőszegi Z**. Three-dimensional evaluation of the spatial morphology of stented coronary artery segments in relation to restenosis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019; 35(10):1755-1763. (IF: **1.86**)
22. Jánosi A, Ferenci T, **Kőszegi Z**, Nagy GG, Jambrik Z, Ruzsa Z, Lupkovics G, Csanádi Z, Becker D, Merkely B, Andráska P. Obstruktív koszorúér-betegség nélkül kialakuló heveny szívizominfarktus (MINOCA) – gyakoriság és prognózis [Myocardial infarction without obstructive coronary artery disease (MINOCA) - prevalence and prognosis]. *Orv Hetil.* 2019;160(45):1791-1797. (IF: **0.564**)
23. Chichareon P, Modolo R, Kogame N, Takahashi K, Chang CC, Tomaniak M, Botelho R, Eeckhout E, Hofma S, Trendafilova-Lazarova D, **Kőszegi Z**, Iñiguez A, Wykrzykowska JJ, Piek JJ, Garg S,

- Hamm C, Steg PG, Jüni P, Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, Onuma Y, Serruys PW. Association of diabetes with outcomes in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Pre-specified subgroup analysis from the randomized GLOBAL LEADERS study. *Atherosclerosis*. 2020;295:45-53. (IF: 4.579)
24. Péterffy Á, Molnár F, Sipos D, Maros T, **Kőszegi Z**. A Magyarországon végzett első arteria mammaria interna graftolás harmincöt éves coronarographiás utánkövetése [Thirty-five-year angiographic follow-up of the first coronary bypass surgery by internal mammary artery in Hungary]. *Orv Hetil*. 2020;161(9):354-358. (IF: 0.564)
 25. Csippa B, Üveges Á, Gyürki D, Jenei C, Tar B, Bugarin-Horváth B, Szabó GT, Komócsi A, Paál G, **Kőszegi Z**. Simplified coronary flow reserve calculations based on three-dimensional coronary reconstruction and intracoronary pressure data. *Cardiol J*. 2021. doi: 10.5603/CJ.a2021.0117.(IF: 2.737)
 26. Kolozsvári R, Bakk S, Tar B, Rác Á, Szabó GT, **Kőszegi Z**. Fractional Flow Reserve-Guided Stenting of Epicardial Collateral Channel in Chronic Left Main Total Occlusion. *Cardiovasc Revasc Med*. 202;33:68-69. doi: 10.1016/j.carrev.2021.08.013. (IF 1.168)
 27. Szabó GT, Ágoston A, Csató G, Rác I, Bárány T, Uzonyi G, Szokol M, Sárman B, Jebelovszki É, Édes IF, Czuriga D, Kolozsvári R, Csanádi Z, Édes I, **Kőszegi Z**. Predictors of Hospital Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome Complicated by Cardiogenic Shock. *Sensors (Basel)*. 2021;21(3):969. doi: 10.3390/s21030969. (IF: 3.576)
 28. Csató G, Erdei N, Ványai B, Balla T, Czuriga D, Csanádi Z, **Kőszegi Z**, Édes I, Szabó GT. Predictors of restenosis following percutaneous coronary stent implantation: The role of trimetazidine therapy. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jul 22;9:873899. doi: 10.3389/fcvm.2022.873899. (IF: 5.846)
 29. Racz AO, Racz I, Szabo GT, Uveges A, **Kőszegi Z**, Penczu B, Kolozsvari R. The Effects of Percutaneous Coronary Intervention on the Flow in Acute Coronary Syndrome Patients-Geometry in Focus. *J Pers Med*. 2022;12(8):1264. doi: 10.3390/jpm12081264. PMID: 36013213 (IF: 3.4)
 30. Jenei C, Tar B, Ágoston A, Sánta P, Sánta J, Csippa B, Wéber R, Gyürki D, Halász G, Szabó GT, Czuriga D, **Kőszegi Z**. Novel Method to Detect Pitfalls of Intracoronary Pressure Measurements by Pressure Waveform Analysis. *J Pers Med*. 2022;12(12):2035. doi: 10.3390/jpm12122035. PMID: 36556256 (IF: 3.4)
 31. Racz AO, Szabo GT, Papp T, Csippa B, Gyurki D, Kracsko B, **Kőszegi Z**, Kolozsvari R. Potential Clinical Usefulness of Post-Valvular Contrast Densities to Determine the Severity of Aortic Valve Stenosis Using Computed Tomography. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(10):412. doi: 10.3390/jcdd10100412. PMID: 37887859; PMCID: PMC10607528. (IF:2.4)
 32. Illési Á, Fejes Z, Pócsi M, Debreceni IB, Hodosi K, Nagy B Jr, Kappelmayer J, **Kőszegi Z**, Csanádi Z, Szük T. Technically Challenging Percutaneous Interventions of Chronic Total Occlusions Are Associated with Enhanced Platelet Activation. *J Clin Med*. 2023;12(21):6829. doi: 10.3390/jcm12216829. PMID: 37959293; PMCID: PMC10648871. (IF: 3.9)

Tudományos közlemények	Száma		Hivatkozások 1	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Tudományos folyóiratcikk²	<u>55</u>			
szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű		<u>29</u>	<u>391</u>	<u>514</u>
szakcikk hazai idegen nyelvű		0	0	0
szakcikk magyar nyelvű		<u>14</u>	<u>14</u>	<u>23</u>
szakcikk sokszerzős, érdemi szerzőként ³		<u>1</u>	<u>3</u>	<u>14</u>
összefoglaló közlemény		<u>4</u>	<u>20</u>	<u>23</u>
rövid közlemény		<u>7</u>	<u>3</u>	<u>8</u>
II. Könyvek	0			
a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként	0			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv		0	0	0
b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként	0			
idegen nyelvű		0		
magyar nyelvű		0		
bb) Felsőoktatási tankönyv		0		
III. Könyvrészlet	<u>3</u>			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		0	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet		<u>3</u>	0	0
IV. Konferenciaközlemény⁴	<u>9</u>		<u>3</u>	<u>10</u>
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)		<u>3</u>	0	0
Tudományos közlemények összesen (I.-IV)		<u>64</u>	<u>434</u>	<u>592</u>
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	<u>67</u>		<u>434</u>	<u>592</u>

V. További tudományos művek	<u>12</u>			
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratban megjelent teljes folyóiratcikket is		<u>6</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok		<u>4</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
Oltalmak (szabadalmak)		<u>2</u>	0	0

VI. Hivatkozott absztraktok⁵	<u>5</u>		<u>3</u>	<u>7</u>
Összes hivatkozás¹			<u>441</u>	<u>604</u>
Hirsch index⁶	<u>12</u>			
g index⁶	<u>24</u>			

Speciális tudományometriai adatok	Száma	Összes hivatkozás
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	12	37
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	26	122
A tudományos fokozat (PhD 2001) elnyerése utáni teljes tudományos folyóiratcikkek száma	48	553
Az utolsó 10 év (2014-) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	36	473
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	294	48,68%
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben		59
Jelentés, guideline	0	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő ⁷	11	4530

Megjegyzések:

1 a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli, a WoS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott adatok

2 lektorált, tudományos folyóiratban

3 a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja

4 konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben

5 nem-hivatkozott absztrakt itt nem kerül az összesítésbe

6 a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli összes hivatkozással számolva. A Hirsch és a g index definíciója

7 közreműködés esetén a csoportos szerzőségű közlemények hivatkozottsága külön értékelendő, és nem számítható be az összesített hivatkozások közé

n.a. = nincs adat