

# **EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Dr. Üveges Áron**

**A háromdimenziós koszorúér-rekonstrukció szerepe a  
stentimplantáció tervezésében és az intrakoronáriás fiziológiai  
mérések pontosításában**

**DEBRECENI EGYETEM  
LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA  
Debrecen, 2021.**

# **EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

## **A háromdimenziós koszorúér-rekonstrukció szerepe a stentimplantáció tervezésében és az intrakoronáriás fiziológiai mérések pontosításában**

**Dr. Üveges Áron**

**Témavezető: Dr. Kőszegi Zsolt**



**DEBRECENI EGYETEM  
LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA  
Debrecen, 2021.**

# Tartalomjegyzék

Gyakori rövidítések jegyzéke.....	5
1. Bevezetés és irodalmi áttekintés.....	7
1.1. A miokardium vérellátása.....	7
1.2. Krónikus koronária szindróma (CCS: Chronic Coronary Syndrome).....	7
1.3. A perkután koronária intervenció és különböző revaszkularizációs technikák.....	9
1.4. In-stent restenosis.....	10
1.5. A Frakcionált Áramlási Rezerv (FFR: Fractional Flow Reserve) és a nem-hiperémiás nyomásarány (NHPR: Non-Hyperemic Pressure Ratio) mérések.....	12
1.6. Komputertomográfia (CT) vs. invazív angiográfia.....	14
2. Módszerek.....	15
2.1. A vizsgálat formája és a vizsgált betegek köre.....	15
2.2. Intrakoronáriás nyomásmérés.....	17
2.3. 3D rekonstrukció.....	18
2.3.1. 3D rekonstrukció alapú görbületanalízis.....	21
2.3.2. 3D rekonstrukció alapú magasságkülönbség meghatározás.....	22
2.4. 2D alapú magasságkülönbség meghatározás.....	23
2.5. Syntax nomenklatúra alapján meghatározott koronária szegmentáció.....	23
2.6. A hidrosztatikai nyomással történő korrekció.....	24
2.7. Statisztikai analízis.....	25
3. Eredmények.....	27
3.1. Beteg- és léziókarakterisztika a görbületváltozás vizsgálatában.....	27
3.1.1. A 3D technikával végzett koszorúérgörbület-elemzés eredményei.....	28
3.1.2. Korreláció a 3D paraméterek stentelés előtti értékei és a stentelés hatására bekövetkező változásuk között.....	29
3.1.3. Hajlásszögek változása a stentelt szakasz széli részeinél.....	31
3.1.4. Logisztikus regressziós analízis az in-stent restenosis függvényében.....	32
3.1.5. Esetbemutató.....	33
3.2. Beteg- és léziókarakterisztika a hidrosztatikai nyomás vizsgálatában.....	34
3.2.1. A koronáriarendszer elemzése 3D rekonstrukció alapján.....	36
3.2.2. Korreláció a katétervég és a nyomásmérő szenzor közötti 3 és 2D módszerrel számított magasságkülönbségek vonatkozásában.....	36
3.2.3. A katétervég és a Syntax szegmentáció alapján meghatározott koszorúér-szegmentumok közötti magasságkülönbség elemzése.....	37
3.2.4. A hidrosztatikai nyomás hatása a nyugalmi Pd/Pa, illetve FFR értékekre különböző koszorúér-szegmentumonként vizsgálva.....	39

3.2.5. A testfelépítés magasságkülönbségre gyakorolt hatása .....	40
4. Megbeszélés .....	42
5. Összefoglalás .....	52
6. Summary.....	53
Irodalomjegyzék .....	54
Saját közlemények jegyzéke .....	65
Tárgyszavak .....	67
Keywords .....	67
Köszönetnyilvánítás.....	68

# Gyakori rövidítések jegyzéke

**2D** – kétdimenziós

**3D** – háromdimenziós

**ACR** (arc-chord ratio) – ív-húr arány

**BMS** (*bare metal stent*) – egyszerű fémstent

**BVS** (*bioresorbable vascular scaffold*) – biológiailag felszívódó stent

**CCS** (Chronic Coronary Syndrome) – krónikus koronária szindróma

**CI** (*confidence interval*) – konfidencia intervallum

**CX** (*circumflex branch of coronary artery*) – körbefutó ág

**DEB** (*drug-eluting balloon*) – gyógyszerkibocsátó ballon

**DES** (*drug-eluting stent*) – gyógyszerkibocsátó stent

**DICOM** (*digital imaging and communications in medicine*) – digitális képkezelés formátuma

**EKG** – elektrokardiográfia

**FFR** (Fractional Flow Reserve) – frakcionált áramlási rezerv

**ISR** – in-stent restenosis

**LAD** (*left anterior descending artery*) – bal elülső leszálló ág

**LAO** (*left anterior oblique projection*) – bal elülső haránt projekció

**MACE** (*major acute cardiovascular events*) - jelentős akut kardiovaszkuláris események

**MLD** (*minimal lumen diameter*) – minimális lumen átmérő

**NHPR** (Non-Hyperemic Pressure Ratio) – nem-hiperémiás nyomásarány

**OR** (*odds ratio*) – esélyhányados

**PCI** (percutaneous coronary intervention) – perkután koronária intervenció

**PD** (*posterior descending artery*) – hátsó leszálló ág

**Post-stent** – stent beültetését követően

**Pre-stent** – stent beültetését megelőzően

**QCA** (*quantitative coronary analysis*) – kvantitatív koronária elemzés

**RAO** (*right anterior oblique projection*) – jobb elülső haránt projekció

**RCA** (*right coronary artery*) – jobb koszorúér

**ROC** (*Receiver Operating Characteristic*) – hatásfokmérő karakterstatisztika

# 1. Bevezetés és irodalmi áttekintés

## 1.1. A miokardium vérellátása

A szív izomzatának vérellátását biztosító koronáriarendszer fő ágai az aorta bal és jobb elülső Valsava tasakjából erednek. A bal koszorúér a bal elülső leszálló (LAD: left anterior descending) és a körbefutó (CX: circumflex) ágra oszlik. A LAD a szívcsúcs felé az elülső interventrikuláris árokban fut ellátva a bal kamra ezzel szomszédos területeit, a septum kétharmadát és a His-köteg bal szárát. A sulcus coronariusban haladó CX lefutása közben több ágat is lead, melyek közül általában a bal kamra felső részének vérellátásáért felelő artéria marginális (OM: obtuse marginal) a legnagyobb (1).

A koszorúerek fejlettsége és lefutása terén azonban egyéni variációk előfordulhatnak. Az ágrendszerek dominanciája szerint megkülönböztetünk bal-, illetve jobb domináns, valamint kiegyenlített koszorúérrendszert. Amennyiben az elülső atrioventricularis árokban haladó RCA adja le a szív basalis részén a posterior descendens (PD) és a posterolaterális (PL) ágat – az esetek 85%-a –, jobb domináns keringésről beszélünk. 8%-ra tehető a bal dominancia gyakorisága, ebben az esetben mindkét ágat a CX adja. Kiegyenlített keringés (7%) esetében a PD ág a körbefutó koszorúérből, a PL pedig a jobb koronáriából ered (2).

## 1.2. Krónikus koronária szindróma (CCS: Chronic Coronary Syndrome)

A koszorúérbetegség kórlefolyásának középpontjában az atheroszklerotikus plakkok epikardiális ereken történő kialakulása áll. A szűkületet nem minden esetben okozó meszesedésre jellemzőek lehetnek hosszabb, stabil időszakok, azonban magában hordozza plakkruptúra talaján bármikor kialakuló thrombotikus esemény rizikóját. A 2019-ben

átdolgozott ESC irányelvek megalkották a korábban használatos stabil koszorúérbetegség helyett a krónikus koronária szindróma (CCS: chronic coronary syndrome) fogalmát (3). Azoknál a betegeknél, akiknél klinikai vizsgálatokkal nem lehet biztosan kizárni a koszorúérbetegséget, non-invazív vizsgálatok végzése javasolt a diagnózis felállítása és rizikófelmérés céljából. A non-invazív vizsgálatmódszerek feloszthatóak a miokardiális iszkémiára irányuló funkcionális (pl. terheléses EKG, stressz echokardiográfia, stressz CMR, SPECT), és a koszorúér lumen vizualizálására irányuló anatómiai (pl. koronária CTA) módszerekre (4). Az olyan betegeknél, akiknél a koszorúérbetegség valószínűsége magas, a tünetek a megfelelő gyógyszeres kezelés mellett is fennállnak, vagy a típusos mellkasi fájdalmuk kis terhelésre is jelentkezik, a klinikum alapján magas rizikó esetén korai invazív koronária angiográfia javasolt előzetes non-invazív vizsgálatok nélkül is. Ennek során 50-90 %-os koszorúérszűkület vagy többérbetegség fennállása esetén invazív funkcionális vizsgálatok elvégzése javasolt, tekintettel a szűkületek angiográfiás és haemodinamikai súlyossága közötti gyakran fennálló diszkrepanciára (5-7).

A kutatások szerint az elektív koronária angiográfia során meghozott terápiás stratégiák 30-50 %-ban változnak meg a vizsgálat FFR méréssel történő kiegészítése esetén (8, 9).

A revaszkularizáció célja a miokardiális iszkémia és ennek klinikai manifesztációinak megszüntetése szignifikáns koszorúérszűkület fennállása esetén; valamint a jelentős akut kardiovaszkuláris események (MACE: major acute cardiovascular events) – miokardiális infarktus, hirtelen szívhalál – rizikójának csökkentése. A FAME 2 vizsgálat megerősítette, hogy az iszkémiát eredményező koszorúérszűkülettel rendelkező betegeknél (FFR <0,80) az optimális gyógyszeres kezelés mellett végzett PCI kedvezőbb klinikai kimenetelt eredményez a csupán gyógyszerrel történő kezeléshez képest (10).

### **1.3. A perkután koronária intervenció és különböző revaszkularizációs technikák**

A perkután koronária intervenció (PCI: percutaneous coronary intervention) fogalma magában foglalja a koronáriák szűkületeiben invazív módon, műtéti metszés nélkül végzett beavatkozásokat. Ennek során ballonos tágítással, speciális fémhálók (stentek) beültetésével, esetenként thrombus aspirációval szüntetik meg a véráramlás akadályát (11).

A mindennapi gyakorlatban végzett PCI során Seldinger technikával radiális vagy femorális artérián keresztül az aorta gyök magasságába, majd a koszorúérszájadékokba helyezett katéteren keresztül egy drót segítségével a kisméretűre préselt stentet a szűkülethez vezetik. Az összezárt ballon feltágításával a rajta lévő stent beágyazódik az érfal intima, esetenként média rétegébe (12).

A tágításkor átlagosan 12-20 atm nyomással felfújtt ballon a plakk összepréselését, az érfal elasztikus rostjainak megnyúlását eredményezi. Az első sikeres PCI-t Andreas Grüntzig, német radiológus és kardiológus végezte 1977-ben (13). Azóta a szívkatéterezés során használt ballonkatéterek profilmérete jelentős mértékben csökkent, javítva ezzel a mobilitásukat, az in-stent restenosis kezelésére pedig rendelkezésre állnak gyógyszerkibocsájtó ballonok (DEB: drug-eluting balloon) is, melyek az érintett stenten belül kinyitva a mechanikus hatás mellett ellátják az adott területet restenosis gátló anyaggal.

Az első stentbeültetés emberi koszorúérbe 1986-ra tehető, a Jacques Puel által vezetett beavatkozást a franciaországi Toulouse-ban végezték (14).

A 2000-es évek elején megjelentek a restenosis kiküszöbölése érdekében az első gyógyszerkibocsájtó stentek (DES: drug-eluting stent), 2006-ban pedig a biológiailag felszívódó stent (BVS: bioresorbable vascular scaffold) (11). Bár mindkét koncepció a restenosis rizikó csökkentését vette célkeresztbe, a gyógyszeres bevonat az idegen anyag által kiváltott

gyulladásos reakciót, a felszívódásra képes polimer eszköz pedig a fémháló által okozott tartós feszítettséget volt hivatott csökkenteni. Összehasonlító tanulmányok alapján a DES szuperiornak bizonyult a BVS-sel szemben az in-stent restenosis, stent thrombosis és a hirtelen szívhalál tekintetében egyaránt (15).

#### **1.4. In-stent restenosis**

Az elmúlt három évtized alatt a stent beültetés vált a tünetes koszorúérbetegség legelterjedtebb megoldásává (16). Az új, gyógyszerbevonattal ellátott eszközök ellenére az in-stent restenosis (ISR) továbbra is vezető oka a késői stentelégtelenségnek. Angiográfia során restenosisnak ítélnék meg egy korábbi tágítás helyén létrejött, 50%-os átmérőcsökkenésnél súlyosabb szűkületet (17). Az ISR bekövetkezésének gyakorisága szorosan összefügg a beteg klinikai karakterisztikájával. A legújabb regiszterek és nagy mintaelemszámú randomizált vizsgálatok az in-stent restenosis gyakoriságát 5%-ra, a stent thrombosis gyakoriságát 1 éven belül <1%-ra, ezt követően évi 0,2-0,4%-ra becsülik (18).

A restenosis első fázisában akut gyulladás zajlik, ilyenkor megfigyelhető a fehérvérsejtek, bizonyos mátrix komponensek és intramurális thrombusok felszaporodása (19). A második fázisban a krónikus gyulladás, a harmadikban az endothelium regenerálódás kerül előtérbe. Az in-stent restenosis klinikai megjelenése annak súlyosságától és a kórlefolyás gyorsaságától függően a tünetmentestől a stabil, esetleg instabil angina pectoris képéig igen sokféle lehet (20). A stentek alkalmazása a restenosis gyakoriságát közel a felére szorította vissza a kizárólag ballonnal végzett tágítás eredményeihez képest (16, 21, 22). A restenosis annak kiterjedése alapján diffúz és fokális formákra oszthatjuk (23).

A rizikófaktorok szisztémás (pl. diabetes mellitus), beavatkozáshoz köthető (pl. nem megfelelő stent-expanzió), valamint lokális tényezőkre oszthatók. Az interveniált érben előforduló helyi

faktorok közül az ISR tekintetében független prediktornak bizonyult a stent anyaghasználata, struktúrája, hossza és átmérője. Az adott koszorúerszegmentum kanyarulatossága szintén fontos tényezőnek mutatkozott (24). A jelentős görbületekben elhelyezkedő léziók hajlamosítanak a szívet érintő jelentős nem várt esemény (major adverse cardiac event: MACE) bekövetkezésére a stent-beültetést követően (25, 26). A jelenség mögött a fal csúsztató feszültség (wall sheer stress: WSS) változását feltételezték, mely hozzájárulhat az intima hiperpláziához (27-29). Azonban a kérdés megválaszolása – miszerint vajon az intima hiperplázia a gyógyulási folyamat része, vagy előrejelzője egy késői restenosisnak – még várat magára (30). A beültetendő stent hosszának tekintetében az eddigi kutatási eredmények nem teljesen egybehangzóak. Az általánosan elfogadott szemlélet szerint a szűkület lefedéséhez elegendő, minél rövidebb stent választása ajánlott, azonban több vizsgálatban nem találtak magasabb restenosis arányt a hosszabb stentek esetében (31-33).

A hagyományos kétdimenziós (2D) koronária angiográfia erősen limitálja az érkanyarulatosság jelentőségének megítélését. A kérdéses érszakasz anatómiai és térbeli lefutásának pontos megítélése háromdimenziós (3D) rekonstrukciót igényel. A jelenleg piacon lévő, 3D rekonstrukció alapú algoritmusok segítségével az ér görbületeinek hiteles geometriai elemzésére képes specifikus szoftvercsomagok ellenére (34, 35), az irodalomban jelenleg kevés adat áll rendelkezésünkre a 3D koszorúér-geometria és az ISR összefüggésének tárgykörében. Továbbá azok az adatok is hiányoznak, melyek pontosan leírják koszorúér 3D geometriájában stentbeültetés hatására bekövetkező változásokat.

## **1.5. A Frakcionált Áramlási Rezerv (FFR: Fractional Flow Reserve) és a nem-hiperémiás nyomásarány (NHPR: Non-Hyperemic Pressure Ratio) mérések**

A perkután koronária intervenció klinikai bevezetésével egyidőben, már 1977-ben Andreas Grüntzig is használta az intrakoronáriás nyomásmérést a lézió súlyosságának meghatározására (13). Csaknem 20 évvel később Nico Pijls és Bernard De Bruyne megalkották a fractional flow reserve (FFR) technikát, amely a szűkület hatására kialakuló nyomásesés mérésén alapul teljes hiperémia alatt (36, 37). Miután nagy, multicentrikus vizsgálatok (38-42) igazolták az FFR koncepció létjogosultságát, az Európai Kardiológus Társaság (ESC) miokardiális revaszkularizációra vonatkozó ajánlásába 2010-ben bekerült az eljárás (43).

Az aktuális irányelvek alapján a koszorúerszűkület súlyosságának megítélése céljából intrakoronáriás fiziológiai mérések elvégzése szükséges krónikus koronária szindrómában (CCS: Chronic Coronary Syndrome), amennyiben nem áll rendelkezésünkre az iszkémiát alátámasztó korábbi vizsgálat eredménye (44).

Jelenleg az FFR tekinthető arany-standardnak a miokardiális iszkémia és a revaszkularizációtól várható potenciális előny mértékének megítélésére (36, 39, 41, 45-48).

Az FFR a koszorúérben teljes hiperémia alatt disztálisan mérhető nyomás és az aortanyomás arányából számítható. A hiperémia indukciójához a gyakorlatban legtöbbször intrakoronáriás, vagy intravénás adenzint használunk (49).

A koncepció az ép koszorúéren 1,00 FFR normál értéket határoz meg, mely ellentmond azonban a Poiseuille törvény alapján minden esetben létrejövő áramlási nyomásvesztésnek (50). A prekonceptió szintén elhanyagolja a disztális nyomásmérés során fennálló hidrosztatikai nyomás jelenségét, melynek háttérében a koszorúerek eltérő lefutása áll. Utóbbi

magyarázza azokat az eredményeket, mikor az FFR mérés 1,00 fölötti értéket mutat például egy szűkülettől mentes körbefutó ágban.

Az intrakoronáriás fiziológiai mérések pontosságát számos tényező befolyásolja. Buktatói mind az előkészítés (kalibráció, equalizáció), mind a mérés kivitelezése (nem teljes hiperémia, drift, „whipping” [a vezető drót szenzora a koszorúér falához ütődve rövid kiugrásokat eredményez a nyomásgörbén], „wedging” [az ér katéter által történő elzáródása] jelenség) közben jelentkezhetnek. Mindezek mellett a koronária orificium és a nyomásmérő szenzor pozíciója között fennálló hidrosztatikai nyomáskülönbség jelentőségét általában figyelmen kívül hagyjuk.

Az FFR méréshez használatos vazodilatátor ágensek lehetséges mellékhatásai (pl. pitvar-kamrai blokk, bradycardia), valamint a relatíve magas áruk facilitálta a hiperémia nélkül is elvégezhető technikák létrejöttét. A nem-hiperémiás nyomásarányok (NHPR) nyugalmi állapotban, vazodilatáció nélkül kerülnek meghatározásra. Az átlagos nyugalmi disztális/aorta nyomásarány (Pd/Pa) és a diastole során legkisebb miokardiális rezisztencia fennállásakor mért nyugalmi disztális/aorta nyomásarány (iFR: instantaneous wafe-free ratio) a legfontosabb nem-hiperémiás paraméterek, melyek népszerűsége az adozin nélkül is elvégezhető mérésnek köszönhető. Korábbi klinikai vizsgálatok ((DEFINE-FLAIR, IFR SWEDEHEART) bizonyították, hogy az iFR az FFR-hez hasonlóan alkalmazható a revaszkularizáció szükségességének megítélésére (44, 51, 52). A nyugalmi Pd/Pa és az iFR értékek között pedig szoros korreláció mutatkozott (6, 53, 54). A nyugalmi Pd/Pa határértéke 0,92-nél került meghatározásra. A nyugalmi és a hiperémiás eljárások közötti prognosztikai különbségek részletes feltárása azonban még várat magára.

## **1.6. Komputertomográfia (CT) vs. invazív angiográfia**

Az elmúlt években több közlemény is foglalkozott az intrakoronáriás hidrosztatikai nyomás hatásának jelentőségével. Ezekben a vizsgálatokban CT angiográfias felvételek alapján történt az orificium és a különböző koszorúérszegmentumok közötti magasságkülönbség meghatározása (55-58). Egy nemrégiben megjelent, invazív angiográfia alapú vizsgálat szintén rámutatott a nyomásmérés során legmagasabb, valamint legalacsonyabb szenzorpozíció között meglévő magasságkülönbség jelentőségére, mely potenciálisan befolyásolja az FFR, iFR, valamint a nyugalmi Pd/Pa értéket. Ez a vizsgálat megkérdőjelezte az összes koszorúérre egységesen alkalmazott határérték koncepcióját (59).

Célunk volt megvizsgálni az koronária orificium és a nyomásmérő szenzor közötti hidrosztatikai nyomáskülönbség hatását a nyugalmi Pd/Pa, valamint az FFR érték meghatározására, hogy azonosítsuk a hidrosztatikai nyomás jelentőségét a klinikai döntéshozatal során, különösen a határérték közeli (0,7 és 0,9 között) FFR értékek esetén. A továbbiakban szintén a céljaink között szerepelt a hidrosztatikai nyomás pontos mértékének meghatározása az egyes koszorúér-szegmentumokban.

## 2. Módszerek

### 2.1. A vizsgálat formája és a vizsgált betegek köre

A tanulmány első felében a retrospektív, többcentrumos vizsgálatba olyan betegeket vontunk be, akiknél a stentbeültetéshez képest 3-30 hónap különbséggel újabb katéterezés vált szükségessé. A szívkatéteres vizsgálatok a Debreceni Egyetem, Kardiológiai és Szívsebészeti Intézet, Kardiológiai Tanszékének, valamint Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház, Jóna András Megyei Kórház, Kardiológiai osztályának haemodinamikai laboratóriumában történtek 2015. január 1. és 2015. december 31. között. A retrospektív elemzéshez használt adatokat a kórházak információs rendszeréből és a helyi PACS adatbázisból nyertük. A főbb beválasztási kritériumok a 18 mm feletti stenthossz, valamint legalább kettő, a vizsgált érszakaszt ábrázoló, egymástól legalább 25 fok eltéréssel rögzített angiográfias felvétel. A vizsgálatban résztvevők között szerepeltek gyógyszeres bevonattal ellátott (drug-eluting stent: DES), és anélküli (bare metal stent: BMS) fémhálóval rendelkező betegek is. A mechanikai jellemzők szempontjából homogenitásra törekedve kizárólagosan kobalt-krom platformra épült stentek vizsgálatára szorítkoztunk. Kizárásra kerültek azok az esetek, ahol a stentbeültetés koronária bypass graftot érintett, továbbá ahol az angiográfias felvétel minősége a 3D rekonstrukció szempontjából elégtelennek mutatkozott (**1. táblázat**). A fent részletezett feltételeket figyelembe véve összesen 64 beteg (átlagéletkor:  $65\pm 9$  év) került anonimizáltan beválasztásra.

## 1. táblázat. A görbületanalízishez alkalmazott beválasztási és kizárási kritériumok

---

### **Beválasztási kritériumok**

- *Angiográfiával igazolt in-stent restenosis (>50 % átmérőcsökkenés)*
- *>18 mm-es stenthossz*
- *A vizsgált koszorúerszakaszról egymáshoz képest legalább 25° eltéréssel készült 2 angiográfiás felvétel*
- *Stent típusa:*
  - bare-metal stent (Multilink Vision, PRO-Kinetic Energy, Integrity)*
  - drug-eluting stent (Xience-V, Orsiro, resolute integrity)*

### **Kizárási kritériumok**

- *Felszívódó stent (BVS: Bioresorbable vascular scaffold)*
  - *Koronária bypass graftot érintő stentbeültetés*
  - *Alkalmatlan felvételek (pl. a vizsgált koszorúerszakasz rövidülése; a többi koszorúerszakasz okozta átfedés)*
  - *Rossz képminőség (Nehezen követhető érlumen határ)*
- 

A tanulmány második felében az egyközpontú, retrospektív vizsgálat a koronária orificium és a nyomá szenzor közötti magasságkülönbség, és ez által a hidrosztatikai nyomás jelentőségének igazolására irányult. A Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház, Jósa András Megyei Kórház, Kardiológiai osztályának haemodinamikai laboratóriumában 2016. december és 2019. május között közepes súlyosságú koszorúerszűkület (50-90%-os átmérő csökkenés (DS: diameter stenosis)) értékelése céljából intrakoronáriás nyomásmérésen átesett betegek felvételeit elemeztünk 2 és 3 dimenziós módszerekkel. 37 beteg 41 koronária-szűkületének elemzését végeztük el 3D rekonstrukcióval a katétervég és a nyomásmérő szenzor közötti magasságkülönbség meghatározása céljából. Ennek értékét arra használtuk, hogy meghatározzuk a hidrosztatikai nyomás hatását a mért nyugalmi Pd/Pa, illetve FFR nyomásarányokra. 3D módszerrel a

hidrosztatikai nyomás számítása laterális projekció hiányában is elvégezhető. Következő lépésként megvizsgáltuk az összefüggést a 3D modellből és a laterális projekcióból készült 2D angiográfiás felvételtől történő magasságszámítás közötti korrelációt. A továbbiakban meghatároztuk a katétervég és a Syntax nomenclatura által meghatározott lehetőleg mind a tíz koszorúér-szegmentum közötti magasságkülönbséget a 37 beteg laterális nézetből készült 2D angiográfiás felvételeinek segítségével. Tekintettel arra, hogy a katétervég és a kérdéses szegmentum disztális pontja közötti magasságkülönbség meghatározáshoz bizonyos laterális felvételek nem voltak alkalmasak, összesen 305 mérést tudtunk elvégezni 2D módszerrel.

A vizsgálatokat minden esetben a Helsinki deklarációnak megfelelően folytattuk, az adatok elemzése anonimizáltan folyt (44270/2013/OTIG).

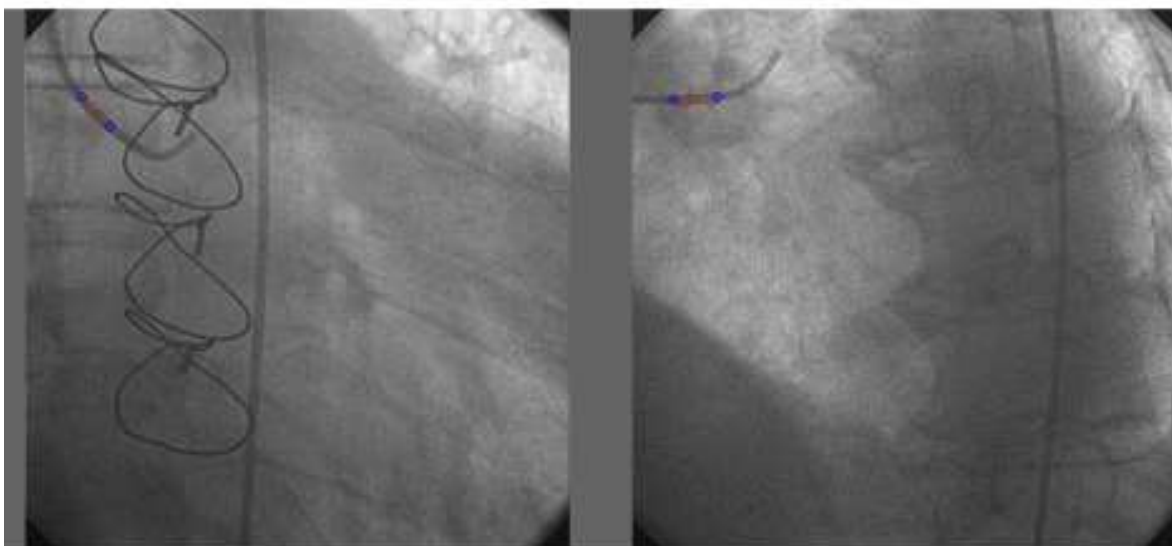
## **2.2. Intrakoronáriás nyomásmérés**

A szívkatéteres vizsgálatok a radiális artéria Seldinger technikával történő punkciójával történtek. Az intrakoronáriás nyomásmérések első lépéseként nem frakcionált heparin (5000 NE) adását követően a nyomásmérő drót (PressureWire™ X Guidewire, Abbott) pozicionálásra került a 6F átmérőjű vezető-katéter végéhez, majd nitrát adását követően megtörtént a nyomások equalizációja. Ezt követően a nyomásmérő drót levezetésre került a stenosisból disztálisan számított 2-3 cm távolságra. Az FFR méréseket intrakoronáriásan bólus 200 µg adozin adásával indukált hiperémia alatt végeztük. A nyomásgörbék – a nyugalmi nyomáсарány (Pd/Pa) meghatározása céljából – a vazodilatációs hatás teljes megszűnéséig regisztrálásra kerültek. A beavatkozás végén a nyomásszenzor visszahúzásra került a katéter végéhez, kizárva így az esetleges nyomás drift lehetőségét.

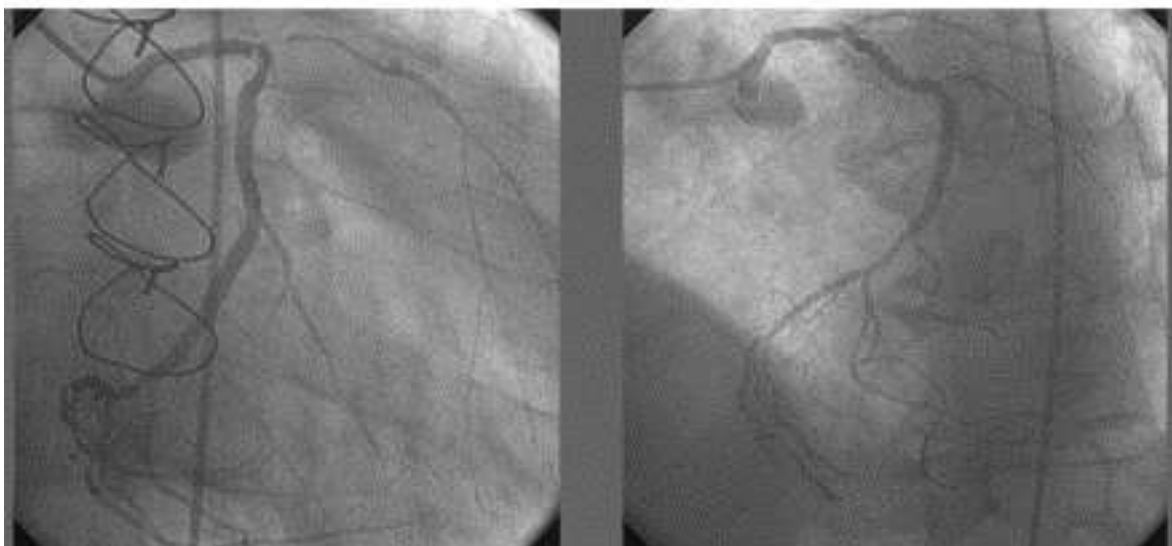
### 2.3. 3D rekonstrukció

A különböző 2D-s projekciókból készített hagyományos koronarográfiás felvételek alapján a koronária térbeli lefutása, kontúrja, a szűkület mértékének és kiterjedésének megítélése nem egyszerű feladat, a vizuális becslés sok pontatlanságot hordoz magában. Egy rekonstrukcióra alkalmas szoftver által 3 dimenzióssá tett felvételek azonban számos lehetőséget kínálnak mind a kutatói, mind a klinikai munka számára. Vizsgálatunk egyik célkitűzése a görbületváltozás meghatározása volt. A tanulmány első felében a pre-, és post-stent 3D rekonstrukciókat lehetőség szerint olyan angiográfiás felvételek használatával végeztük, melyek azonos projekciókból készültek.

A két angiográfiás felvételtől (legkevesebb 25° különbséggel) végzett 3D koszorúér rekonstrukcióhoz egy speciális szoftver csomagot (QAngio® XA 3D Research Edition 1.0 program, Medis Specials bv, Leiden, The Netherlands) használtunk. Az első lépés a program kalibrációja volt (mm/pixel). Mivel az első 17 eset alapján az automatikus kalibráció kevésbé reprodukálható módszernek bizonyult, a kutatás további szakaszában a katéter méretéhez történő kalibrációt használtuk. Történt ez annak ismeretében, hogy a katéter kalibráció főleg abban az esetben precíz, ha a koszorúér térbeli elhelyezkedése közel egy síkba esik a katéterével. A kalibrációt követően a megfelelő szívciklust ábrázoló frame kiválasztása következett. **(1. és 2. ábra)**

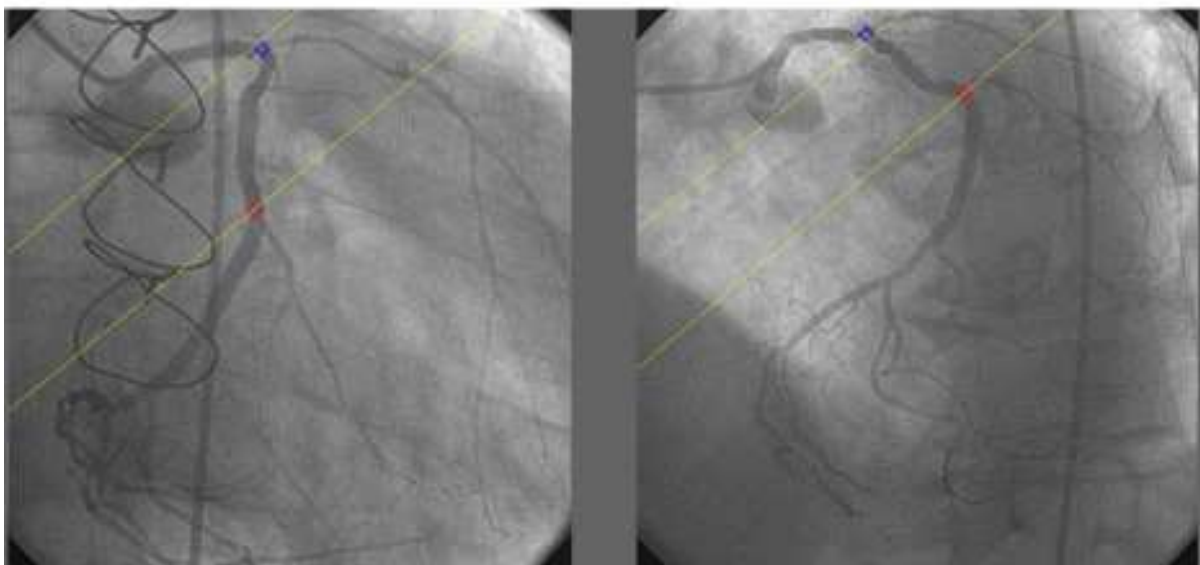


**1. ábra.** Katéter-kalibráció *(forrás: saját vizsgálat)*



**2. ábra.** A megfelelő szív ciklus kiválasztása. *(forrás: saját vizsgálat)*

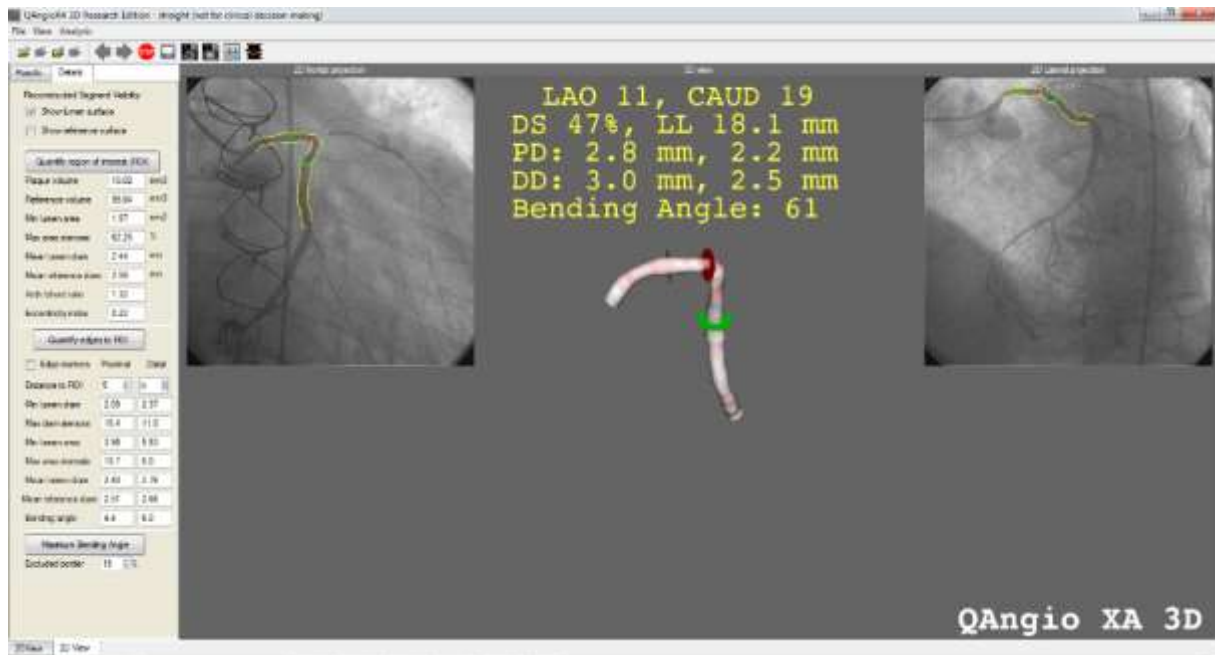
A vizsgálóasztalnak fix isocenter pozícióban kell lennie a röntgenkészülék karjai és a képerősítők között azért, hogy a két térbeli leképezési sík vetületi középpontja a vizsgált koszorúér-szegmentum centrumában legyen. Ez a valóságban azonban nem megvalósítható, emiatt a program a referenciapontok kijelölését követően korrigálja az esetleges isocenter-különbséget (offset correction) (**3. ábra**).



**3. ábra.** Isocenter-különbség korrekciója. *(forrás: saját vizsgálat)*

A vizsgálandó koszorúérszegmentum proximális és disztális végpontjának kijelölését követően, a program által megkapjuk az ér lefutásának középvonalát, majd az érfal kontúráját.

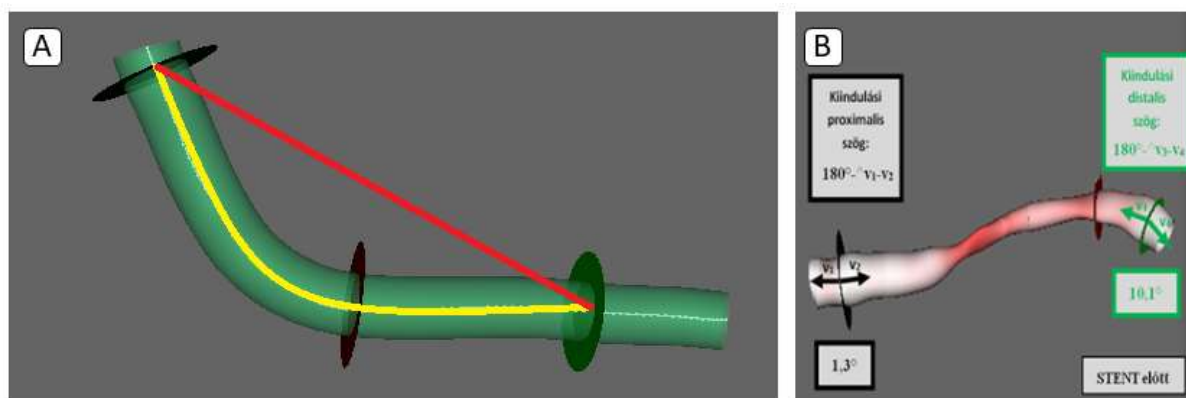
A szoftver által denzitás-alapon történő kontúrdetekció során az esetlegesen tévesen felismert érfal vonala manuálisan korrigálható, végül a program elkészíti a 360°-ban forgatható 3D koszorúér-modellt, melyen a stent pontos helyét kijelölve megkapjuk az intervencióra került szegmentum, valamint annak széli részeit jellemző adatokat (pl. hossz, rövidülés, proximális és disztális végpont átmérője, minimális lumen átmérő, proximális és disztális széli hajlásszög, ív-húr arány stb.) **(4. ábra)**. Egy teljes 3D analízis elvégzéséhez szükséges idő átlagosan 3-4 percnak adódott.



4. ábra. A 3D koszorúérmodell és paraméterei. (forrás: saját vizsgálat)

### 2.3.1. 3D rekonstrukció alapú görbületanalízis

A vizsgált érszakasz ív-húr aránya (ACR: arc-chord ratio), valamint a proximális és disztális széli hajlásszögek elemzését a stentbeültetést megelőzően és azt követően is elvégeztük végdiastole és végsystole szív ciklusban egyaránt. A megfelelő frame-ek EKG görbe segítségével kerültek kiválasztásra. Az ív a vizsgált érszakasz középvonalát, míg a húr a szegmentum proximális és disztális végpontját összekötő egyenest jelentette (**5A ábra**). A vizsgált érszakasz széli hajlásszögek meghatározásához két vektort használtunk a szegmentum középvonalának, valamint ennek széleitől számított 5-5 milliméteres proximális, illetve disztális érszakasz középvonalának megfelelően. A hajlásszög értékét a két vektor közötti szögműködés 180°-ból történő kivonásával kaptuk meg (**5B ábra**). A hajlásszögek végdiastole és végsystole szív ciklusban, a stentbeültetés előtt (pre-stent) és az után (post-stent) is meghatározásra kerültek.

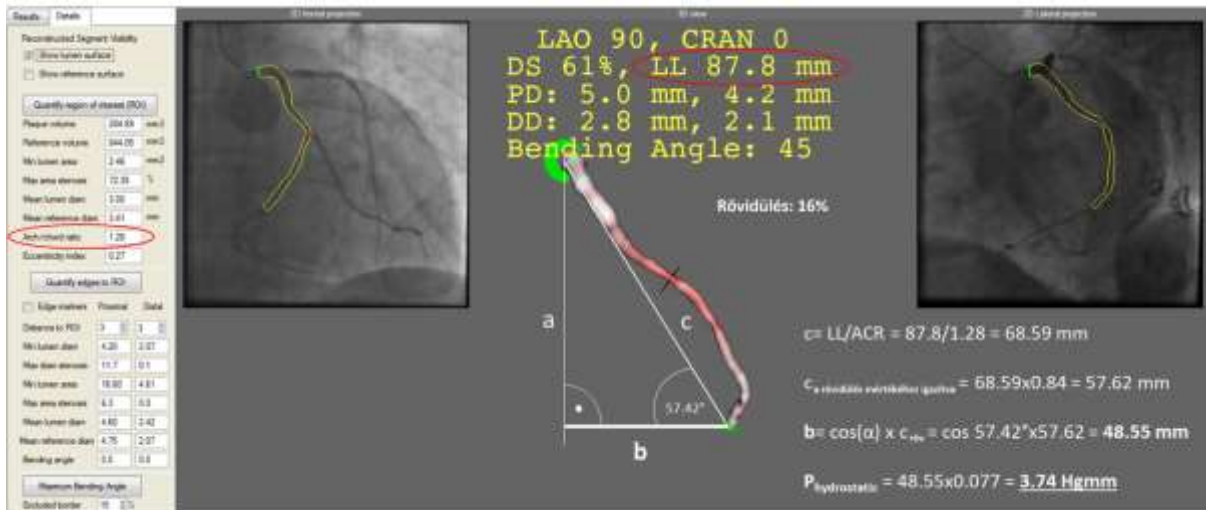


**5. ábra.** Az ív-húr arány (A) és a széli hajlásszögek (B) számítása

*Az ívet a vizsgált érszakasz sárgával rajzolt középvonala, a húr a végpontokat összekötő piros egyenes jelöli (A). A vizsgált érszakasz széli hajlásszögeinek meghatározásához két vektort használtunk a szegmentum középvonalának, valamint ennek széleitől számított 5-5 milliméteres proximális, illetve disztális érszakasz középvonalának megfelelően (B).*

### 2.3.2. 3D rekonstrukció alapú magasságkülönbség meghatározás

A 3D rekonstrukciót követően a koszorúér modellt laterális projekcióba forgattuk (LAO 90°, CAUD 0°). Ebből a nézetből a magasság rövidülés nélkül ábrázolódik. A modell elkészülését követően információt kapunk a koszorúér-szegmentum pontos hosszáról, az ív-húr arányról, valamint az aktuális nézetből történő rövidülés mértékéről (60). A húr hosszának a rövidülés mértékével történő korrekcióját követően egy derékszögű háromszöget kapunk, melynek átfogója a húr. A háromszög disztális szögének cosinusa megszorozva a húr hosszával az orificium és a nyomásmérő szenzor közötti magasságkülönbséget eredményezi (6. ábra).



**6. 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 háromszögen belül disztálisan fekvő szög ( $\alpha$ ) koszinuszát a húr korrigált hosszával ( $c_{rov}$ ) megszorozva megkaptuk az orificium és a nyomásmérő szenzor közötti magasság-(b), majd a hidrosztatikai nyomáskülönbséget ( $P_{hydrostatic}$ ).*

## 2.4. 2D alapú magasságkülönbség meghatározás

A 2D alapú magasságszámításhoz a röntgen készülék beépített számoló programját használtuk. A laterális projekcióból készült angiográfias felvételeken az orificium és a szenzor közötti magasságkülönbség rövidülésmentesen ábrázolódik. Fekvő pozícióban lévő betegnél a szegycsont a képernyő bal oldalán látható, ezért a magasságkülönbség horizontálisan mérendő.

## 2.5. Syntax nomenklatúra alapján meghatározott koronária szegmentáció

Tanulmányunkban a Syntax pontrendszerhez meghatározott koronária szegmentáció (61) módosított verzióját használtuk. A koszorúérrendszernek ez a reprodukálható, sematikus

leképezése alkalmazható az egyéni keringéstípusokra is, megteremtve annak a lehetőségét, hogy meghatározzuk az egyes korszorúér-szegmentumokhoz tartozó átlagos magasságkülönbséget (62). Elemzésünk jelen vizsgálatban tíz epikardiális érszegmentumra terjedt ki. A bal elülső leszálló artéria (LAD: left anterior descending artery) proximális, középső (mid) és disztális szegmentumokra került felosztásra. A proximális körbefutó artéria (CX: circumferential artery) végpontjaként a fő marginális artéria (OM: obtuse marginal artery) eredését jelöltük ki, míg a disztális CX az ér végéig tartott. A fő jobb korszorúér (RCA: right coronary artery) szintén felosztásra került proximális, középső és disztális szakaszokra. A posterolaterális (PL) és a posterior descendens (PD) ágat külön szegmentumként vizsgáltuk, ezek végpontjait azon a szinten definiáltuk, ahol az átmérőjük 2 milliméter alá csökken. Mivel a korszorúér nyomásméréseket általában nem végeznek a bal közös főtorzs szintjében (LM: left main; a LM szűkületeinek elemzése rendszerint a szenzor proximális LAD vagy CX szintjébe való pozicionálásával történik), illetve 2 milliméternél kisebb átmérőjű ágakban, így ezeket a szegmentumokat nem vizsgáltuk. A nyomásmérő szenzor helyzetét minden esetben a korszorúér-szegmentumok disztális végpontjában határoztuk meg.

## **2.6. A hidrosztatikai nyomással történő korrekció**

A tanulmány második felében a mért nyugalmi Pd/Pa és FFR értékek módosítása a disztálisan mért nyomás értékének (Pd) korrekciójával történt a magasságkülönbség 1 milliméterét 0,077 higanymilliméter hidrosztatikai nyomásnak definiálva. Ez a korrekciós faktor a higany (13,55 g/cm<sup>3</sup>) és a vér fajsúlyának (1,05 g/cm<sup>3</sup>) arányán alapult (63).

## 2.7. Statisztikai analízis

Kutatásunk statisztikai elemzése az SPSS 20.0 (Statistical Product and Service Solutions, version 20, SPSS Inc., Chicago, IL, USA), illetve a Medcalc 12.2.1.0. program segítségével történt. A normalitás vizsgálat értékelését Q-Q (normal probability) plot és nem-parametrikus Shapiro-Wilk teszttel végeztük. A normál eloszlást követő változók Student-féle t-próbával kerültek összehasonlításra, azokat a paramétereket pedig melyek nem mutattak normál eloszlást, a medián és az interquartilis tartomány megadását követően Mann-Whitney U teszttel hasonlítottuk össze. Az összesítésben a folyamatós változókat az átlag és szórás (SD: standard deviation) feltüntetésével, a kategorikus változókat számmal, illetve százalékokkal adtuk meg. A kategorikus változókat Chi-négyzet próbával hasonlítottuk össze.

A tanulmány első felében egyváltozós logisztikus regressziós analízist végeztünk változóink ISR-sal való összefüggéseinek feltárására, majd többváltozós logisztikus regressziós analízissel (forward stepwise, likelihood ratio teszt) határoztuk meg az ISR független prediktorait. Az általános rizikófaktorok közül a nemet, cukorbetegséget, hyperkoleszterinémiát, dohányzást, veseelégtelenséget, magasvérnyomást, és az esetleges korábban lezajlott miokardiális infarktust vizsgáltuk. Az angiográfiás felvételekből származtatott paraméterek közül a proximális és disztális széli hajlásszögek, valamint az ív-húr arány pre- és post-stent értékei, valamint ezek stentelés hatására bekövetkező változását elemeztük. Az ív-húr arány esetében egy egységnyi (1%) emelkedést használtuk az esélyhányados (OR: odds ratio) és a konfidencia intervallum (CI: confidence interval) meghatározásához. Az egyes változók közötti összefüggés megítéléséhez lineáris regressziós modellt használtunk. A határértékek ROC (Receiver Operating Characteristic) analízis segítségével kerültek megállapításra.

A tanulmány második felében klinikai karakterisztikát betegenként, lézió karakterisztikát és nyomásadatokat lézióként elemeztünk. A 2 és 3D mérések közötti összefüggés megítélésére

korrelációs elemzést végeztünk. A szignifikancia szintjét minden esetben  $p < 0,05$  értéknél határoztuk meg.

## 3. Eredmények

### 3.1. Beteg- és léziókarakterisztika a görbületváltozás vizsgálatában

A tanulmány első részében a vizsgálati időszak egy éve alatt 110 olyan beteg volt, akiknél 3-30 hónap elteltével újabb szívkatóterezést végeztek. Közülük az összes beválasztási és kizárási kritériumot figyelembe véve hatvannégy felelt meg a vizsgálatba. A betegek klinikai adatai a **2-es táblázatban** kerültek feltüntetésre. 37 betegnél DES, 27 beteg esetében pedig BMS beültetés történt. Vizsgálati alanyaink közül 22-nél tapasztaltunk ISR-t, míg 42 esetben a stentelt érszakasz nem mutatott visszaszűkülést. A két csoport nem különbözött egymástól sem a nagyobb kardiovaszkuláris rizikófaktorok, sem az interveniált érszakasz, sem a stent típus arányának tekintetében. Az átlagéletkor az ISR csoportban szignifikánsan magasabbnak mutatkozott a kontrollcsoportéhoz képest.

## 2. táblázat. Klinikai karakterisztika

Paraméterek	In-stent restenosis (n=22)	Kontroll csoport (n=42)	p érték
Életkor (évek; átlag±SD)	69±7	63±10	<b>0,012</b>
Férfi nem (%)	46	57	0,37
Diabetes mellitus (%)	46	31	0,25
Hyperkoleszterinémia (%)	36	43	0,62
Dohányzás (%)	14	24	0,36
Nephropathia (%)	0	3	0,45
Magasvérnyomás betegség (%)	76	89	0,19
Korábbi miokardiális infarktus (%)	14	24	0,36
Érintett ér (%)			0,186
LAD	37	57	
Cx	27	12	
RCA	36	31	
Stent típus (%)			0,99
BMS	46	45	
DES	54	55	

A szignifikanciaszintet  $p < 0,05$  értéknél határoztuk meg, és jelöltük félkövér kiemeléssel. LAD: bal elülső leszálló (left anterior descending) artéria; Cx: körbefutó (circumflex) artéria; RCA: jobb koszorúér (right coronary artery); BMS: csupasz fém stent (bare-metal stent); DES: gyógyszerbevonatú stent (drug-eluting stent).

### 3.1.1. A 3D technikával végzett koszorúérgörbület-elemzés eredményei

Az iv-húr arány és a hajlásszög meghatározás systoleban és diastoleban egyaránt megtörtént. A hajlásszögek tekintetében az ISR és kontroll csoport között nem volt szignifikáns különbség. A stentelés előtti ACR érték (1.06 [IQR 1.03, 1.12] vs. 1.05 [IQR 1.03, 1.07],  $p=0.04$ ), valamint az ACR stentelés hatására bekövetkező változása ( $-0.02$  [IQR  $-0.04, -0.01$ ] vs.  $-0.01$ )

[IQR=0.03, 0], p=0.03) azonban szignifikánsan magasabbnak bizonyult az ISR csoportban. Az adatokat a **3-as táblázat** tartalmazza.

### 3. táblázat. A 3D technikával végzett koszorúér-elemzés eredményei

Paraméterek	In-stent restenosis (n=44)*	Kontroll (n=84)*	p érték
Proximális pre-stent széli hajlásszög (°)	6,85 (IQR 4,83; 12,8)	6.85 (IQR 3.63, 9.9)	0,17
Proximális post-stent széli hajlásszög (°)	4,84 (IQR 2,43; 10,78)	5.05 (IQR 2.63, 8.48)	0,54
A proximális széli hajlásszög változása stentelést követően (°)	-0,60 (IQR -5,4; 3,78)	-1.50 (IQR -4.28, 1.75)	0,77
Disztális pre-stent széli hajlásszög (°)	8,10 (IQR 2,93; 12,23)	6.50 (IQR 3.33, 10.9)	0,51
Disztális post-stent széli hajlásszög (°)	5,05 (IQR 2,3; 8)	5.40 (IQR 2.73, 9.25)	0,64
A disztális széli hajlásszög változása stentelést követően (°)	-1,85 (IQR -5,58; 1,55)	-0.55 (IQR -4.28, 2.85)	0,41
Pre-stent ív-húr arány (%)	106 (IQR 103; 112)	105 (IQR 103, 107)	<b>0,04</b>
Post-stent ív-húr arány (%)	104 (IQR 102; 108)	104 (IQR 102, 105)	0,36
Az ív-húr arány változása stentelést követően (%)	-2 (IQR -4; -1)	-1 (IQR -3, 0)	<b>0,03</b>

A szignifikanciaszintet  $p < 0,05$  értéknél határoztuk meg, és jelöltük félkövér kiemeléssel. Minden eset két alkalommal, systole és diastole szívciklusban került feldolgozásra.

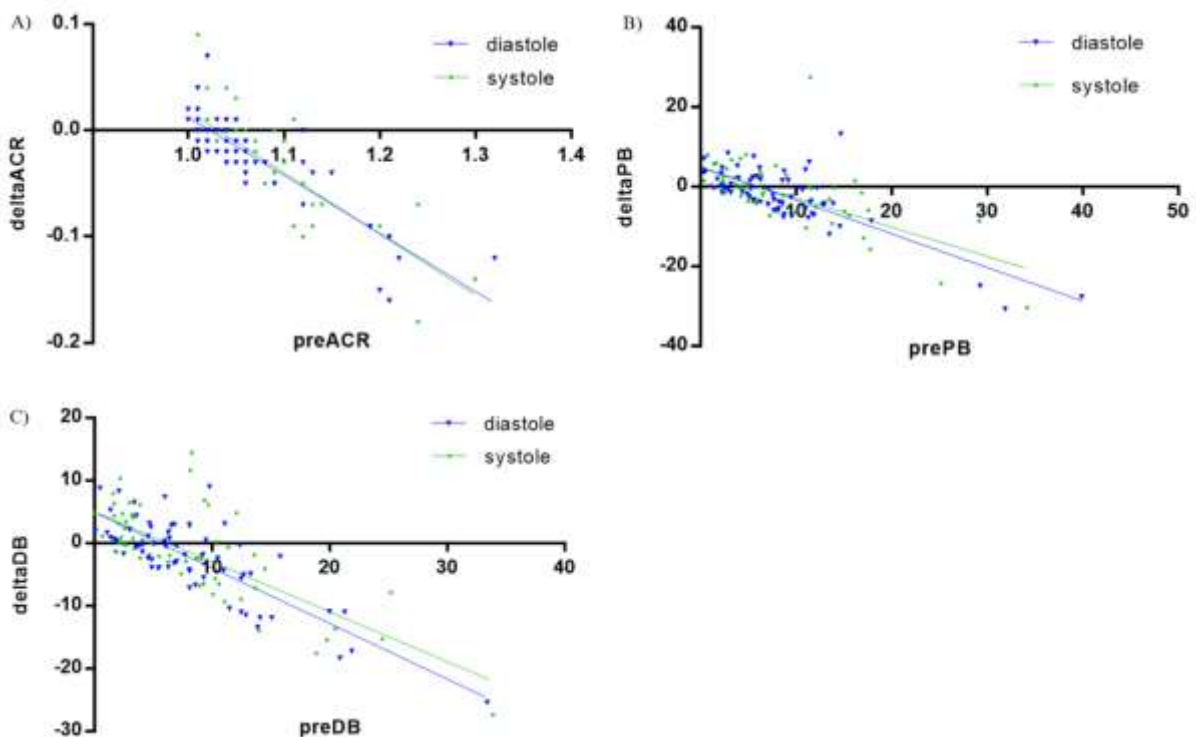
IQR: interkvartilis tartomány

#### 3.1.2. Korreláció a 3D paraméterek stentelés előtti értékei és a stentelés hatására bekövetkező változásuk között

Mindkét stent típus esetében hasonló változások voltak megfigyelhetők. A magasabb kezdeti ACR összefüggést mutatott a görbület nagyobb arányú egyenesedésével (DES:  $r = -0.83$ ,  $p < 0.001$ ; BMS:  $r = -0.86$ ,  $p < 0.001$ ) (6A ábra). A proximális és disztális széli hajlásszögek

esetében szignifikánsan negatív korreláció volt megfigyelhető ( $r = -0.7727$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = -0.7190$ ,  $p < 0.001$ ) (6B és 6C ábra).

**6. ábra.** A stentelés előtti 3D paraméterek és a stentelés utáni változásuk értékei közötti korreláció

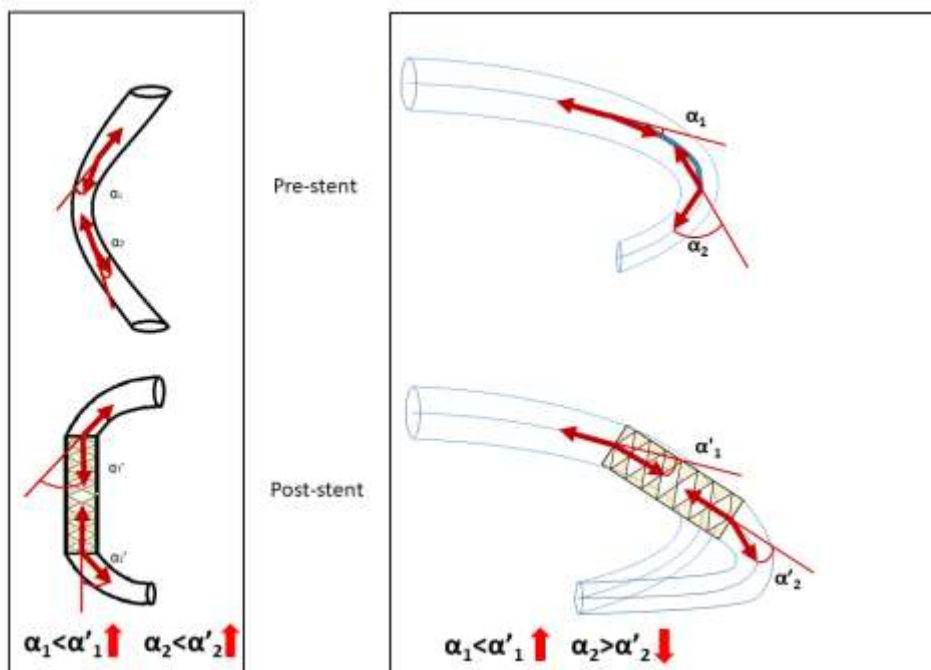


*Pre ACR (arc-chord ratio): stentelés előtti ív-húr arány; delta ACR: ív-húr arány változása stentelés után; pre PB (proximal bending angle): stentelés előtti proximális hajlásszög; delta PB: proximális hajlásszög változása stentelés után; pre DB (distal bending angle): stentelés előtti disztális hajlásszög; delta DB: disztális hajlásszög változása stentelés után. A függvények X tengelyén a stentelés előtti értékek, Y tengelyén a stentelés hatására bekövetkező változásaik szerepelnek (delta= post-stent – pre-stent) diastole (kék) és systole (zöld) szívciklusban.*

### 3.1.3. Hajlásszögek változása a stentelt szakasz széli részeinél

A kezdetben kis széli hajlásszögek ( $<7^\circ$ ) többnyire növekedést mutattak a stentbeültetést követően (6. ábra). A jelenséget a stentelt görbület egyenesedése miatt létrejövő új megtöretési pontok okozzák. Ugyanakkor a target szegmentum széleinél nagyobb kezdeti hajlásszögek esetében a stentelés hatására egyenesedés következett be. Ennek lehetséges magyarázata a stent egyenesítő hatásának kifejeződése az intervencióra került érszakasz szélein túlnyúlóan is (7. ábra).

**7. ábra.** A stent végeinél kialakuló hajlásszögváltozás a korábbi (bal), illetve a vizsgálat eredményei alapján létrejött (jobb) felfogás szerint.



$\alpha_1$ : proximális pre-stent széli hajlásszög;  $\alpha_2$ : disztális pre-stent széli hajlásszög;  $\alpha'_1$ : proximális post-stent széli hajlásszög;  $\alpha'_2$ : disztális post-stent széli hajlásszög. Korábban, a széli szögek meghatározása merev stentek alkalmazásával történt (bal). Konceptiónk szerint a változások a szögek stentelés előtti értékeitől függenek.  $7^\circ$  alatti széli szögeknél többnyire ezek növekedése ( $\alpha_1 < \alpha'_1$ ),  $7^\circ$  feletti széli szögeknél ezek egyenesedése ( $\alpha_2 > \alpha'_2$ ) volt megfigyelhető a stentbeültetés után (jobb). A stentek hosszirányú egyenesítő hatása a stent szélein túlnyúlóan is jelen lehet, a széli szögek egyenesedését eredményezve.

### 3.1.4. Logisztikus regressziós analízis az in-stent restenosis függvényében

Az egyváltozós logisztikus regressziós analízis alapján a stentelés előtti ACR, valamint az ACR stentelés hatására bekövetkező százalékos változása szignifikánsan korrelált az ISR jelenségével. A többváltozós regressziós analízis eredményei azonban csupán a stentelés előtti ACR értéket mutatták az ISR független prediktorának (1%-os pre-stent ACR emelkedés esélyhányadosa: 1.08;  $p=0.012$ ). (4. táblázat)

#### 4. táblázat. Paramétereink egyváltozós és többváltozós elemzése az ISR függvényében

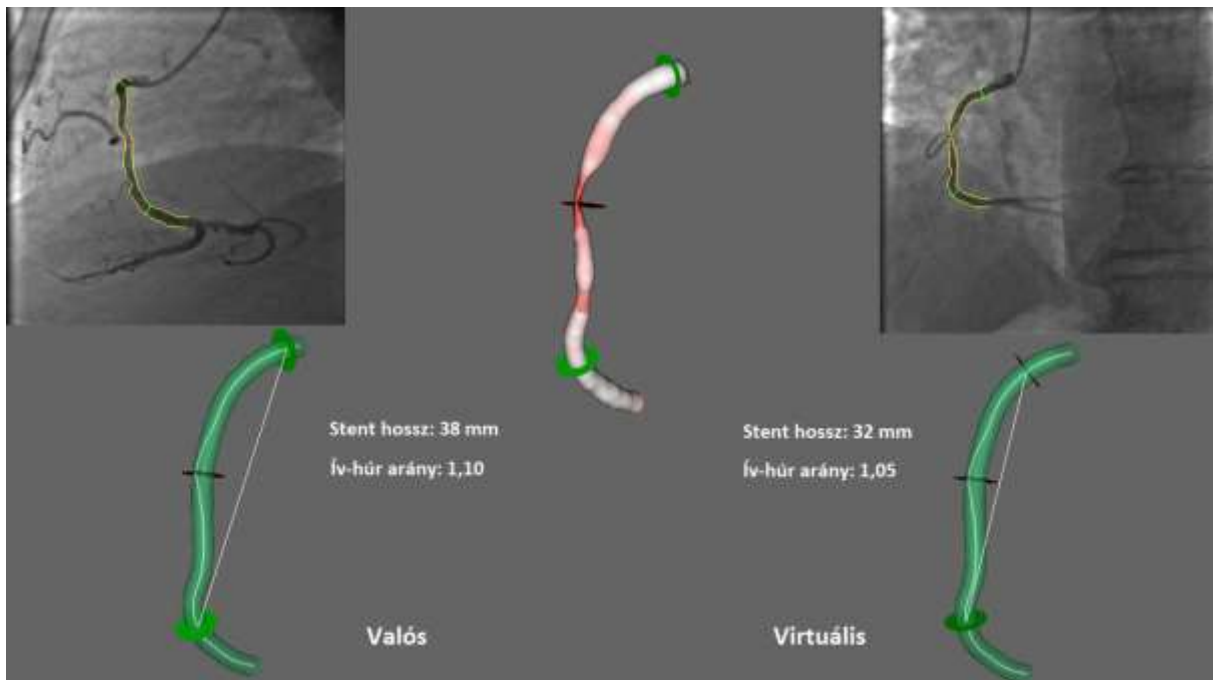
Változók	Egyváltozós analízis OR (95% CI)	p érték	Többváltozós analízis OR (95% CI)	p érték
Férfi nem	1.6 (0.77-3.33)	0.21		
Diabetes mellitus	1.86 (0.88-3.95)	0.11		
Hyperkoleszterinémia	0.76 (0.36-1.61)	0.48		
Dohányzás	0.52 (0.19-1.43)	0.2		
Nephropathia	0	0.999		
Magasvérnyomás betegség	0.39 (0.14-1.08)	0.07		
Korábbi miokardiális infarktusz	0.52 (0.19-1.43)	0.2		
Proximalis pre-stent széli hajlásszög	1.03 (0.97-1.08)	0.33		
Disztális pre-stent széli hajlásszög	1.03 (0.97-1.09)	0.32		
Pre-stent ív-húr arány	1.082 (1.017-1.15)	<b>0.012</b>	1.082 (1.017-1.15)	<b>0.012</b>
Proximalis post-stent széli hajlásszög	1.06 (0.99-1.14)	0.11		
Disztális post-stent széli hajlásszög	1 (0.92-1.08)	0.97		
Post-stent ív-húr arány	1.089 (0.982-1.207)	0.11		
A proximalis széli hajlásszög változása stentelést követően	1 (0.96-1.06)	0.75		
A disztális széli hajlásszög változása stentelést követően	0.98 (0.93-1.03)	0.35		
Az ív-húr arány változása stentelést követően	0.89 (0.81-0.98)	<b>0.015</b>	0.948 (0.799-1.125)	0.54

A szignifikanciaszintet  $p < 0,05$  értéknél határoztuk meg, és jelöltük félkövér kiemeléssel. OR (odds ratio): esélyhányados; CI (confidence interval): konfidencia intervallum.

ROC analízis alapján az ISR-t előrejelző stentelés előtti ACR határérték 1,055-nek adódott (görbe alatti terület (AUC: area under the curve)=0.61; szenzitivitás=59%, specificitás=60%).

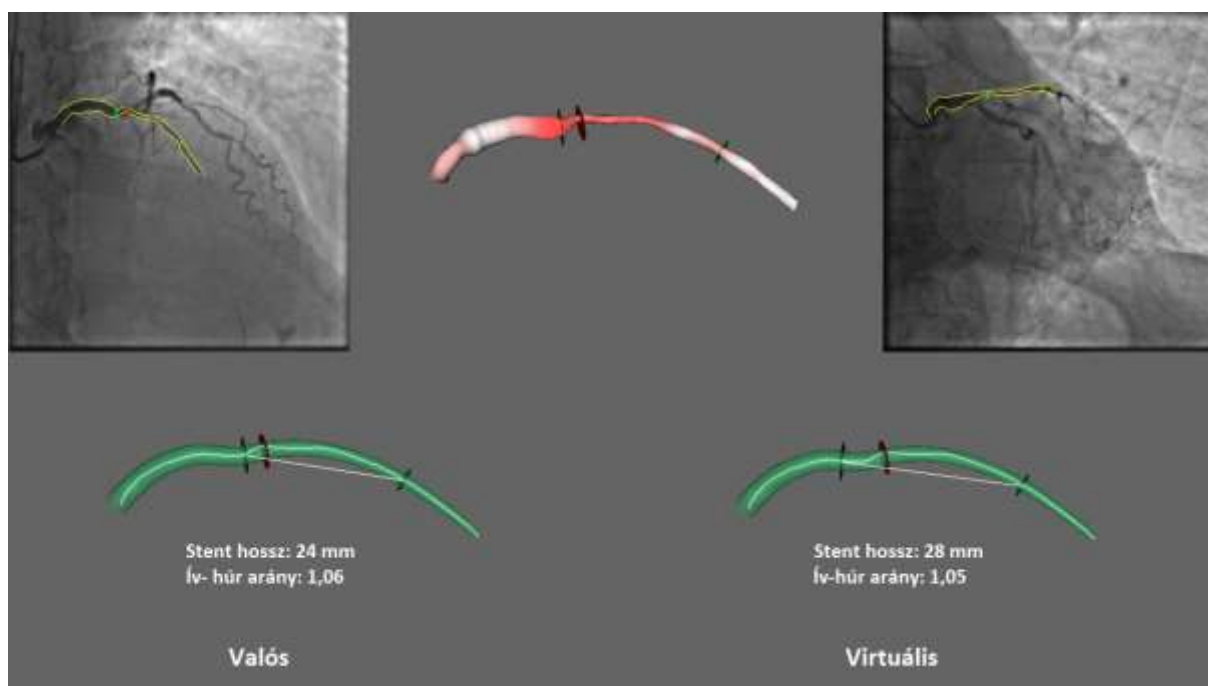
### 3.1.5. Esetbemutató

A virtuális stentelés egy olyan módszer, mely lehetőséget kínál többek között az ACR szempontjából optimális stenthossz megválasztása (8. és 9. ábra). Általánosságban elmondható, hogy egy szimmetrikus görbület esetében a rövidebb stenthossz kisebb ív-húr aránnyal jár együtt (8. ábra). Amennyiben a stentelendő érszakaszon belül csak lokális görbület van, előfordulhat, hogy egy hosszabb stent választása eredményez alacsonyabb ív-húr arányt. Ebben az esetben a hosszabb stent választásának előnyét, az érfalban a stentelés hatására lokálisan jelentkező feszítő erő kisebb mértéke jelenti. Ilyenkor az érfal feszülése nagyobb felületen oszlik meg, annak intenzitása kisebb lesz (9. ábra).



8. ábra. Virtuális stentelés I.

*Az eredetileg beültetett, 38 mm hosszú stent esetében a pre-stent ív-húr arány 1,10-nek adódott, míg egy 32 mm hosszú stent használatával ennek 1,05-re történő csökkenését lehetne elérni.*



**9. ábra.** Virtuális stentelés II.

*A 24 mm hosszú stent 1,06-os ív-húr arány értéket eredményezett, míg a 28 mm-es stenthossz 1,05-ös ív-húr arányt tudna elérni.*

### **3.2. Beteg- és léziókarakterisztika a hidrosztatikai nyomás vizsgálatában**

A tanulmány második részében a vizsgálati időszak alatt 147 FFR mérés történt nyugalmi Pd/Pa méréssel szimultán azoknál a betegeknél, ahol a szűkület 50 és 90% közötti átmérőcsökkenést okozott. 57 lézió esetében volt az FFR érték 0,7 és 0,9 közötti, kilencven esetben ezen a tartományon kívül esett a mért nyomásarány. Tizenhat eset kizárásra került inkomplett hiperémia (az orificium szuboptimális kanülálása, vagy szignifikáns pauzát okozó adozinhatás miatt), laterális DICOM felvétel hiánya, vagy a 3D rekonstrukcióhoz nem megfelelő képminőség miatt. Mindösszesen 37 beteg 41 léziója került beválasztásra a vizsgálatba. A léziók eloszlása a következők szerint alakult: 3 proximális, 18 középső és 6 disztális LAD, 1 proximális és 5 disztális CX, 2 középső és 6 disztális RCA. Általános

rizikótényezőként vizsgáltuk a magasvérnyomást, diszlipidémiát, cukorbetegséget, a betegek életkorát, magasságát, testsúlyát, valamint az utóbbi kettőből számított testfelszín területet (BSA: body surface area), továbbá az echokardiográfias paraméterek közül az ejekciós frakciót (EF: ejection fraction) és a bal kamrai vég-diaistolés átmérőt (LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter) (**5. táblázat**). Az invazív fiziológiai mérések eredményei, a vizsgált ér jellemzői (a lézió legkisebb átmérője (MLD: minimum lumen diameter), átmérőcsökkenés százalékos értéke az MLD szintjében (DS: diameter stenosis)), valamint a teljes beteganyag mért nyugalmi Pd/Pa és FFR értékei egyaránt az **5. táblázat**ban kerültek feltüntetésre.

**5. táblázat.** Beteg- és léziókarakterisztika

Beteg és lézió-karakterisztika	Összes beteg n=37 (átlag±SD)	Nők n=16 (átlag±SD)	Férfiak n=21 (átlag±SD)	p érték
Életkor	66,65±6,22	68,06±6,27	65,91±6,74	0,3740
Testsúly (kg)	85,85±16,47	77,73±11,88	91,93±15,28	<b>0,0205*</b>
Testmagasság (cm)	169,37±6,75	163,40±4,85	173,85±6,75	<b>0,0002</b>
BSA (m <sup>2</sup> )	2,00±0,22	1,87±0,14	2,10±0,19	<b>0,0044*</b>
LVED (mm)	55,36±6,94	52,00±6,40	57,76±6,54	0,0504
EF (%)	50,89±11,90	55,53±12,69	47,57±10,97	0,1136
Magasvérnyomás betegség	35(95,6%)	16 (100%)	19 (90,5%)	0,5923**
Diabetes mellitus	15(40,5%)	6 (37,5%)	9 (42,9%)	0,7603**
Diszlipidémia	17(45,9%)	9 (56,3%)	8 (38,1%)	0,4444**
MLD (mm)	1,37±0,34	1,34±0,32	1,39±0,35	0,7185
DS %	52,95±6,28	53,13±6,68	52,81±5,97	0,9093
Nyugalmi Pd/Pa	0,90±0,04	0,91±0,05	0,89±0,05	0,4498
FFR	0,83±0,04	0,84±0,03	0,82±0,03	0,0765

*A szignifikanciaszintet  $p < 0,05$  értéknél határoztuk meg, és jelöltük félkövér kiemeléssel.*

*BSA: testfelület (body surface area); DS %: az átmérőcsökkenés százalékos mértéke a MLD szintjében; EF: ejekciós frakció (ejection fraction); FFR: frakcionált áramlási rezerv (fractional flow reserve); LVEDD: bal kamrai vég-diaistolés átmérő (left ventricular end-diastolic diameter); MLD: a lézió legkisebb átmérője (minimum lumen diameter); nyugalmi Pd/Pa: a disztális- és az aortanyomás aránya nyugalomban; SD: standard deviáció.*

*\*Mann–Whitney tesztet végeztünk azoknál a folyamatos változóknál, melyek nem mutattak normáeloszlást*

*\*\*Chi-squared tesztet végeztünk a kategorikus változóknál*

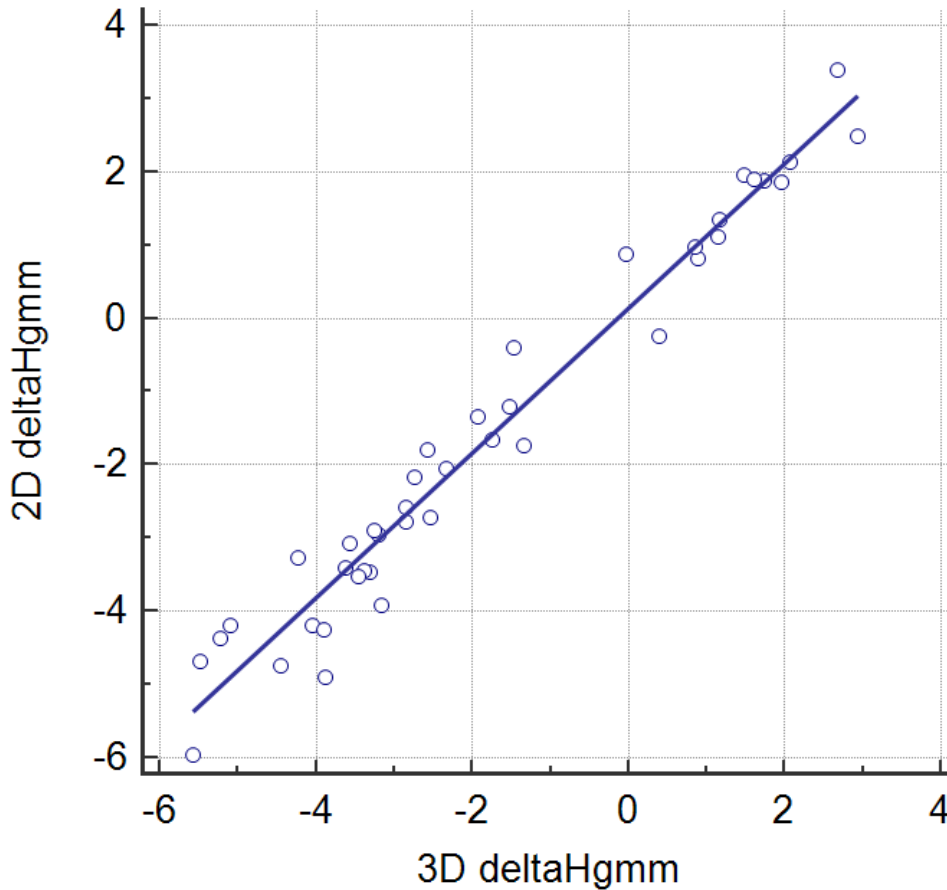
### **3.2.1. A koronáriarendszer elemzése 3D rekonstrukció alapján**

A proximális LAD kezdőpontja általában a bal oldali orificiummal egy magasságban helyezkedik el. A LAD összességében folyamatosan felfelé halad, legmagasabb pontja a szívcsúcsnál található (disztális LAD) fekvő helyzetben vizsgálva. A CX lefutása lefelé irányuló, míg az RCA felfelé indul, majd a középső szegmentumában átmenetileg vízszintesen fut, végül – jobb domináns keringésű koszorúér rendszer esetén – a disztális szakaszában lefelé kanyarodik kettéágazva a PD és PL ágakra. A PD ág a csúcs felé tartva enyhén felfelé kanyarodik, míg a PL ág a disztális RCA irányával megegyezően fut tovább.

### **3.2.2. Korreláció a katétervég és a nyomásmérő szenzor közötti 3 és 2D módszerrel számított magasságkülönbségek vonatkozásában**

A magasságkülönbség mértékének meghatározásához a 3D modellt laterális projekcióba forgatva használtuk. A laterális irányú (LAO 90°, CAUD 0°) felvételtől automatikus kalibrációt követő egyszerű távolságmérés a helyi szívkatéteres laboratórium 2D kvantitatív koronária elemzésre (QCA: quantitative coronary analysis) alkalmas szoftverével (Syngo

Angio; Siemens) történt. A két módszer között szoros korrelációt találtunk ( $r=0,9805$ ,  $p<0,0001$ ; **10. ábra**).



**10. ábra.** Korreláció a katétervég, és a nyomásmérő szenzor közötti 3 és 2D módszerrel számított magasságkülönbségek, és az ebből adódó hidrosztatikai nyomás (deltaHgmm) vonatkozásában

### **3.2.3. A katétervég és a Syntax szegmentáció alapján meghatározott koszorúér-szegmentumok közötti magasságkülönbség elemzése**

A koszorúérrendszer egyéni dominanciáját a bal és jobb koszorúér 2D angiográfiai felvételeiből határoztuk meg, amiképpen egy korábbi közleményünkben szerepelt (62). Ez a megközelítés a vizsgált 10 koszorúér-szegmentum pontos, a Syntax pontrendszerrel részletesebb meghatározását hivatott szolgálni. Háromszázöt mérés történt 2D laterális projekciók használatával. A szegmentumok legdisztálisabb pontja került összevetésre a katéter

végének helyzetével. Az LAD esetében minden szegmentum az orificiumnál 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 (6. táblázat).

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

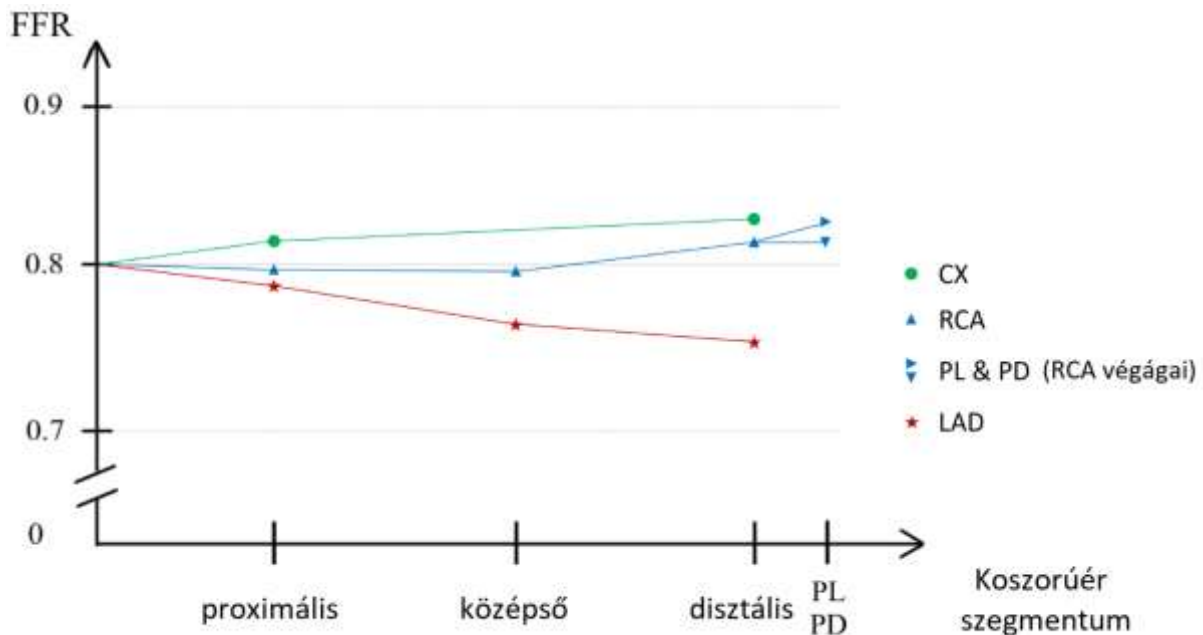
Koszorúér szegmentum	Magasságkülönbség (mm)	Hidrosztatikai nyomás (Hgmm)	A magasságkülönbség hatása 0.8-as FFR értékre 100 Hgmm-es átlagos aortanyomásnál	A magasságkülönbség hatása 0.92-es nyugalmi Pd/Pa értékre 100 Hgmm-es átlagos aortanyomásnál	Delta FFR & Delta Pd/Pa
-	0	0	0,8	0,92	0
<b>Proximális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

*Cx: körbefutó (circumflex) artéria; FFR: frakcionált áramlási rezerv (fractional flow reserve); LAD: bal elülső leszálló (left anterior descending) artéria; PD: posterior descendens ág; Pd/Pa: disztális- és az aortanyomás aránya nyugalomban; PL: posterolaterális ág; RCA: jobb koszorúér (right coronary artery).*

### 3.2.4. 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 **11. ábrán**. A hidrosztatikai nyomás csökkentette az FFR értéket a középső és a disztális LAD, míg egyértelműen növelte ezt a disztális CX esetében. Az általunk vizsgált beteganyagban (41 lézió 0,7 és 0,9 közötti mért FFR értékekkel) a magasságkülönbséggel történt korrekció átlépve a döntéshozatali küszöbértéket lényegében változtatta meg a mérés értelmezését 5 (12%) FFR (küszöbérték: 0,80) és 11 (27%) nyugalmi Pd/Pa (küszöbérték: 0,92) eredmény esetében.

**11. ábra.** A hidrosztatikai nyomás 0.80-as FFR határérték-módosító hatása az egyes koronáriszegmentumok esetében



*Az invazívan mérhető nyomásarány a különböző koszorúérszegmentumokban abban az esetben, ha tisztán az áramlási rezisztencia alapján határoznánk meg szegmentumonként 0,80-nak az FFR értéket. A hidrosztatikai nyomás csökkenti az FFR értéket a bal elülső leszálló (LAD: left anterior descending) artériában, míg kifejezetten növelő hatása van a körbefutó (CX: circumflex) ág disztális szegmentumában és a jobb koszorúér (RCA: right coronary artery) disztális végágaiban (PL: posterolateralis; PD: posterior descendens)*

### 3.2.5. A testfelépítés magasságkülönbségre gyakorolt hatása

A testfelépítés befolyásolja a szív méretét, mely összefügg a koszorúér orificium és a különböző koronária-szegmentumok közötti távolsággal. A testsúly, a testmagasság és következésképpen a testfelszín (BSA: body surface area) szignifikánsan befolyásolták az orificium és néhány epikardiális szegmentum közötti magasságkülönbséget. Vizsgálatunkban a testsúly a testmagasságnál erősebb összefüggést mutatott az orificium és a koszorúér-szegmentumok közötti távolságokkal, különösen az RCA esetében. A BSA hatása a testsúly hatásával hasonló mértékű volt (7. táblázat). A 2D echokardiográfia által mért LVEDD értéke szignifikáns korrelációt mutatott mind a bal koronária orificium és a proximális, illetve középső LAD, mind a jobb koronária orificium és a középső RCA között mért távolsággal (7. táblázat).

**7. táblázat.** A testfelépítést jellemző paraméterek és a koronáriaszegmentumokhoz tartozó magasságkülönbség közötti korrelációk

Korreláció	Proximalis LAD	Középső LAD	Disztális LAD	Proximalis Cx	Disztális Cx
<b>Testsúly (kg)</b>					
<i>p</i>	0,4879	0,2204	<b>0,0004</b>	0,9831	0,7666
<i>r</i>	-0,1231	-0,2157	-0,5728	-0,003785	-0,05285
95% CI	-0,4429 – 0,2244	-0,5162 – 0,1321	-0,7632 – -0,2910	-0,3415 – 0,3348	-0,3842 – 0,2905
<b>Testmagasság (cm)</b>					
<i>p</i>	0,5676	0,4496	<b>0,0148</b>	0,9003	0,3322
<i>r</i>	-0,1016	-0,1341	-0,4146	0,02233	0,1715
95% CI	-0,4251 – 0,2450	-0,4518 – 0,2138	-0,6602 – -0,0889	-0,3182 – 0,3578	-0,1770 – 0,4817
<b>BSA (m<sup>2</sup>)</b>					
<i>p</i>	0,4598	0,2005	<b>0,0003</b>	0,9935	0,9598
<i>r</i>	-0,1311	-0,2251	-0,5857	-0,001453	-0,008973
95% CI	-0,4494 – 0,2167	-0,5235 – 0,1223	-0,7712 – -0,3087	-0,3395 – 0,3369	-0,3461 – 0,3302
<b>LVEDD (mm)</b>					
<i>p</i>	<b>0,0386</b>	<b>0,0066</b>	0,1209	0,2215	0,4129
<i>r</i>	-0,3564	-0,4571	-0,2711	0,2152	0,1451
95% CI	-0,6199 – -0,0207	-0,6888 – -0,1406	-0,5581 – 0,0738	-0,1326 – 0,5159	-0,2030 – 0,4607

Korreláció	Proximalis RCA	Középső RCA	Disztális RCA	PL	PD
<b>Testsúly (kg)</b>					
<i>p</i>	0,3532	<b>0,014</b>	<b>0,001</b>	<b>0,0253</b>	<b>0,0068</b>
<i>r</i>	-0,1859	-0,4672	-0,6277	-0,4866	-0,5715
95% CI	-0,5286 – 0,2089	-0,7195 – -0,1060	-0,8227 – -0,3003	-0,7589 – -0,0695	-0,8047 – -0,1856
<b>Testmagasság (cm)</b>					
<i>p</i>	0,7879	0,1152	0,145	0,1079	0,1915
<i>r</i>	-0,0543	-0,3103	-0,3066	-0,361	-0,2967
95% CI	-0,4255 – 0,3326	-0,6175 – 0,0791	-0,6319 – 0,1104	-0,6858 – 0,0837	-0,6457 – 0,1548
<b>BSA (m2)</b>					
<i>p</i>	0,3688	<b>0,0117</b>	<b>0,0016</b>	<b>0,0257</b>	<b>0,0089</b>
<i>r</i>	-0,1801	-0,4778	-0,609	-0,4853	-0,5561
95% CI	-0,5242 – 0,2147	-0,7260 – -0,1195	-0,8127 – -0,2726	-0,7582 – -0,0678	-0,7966 – -0,1637
<b>LVEDD (mm)</b>					
<i>p</i>	0,1282	<b>0,0192</b>	0,2929	0,5279	0,7738
<i>r</i>	-0,2945	-0,4396	-0,219	0,1422	0,065
95% CI	-0,6015 – 0,0883	-0,6982 – -0,0796	-0,5652 – 0,1928	-0,2972 – 0,5319	-0,3667 – 0,4736

*A szignifikanciaszintet  $p < 0,05$  értéknél határoztuk meg, és jelöltük félkövér kiemeléssel. BSA: testfelület (body surface area); Cx: körbefutó (circumflex) artéria; LAD: bal elülső leszálló (left anterior descending) artéria; LVEDD: bal kamrai vég-diaistolés átmérő (left ventricular end-diastolic diameter); PD: posterior descendens ág; PL: posterolaterális ág; RCA: jobb koszorúér (right coronary artery).*

## 4. Megbeszélés

Jelenleg a restenosis pontos mechanizmusa még nem teljesen tisztázott. Jól ismert, hogy a stent beültetésének hatása van a koronáriák geometriájára, azonban kis mennyiségű, és ellentmondásos adat áll rendelkezésünkre a koszorúér görbületváltozásának jelentőségéről a restenosisal összefüggésben. Korábbi makroszkópos vizsgálatok igazolták, hogy a stentbeültetés egyenesedést hoz létre az érintett artéria szegmentumban (26, 64). Egy állatokon végzett kísérlet során a merev stent beültetése növelte a stentelt szegmentum széli görbületeit 121 %, illetve 100 %-kal (65). Emberi vizsgálatok a stent beültetés egyenesítő hatását a restenosis prediktorának mutatták (25, 26). Fukuda azonban egy későbbi tanulmányban azt igazolta, hogy korai generációs, sirolimus bevonatú stentek beültetésekor a lézió görbülete nem hozható összefüggésbe a restenosisal (66). Nemrégiben Gomez-Lara és munkatársai a hajlásszögekről, az ér görbületének és kanyarulatosságának a revaszkularizáció során betöltött szerepéről folytatott vizsgálatban két második generációs DES-t hasonlítottak össze. A tanulmányban sem a stentelt szakasz intervenció előtti görbülete, sem ennek procedurális változása nem korrelált az esetleges revaszkularizáció szükségességével, sem a stentelégtelenség gyakoriságával az egy éves utánkövetési időszak alatt (67). Ugyanakkor más kutatások leírták az interveniált érszakasz csukló-szerű mozgásának („hinge motion”) stent beültetést követő beszűkülését, mely előrejelzi a restenosis bekövetkezését (68, 69).

Fontos megjegyezni, hogy a fent említett klinikai vizsgálatokban az ér görbülete és a geometriai változások elemzéséhez 2D analízist használtak. A 2D QCA használatán alapuló értékelésnek főbb korlátai az egyes érszakaszok közötti átfedés, valamint a különböző mértékű rövidülés jelensége (34). Ezek a tényezők nagyon nehezítik a koronáriák hiteles térbeli leképezését, mely a koszorúér-görbület meghatározásának pontatlanságához vezet.

Egy nemrégiben megjelent vizsgálat azzal hangsúlyozta a 3D QCA előnyeit, hogy bemutatta a stent beültetés hatására a natív koszorúér kanyarultas lefutásán bekövetkező változásokat, valamint a hajlásszög csökkenését, mely hozzájárul a stentelégtelenséghez kialakulásához. A szerzők a koszorúér görbületeit annak maximális és átlagos hajlásszögeinek különböző időpontokban történő mérésével fejezték ki. Vizsgálatukkal rámutattak arra, hogy az stentelés követő átlagos hajlásszög, és ennek stentelés hatására bekövetkező változása előrejelzői lehetnek a restenosis kialakulásának (70). Ebben a tanulmányban a maximális és az átlagos hajlásszögeket használták a target szegmentum görbületeinek leírása céljából. Véleményünk szerint nehézkes standardizálni mind a maximális, mind pedig az átlagos hajlásszög meghatározását egy igen kanyargós szegmentum esetében. Ebből az okból adódóan az ACR paraméter használata mellett döntöttünk, mely értéke valósabb képet ad a kanyargós koszorúér szegmentum karakterisztikájáról, különösen többszörös görbületek fennállása esetén (71).

Jelenleg tisztázatlan a stentbeültetést követő geometriai változások által indukált restenosis kifejlődése, úgy ahogy a restenosis pontos patomechanizmusa is. Tekintettel arra, hogy csúsztató feszültség hatására az endotélium képes érlelmeszesedést gátló ágensek termelésére (pl. nitrogén-monoxid és endothelin), általánosan elfogadott, hogy a patológiásan alacsony csúsztató feszültség jelenléte a natív koronária artériákban hozzájárul a szűkület kialakulásához (72-76). Ugyanúgy számos áramlásdinamikai számításokon alapuló modell alátámasztotta, hogy az ér görbületében bekövetkező változás jelentős hatással van a helyi haemodinamikára, az endoteliális csúsztató feszültség megváltoztatása által (77). A csúsztató feszültség szerepe azonban a szűkület kialakulásában stentbeültetést követő időszakra vonatkoztatva még nem kellően alátámasztott. Egy közelmúltban megírt tanulmány felvetette a kérdést, miszerint az intima hiperplázia vajon része a stentbeültetést követő gyógyulási folyamatnak, vagy előrejelzője egy később kifejlődő klinikai restenosisnak (35). Érdemes elemezni nem csupán az áramlási paramétereket, de a beültetett stent hatására érfalában generálódó radiális irányú

feszítőerőt is (78). Az érfalra ható erők között nagyságrendbeli különbségek vannak. Míg az átlagos fali csúsztató feszültség egy koszorúérben hozzávetőlegesen mindössze 1 Pa, addig a stentbeültetéskor keletkező feszítőerő ennél  $3 \times 10^5$ -szer magasabb kerületi feszültséget generál (79).

Az érfalban helyet foglaló endothel sejtek mechanoreceptorokkal érzékelik a radiális irányú feszítettséget. Ebben a folyamatban szerepet játszanak a sejtek egymás felé néző felszínei, tirozin-kináz receptorok, integrinek, egyes ion csatornák, és a lipid kettős réteg komponensei. Ezek aktiválódása jeláltviteli útvonalakat indít be (PKC, Rho, Rac, MAPK, PI3K/Akt), hatással van transzkripciós faktorokra (AP-1, NF- $\kappa$ B) és gyulladáshoz vezető citokinekre. Mindezek mellett angiotenzin II felszabadulás és angiotenzin-1-receptor aktiválódás jön létre. A sejtosztódás és a gyulladáshoz vezető reakció beindítása hozzájárulnak lokálisan az érlumen beszűküléséhez és a restenosis kialakulásához (80).

A sulcusokban haladó koronária a teljes lefutása során alá van támasztva a szívizom által. A Hook törvény kimondja, hogy "F" erő szükséges egy-egy végén rögzített, „l” hosszúságú, „E” rugalmassági állandóval rendelkező cső „s” mértékű elhajlásához. A stent beültetése után a hosszirányú görbület egyenesedéséből származó feszítőerő leírását megközelíthetjük egységnyi hosszúságú hajlatokkal. A stentelt szakaszon az „s” mértékű elhajlások, és az ehhez szükséges „F” erők összeadódnak, az ív-húr arány pedig arányos lesz a szumma F-fel, azaz az érfalban keletkező feszítőerővel.

A koronária angiográfia kvantifikálásához általánosan a diastole szív ciklus ajánlott. Tanulmányunkban külön elemeztük a systolés és diastolés állapotokat is, és a további analízishez a két szív ciklus adatai összesítve kerültek felhasználásra. Ezt a megközelítést az indokolja, hogy az erek lefutásának görbületváltozása systolében és diastolében eltérően alakul a különböző elhelyezkedésük miatt. Ez alapján javasolt lenne a különálló elemzés a vizsgált

koronária szegmentum elhelyezkedésének figyelembe vételével (81), azonban sajnos a tanulmány kis elemszáma statisztikai okokból ezt nem tette lehetővé.

A korábbi irodalmi adatokkal összhangban igazoltuk, hogy a koszorúér-szegmentum görbületének stentelés hatására bekövetkező szignifikáns csökkenése összefügg a stent, erre gyakorolt egyenesítő hatásával. Néhány korábbi kutatással ellentétben (30, 34, 82) eredményeink nem támasztották alá, hogy a stentelt szakasz egyenesedése mindig együtt járna a stentelt érszakasz széli szögeiben megfigyelhető növekedéssel. Csupán a  $7^\circ$ -nál kisebb kezdeti széli hajlásszögeknél tapasztaluk ezen értékek növekedését a stentelést követően. Ilyenkor az egyenesedő stentelt koszorúér-szegmentum széleinél keletkezett görbületfokozódás, a korábbi megfigyelésekkel összhangban. Ugyanakkor a széli hajlásszögek általános csökkenése volt megfigyelhető a kezdetben nagyobb széli szögek esetén. Ezt a jelenséget az magyarázhatja, hogy ilyenkor a stent hosszirányú egyenesítő hatása az interveniált szegmentumon túlnyúlóan is fennáll.

Vizsgálatunkban a restenosis önálló prediktorának az ACR stentelés előtti értéke bizonyult. Amennyiben a pre-stent ACR 1,055 fölötti volt, az ISR előfordulásának gyakorisága növekedett. Bár e paraméter viszonylagosan alacsony szenzitivitása és specificitása tükrözi a restenosis multifaktoriális voltát, eredményeink új irányt adhatnak egy kanyargós koszorúér szegmentumot érintő intervenció során a stent pozíciójának megválasztásához.

Magas ACR esetében a restenosis kialakulását a megnövekedett fal feszültség magyarázhatja. Hook törvénye alapján a stent egyenesítő hatására keletkező feszítőerő arányos a kezdeti ACR értékével. Feltételezésünk szerint a stent egyenesítő hatásának nagysága fő forrása lehet a stentelést követő fal feszültség növekedésének, mely fontos szerepet játszik a kóros intima proliferációban (83, 84). Ebből kifolyólag az ACR alapján történő megfelelő stenthossz választása klinikai jelentőséggel bírhat. A restenosisos csoportból származó két példánk

virtuális stentelés során mutatja be az ACR csökkentésének lehetőségeit rövidebb, vagy éppen hosszabb stent választásával (8. és 9. ábra).

Az ACR paraméter a térbeli görbületet, és ennek változásának mértékét is kvantifikálni képes. Ez a tulajdonsága teszi alkalmassá olyan feladatokra, mint a stentek görbületmódosító hatásának elemzése. Összehasonlíthatóvá válnak a különböző strut-struktúrájú, vagy az eltérő anyagból készült fémhálók. Az ACR paraméter alkalmas lehet különböző gyártók által forgalmazott stentek merevségének összevetésére, vagy éppen egyazon gyártó új generációs fémhálói által ígért nagyobb fokú rugalmasság igazolására.

Láthatjuk tehát, hogy a revaszkularizáció kivitelezése csak igen alapos átgondolást követően, körültekintő módon végezhető. A beavatkozás lehetséges szövődményeinek ismerete méginkább hangsúlyossá teszi az intervenciót megelőző, a koszorúér-szűkület súlyosságának megítélésére irányuló diagnosztikus vizsgálatokat, melyek eredményeit figyelembe véve dönthetünk a PCI és a pusztán optimális gyógyszeres kezelés között.

Pascal törvénye alapján a koszorúerekben mérhető hidrosztatikai nyomás milliméterenként 0,077 Hgmm-nek adódik a vér átlagos fajsúlyával számolva (1050 kg/m<sup>3</sup>). A fajsúly tekintetében az egyéni különbségeket nem vettük figyelembe. A valódi haematokrit értékek használata eredményeinket kis mértékben változtatták volna.

A CT koronária angiográfiát használó korábbi vizsgálatok leírták az anterior és posterior koronáriaterületek közötti nyomáskülönbségeket fekvő helyzetben (55-58). Ezen túlmenően egyes erek legmagasabb és legalacsonyabb pontjainál mérhető magasságok igen jelentősnek bizonyultak. Egy korábbi vizsgálatban az intrakoronáriás nyomásmérés (nyugalmi Pd/Pa és FFR) álló és fekvő helyzetben is elvégzésre került, a CT felvételek alapján pedig a magasságkülönbségek is meghatározásra kerültek (55). Ezek a vizsgálatok egyértelműen

alacsonyabb nyugalmi Pd/Pa és FFR értékeket találtak az LAD esetében a CX, vagy RCA-ban történt mérésekhez képest (55-58).

A magasságkülönbség alapján számítható hidrosztatikai nyomás egy állandó értékkel bíró paraméter, melynek hatása függ az általános nyomásállapotoktól. Hatása alacsony nyomások esetében kifejezettebb. A hatás irányát a szenzor orificiumhoz viszonyított elhelyezkedése határozza meg. Magasabb szenzor pozíciók esetében növelő, alacsony pozíciók esetében csökkentő hatása van az invazívan mért nyomásértékekre. A rutin invazív koronária angiográfia során a koronária orificium és a nyomás szenzor közötti magasságkülönbség 2D vagy 3D módszerrel történő meghatározása lehetővé teszi az FFR és a nyugalmi Pd/Pa korrekcióját, kivonva a hidrosztatikai nyomást a mért disztális nyomásból.

A 3D rekonstrukció pontossága függ a projekciók kiválasztásától, melyeken a vizsgált érszakasz rövidülése a lehető legkisebb, felvételi szögek közötti különbség legalább  $25^\circ$  kell, hogy legyen. A program figyelmes kalibrációja és a referenciapontok megfelelő megválasztása szintén feltétele a pontos eredménynek. Ezek miatt a rendelkezésre álló felvételek minősége, valamint az azonos pontok akkurátus kiválasztása sarkalatos részei voltak a vizsgálatunknak, mivel ezek a tényezők befolyásolhatták az eredményeinket. Tanulmányunk második felében bemutattuk, hogy a hidrosztatikai nyomás 3D koszorúér rekonstrukció alapján pontosan számolható, mely eredményekkel a 2D adatok szoros korrelációt mutattak.

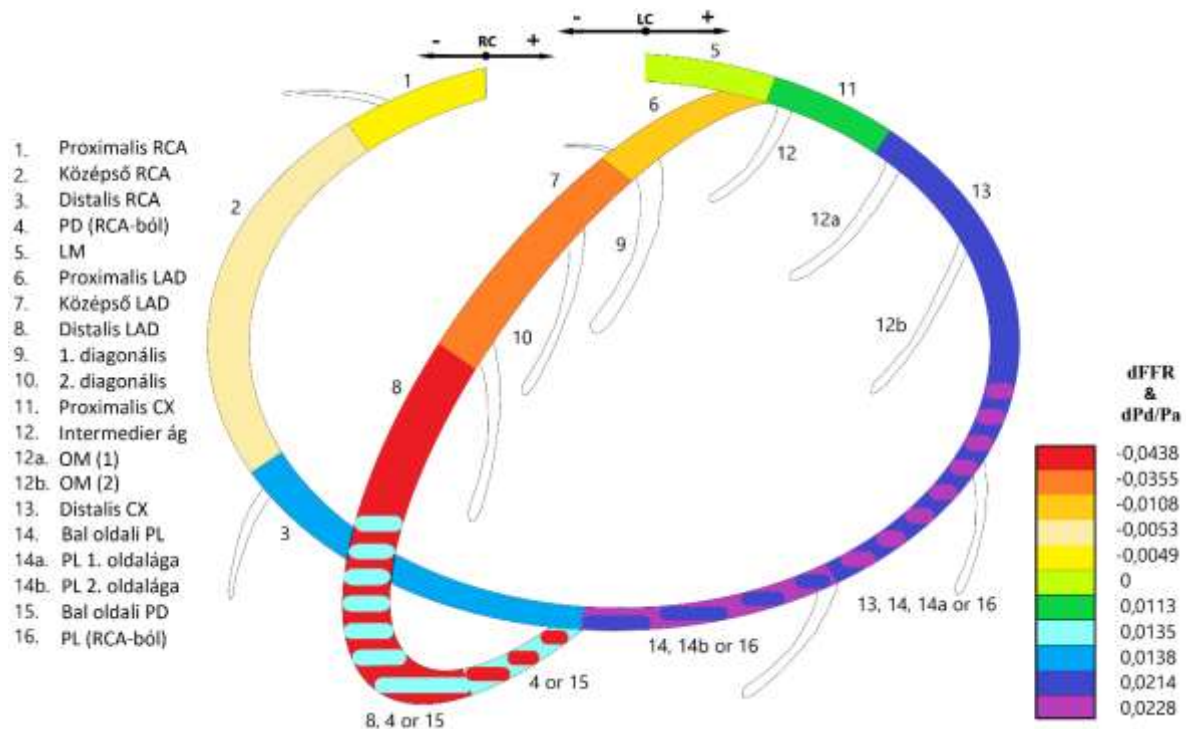
Vizsgálatunkban elemeztük a számított hidrosztatikai nyomáskülönbség hatását a Syntax nomenklatúra alapján definiált tíz epikardiális szegmentumra. A korábbi vizsgálatokhoz hasonló mértékű értékeket kaptunk, habár azokban nem történt részletezés a Syntax szegmentáció szerint. Harle és társai például az FFR elmozdulását a hidrosztatikai nyomás következtében a LAD esetében átlagosan  $-0,048$ , a CX és az RCA esetében  $0,02$ -nek találták. A mi eredményeink a proximális LAD esetében  $0,011$ , a közepsőnél  $-0,036$ , a disztálisnál  $-0,044$ , míg a proximális CX esetében  $0,012$ , a disztálisban  $0,022$ -nek adódtak. Az RCA

esetében a nyomásarányok és ezek korrigált értékei közötti átlagos különbségek a proximális és középső szakaszon -0,005-nek, a disztális szakaszon 0,004-nek adódtak. A nyomásarányokban a hidrosztatikai nyomással történt korrekció hatására bekövetkező változások a PL ágnál 0,023-nak, a PD ágnál 0,014-nek adódtak.

Az elemzés egységessége miatt a magasságkülönbség mérésekhez 2D és 3D-ben is a szív ciklusok végdiastolés frameit használtuk. A koronáriák mozgása miatt kismértékben eltérő magasságkülönbségeket eredményezne, ha más frameket használnánk. Ennek a hatása főként az RCA és CX esetében jelentkezne, ezek kontrakciók alatti vertikális elmozdulása miatt.

Mikor egy koronária keringést elemzünk, figyelembe kell vennünk a koszorúér anatómiának egyéni variációit. A Syntax epikardiális szegmentáció magában foglalja a Laeman klasszifikáció két fő koronária keringés típusát (61). Jól ismert azonban, hogy az egyéni koszorúér anatómia további variációkat mutathat az LAD hossza, valamint a CX és RCA térbeli eloszlása tekintetében (85). Itt érdemes megjegyezni azt a tényt, hogy vizsgálatunkban a PL és PD ágak mindegyike az RCA-ból eredt. Egyik korábbi közleményünkben javasoltuk a Syntax klasszifikáció 12 különböző koronária mintázatra történő kiterjesztését (86). Jelen vizsgálatunkban egy ehhez hasonló rendszerezést használtunk a koronária szegmentumonként mért hidrosztatikai nyomás értelmezéséhez (**12. ábra**). Ezen a sémán feltüntetésre kerültek az FFR és nyugalmi Pd/Pa értékek változásai minden egyes epikardiális szegmentum esetében az egyéni koszorúér keringés típusok szerint. A hidrosztatikai nyomás szerepét koronária szegmentumokra lebontva először a mi kutatócsoportunk elemezte.

**12. ábra.** A Syntax pontrendszer alapú koronáriszegmentáció módosított, szinkódolt változata



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

Az FFR mérés alapján közepesen súlyosnak ítélt koszorúerszűkület értékelésével kapcsolatban a hidrosztatikai nyomás hatását figyelembe véve hasonló arányú változásokat tapasztaltunk, mint a korábbi közlemények (55-58). A vizsgált beteganyagunkban egy 100 Hgmm-es aorta nyomás mellett történő nyomásarány-korrekciók eredményeképp a döntéshozatali határértékek az FFR esetében 5 (12%), a nyugalmi Pd/Pa esetében 11(27%) esetben kerültek átlépésre. Ez az arány - összhangban a korábbi adatokkal (12,9%) (59) - jól mutatja a hidrosztatikai nyomás potenciális klinikai jelentőségét az aktuális irányelvek alapján ajánlott fiziológiai mérések esetében. A disztális koszorúér-szegmentum irányából a katéter felé visszahúzott szenzor által mért nyomás regisztrálása esetén az ebből kapott „pull-back” nyomásarány görbe alapján jó pontossággal elkülöníthetőek a diffúz és fokális szűletek. Amennyiben a pull-back során

létrejövő nyomásarány változás a fokális szűkület súlyosságának megítélésére használhatónak bizonyulna, ez esetben egy olyan paraméterhez jutnánk, melyet a rövid érhossz miatt a hidrosztatikai nyomás kevésbé befolyásol.

Miképp a testsúly (és ezzel együtt a BSA) szignifikánsan befolyásolta a koronária orificium és az epikardiális szegmentumok között mérhető magasságkülönbségeket, az erre a paraméterre történő normalizáció a jövőben szintén szükséges lehet, egy általánosan használható, hidrosztatikai nyomás alapú korrekciós faktor megalkotása érdekében. Mindezeket követően további nagy esetszámú vizsgálatok szükségesek egy koronária keringéstípusokra normalizált korrekciós faktor létrehozásához, mely alkalmazható a keringés típusokon belül létező koszorúér szegmentumokra.

## **A doktori értekezésben szereplő új tudományos eredmények:**

Eredményeink az alábbi új megállapításokat támasztják alá:

- A stentelés előtti ív-húr arány önálló független prediktornak bizonyult az in-stent restenosis kialakulása szempontjából, azonban a szenzitivitás és specificitás alapján önmagában klinikailag nem alkalmazható paraméter az in-stent restenosis előrejelzésére.
- A stent beültetést követő ív-húr arány változás potenciális oka lehet az in-stent restenosisnak.
- A kezdetben kisebb széli hajlásszögeknél a stentelést követően ezek növekedését, míg a nagyobbak esetében azok általános csökkenését figyeltük meg.
- Az invazív angiográfias felvételek felhasználásával elvégzett 3 dimenziós koszorúér-rekonstrukció alapján a koszorúér-szegmentumok közötti magasságkülönbség kiszámítható.
- A 2D és 3D módszerrel végzett magasságkülönbség meghatározás szoros korrelációt mutat egymással.
- A hidrosztatikai nyomás számításának klinikai jelentősége elsősorban a szignifikancia határán mozgó koszorúérszűkületek esetén kifejezett, figyelembe vétele különösen a disztális koronária-szegmentumokban történő nyomásmérések esetében ajánlható.
- A Syntax pontrendszer alapú szegmentáció használatával az egyes koszorúér-szegmentumokra jellemző hidrosztatikai nyomáskülönbség meghatározható.

## 5. Összefoglalás

A háromdimenziós koszorúér-rekonstrukció alapján elvégezhető görbületanalízis használata a stentimplantáció tervezésében újabb lehetőségeket nyitott az in-stent restenosis kiküszöbölésére. A stentbeültetés előtti ív-húr arány, és a stent széleinél mérhető hajlásszögek szoros korrelációt mutatnak ezek stentelés hatására bekövetkező változásaival. Az ACR paraméter jól jellemzi a vizsgált ér-szegmentum térbeli görbületét, és ez az érték meghatározhatja az ér falában keletkező krónikus feszülést, mely a patológiás intimaproliferáció kialakulásához vezethet. A pre-stent ACR önálló független prediktornak bizonyult az in-stent restenosis kialakulása szempontjából, így mértékének figyelembe vétele a stenthossz megválasztása és a stent pozicionálása során – különösen fokális görbületek esetén – tovább finomíthatja a perkután koronária intervenció módszerét.

Az intrakoronáriás fiziológiai mérések pontosítása területén kapott eredményeink alapján elmondható, hogy a hidrosztatikai nyomás számításának klinikai jelentősége elsősorban a szignifikancia határán mozgó koszorúérszűkületek esetén lehet kifejezett, különösen a disztális koronária-szegmentumokban történő nyomásmérések esetében. A hidrosztatikai nyomás hatására az FFR és nyugalmi Pd/Pa értékekben bekövetkező változások fordítottan arányosak az aktuális aortanyomással. A változások iránya a szenzornak az koszorúér szájadékába helyezett katéter végéhez viszonyított vertikális orientációjától függ.

A különböző betegek azonos koszorúér-szegmentumában mért hidrosztatikai nyomások hasonlóak voltak. Ez a megfigyelés lehet az első lépése annak, hogy létrehozzunk egy megbízható, koszorúér-szegmentumonként meghatározott korrekciós faktort, megteremtve a szegmentum-alapú, empirikus döntéshozatal lehetőségét.

Tekintettel az elmúlt időszakban újonnan megjelenő, kép-alapú nyomásarányokra (pl. QFR), az invazívan mért adatok hidrosztatikai nyomással történő korrigálása tovább pontosíthatná a kevésbé invazív algoritmusokat, és javíthatná a koronária fiziológia ezen új vizsgálómódszereinek pontosságát.

## 6. Summary

The use of curvature analysis performed on the basis of three-dimensional coronary artery reconstruction for planning stent implantation opened up new possibilities predicting in-stent restenosis. Pre-stent arc-chord ratio and bending angles at the end of the stent showed strong correlation with their changes during stent implantation. The arc-chord ratio defines the spatial curvature of the examined vessel segment well, furthermore it is possibly able to predict pathological proliferation of the intima caused by chronic stress in the coronary artery wall. The pre-stent ACR proved to be an independent predictor of in-stent restenosis, therefore taking into account the extent of this parameter during election the length and positioning of the stent – especially in focal lesions – can further improve the percutaneous coronary intervention.

Based on the results from clarification of intracoronary physiological measurements we can declare that in coronary stenoses located at distal segments with unclear significance, the clinical importance of hydrostatic pressure calculation could be pronounced. Direction of the alterations - caused by hydrostatic pressure - in fractional flow reserve and resting Pd/Pa values depend on the vertical orientation of the pressure wire sensor to the tip of the catheter at the coronary orifice. The effect of hydrostatic pressure correlates with the current aortic pressure inversely.

The values of hydrostatic pressure detected per segment were similar in different patients. This perception can be the first step to create an accurate correction factor for each segment of coronary artery system, resulting the possibility of the segment based, empirical decision making.

Considering the rising of image-based pressure ratios (e.g. QFR), an invasively measured pressure corrected by hydrostatic values could clarify further the less-invasive algorithms, and improve the precision of these new assessments of coronary physiology.

# Irodalomjegyzék

1. Antal M. LZ, Oláh I., Réthelyi M., Sétáló Gy. Funkcionális anatómia. Szentágothai J. R, editor2006. 739-43 p.
2. Schlesinger MJ. Relation of anatomic pattern to pathologic conditions of the coronary arteries. Arch Pathol. 1938;30:403-15.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-77.
4. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. Eur Heart J. 2018;39(35):3322-30.
5. Escaned J, Echavarría-Pinto M, Garcia-Garcia HM, van de Hoef TP, de Vries T, Kaul P, et al. Prospective Assessment of the Diagnostic Accuracy of Instantaneous Wave-Free Ratio to Assess Coronary Stenosis Relevance: Results of ADVISE II International, Multicenter Study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). JACC Cardiovascular interventions. 2015;8(6):824-33.
6. Jeremias A, Maehara A, Généreux P, Asress KN, Berry C, De Bruyne B, et al. Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: the RESOLVE study. Journal of the American College of Cardiology. 2014;63(13):1253-61.
7. Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, De Vroey F, et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. Eur Heart J. 2014;35(40):2831-8.
8. Curzen N, Rana O, Nicholas Z, Golledge P, Zaman A, Oldroyd K, et al. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for

diagnosis of chest pain?: the RIPCARD study. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2014;7(2):248-55.

9. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, Cuisset T, Bougrini K, Teiger E, et al. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation*. 2014;129(2):173-85.

10. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med*. 2018;379(3):250-9.

11. Komócsi A, UI, Kónyi A. Szívkatéterezés artéria radiális behatolásból. Budapest: Akadémia Kiadó; 2009. p. 111-7; 69-70. .

12. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation*. 1999;99(1):44-52.

13. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1979;301(2):61-8.

14. Puel J, Joffre F, Rousseau H, Guermonprez J, Lancelin B. Endo-prothèses coronariennes auto-expansives dans la prévention des resténoses après angioplastie transluminale: étude clinique préliminaire. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux*. 1987;80(8):1311-2.

15. Ni L, Chen H, Luo Z, Yu Y. Bioresorbable vascular stents and drug-eluting stents in treatment of coronary heart disease: a meta-analysis. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2020;15(1):26.

16. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(8):489-95.

17. Moscucci M MD. Restenosis. In: Freed M GC, Safian RD, editor. The new manual of Interventional Cardiology Birmingham: Physician's Press 4th ed. ; 1998. p. 423-38.
18. Byrne R, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: What have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. European Heart Journal. 2015;36:ehv511.
19. Grewe PH, Deneke T, Machraoui A, Barmeyer J, Müller KM. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen. Journal of the American College of Cardiology. 2000;35(1):157-63.
20. Levine GN, Chodos AP, Loscalzo J. Restenosis following coronary angioplasty: clinical presentations and therapeutic options. Clinical cardiology. 1995;18(12):693-703.
21. Di Mario C. Doppler and QCA guided aggressive PTCA has the same target lesion revascularization of stent implantation: 6-month-results of the DESTINI study [abstract]. Journal of the American College of Cardiology. 1999;33(Suppl A):47A.
22. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. N Engl J Med. 1994;331(8):496-501.
23. Safian R. Coronary stents. In: Freed M GC, Safian RD editor. The New Manual of Interventional Cardiology. Birmingham: Physician's Press 4th Edition; 1998. p. 459-518.
24. Kim MS, Dean LS. In-stent restenosis. Cardiovascular therapeutics. 2011;29(3):190-8.
25. Gu L, Zhao S, Muttyam AK, Hammel JM. The Relation Between the Arterial Stress and Restenosis Rate After Coronary Stenting. Journal of Medical Devices. 2010;4(3).
26. Gyöngyösi M, Yang P, Khorsand A, Glogar D. Longitudinal straightening effect of stents is an additional predictor for major adverse cardiac events. Austrian Wiktor Stent Study Group and European Paragon Stent Investigators. Journal of the American College of Cardiology. 2000;35(6):1580-9.

27. McDaniel MC, Samady H. The shear stress of straightening the curves: biomechanics of bioabsorbable stents. *JACC Cardiovascular interventions*. 2011;4(7):800-2.
28. LaDisa JF, Jr., Olson LE, Guler I, Hettrick DA, Kersten JR, Warltier DC, et al. Circumferential vascular deformation after stent implantation alters wall shear stress evaluated with time-dependent 3D computational fluid dynamics models. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 2005;98(3):947-57.
29. Wentzel JJ, Krams R, Schuurbiens JC, Oomen JA, Kloet J, van Der Giessen WJ, et al. Relationship between neointimal thickness and shear stress after Wallstent implantation in human coronary arteries. *Circulation*. 2001;103(13):1740-5.
30. Jenei C, Balogh E, Szabó GT, Dézsi CA, Kőszegi Z. Wall shear stress in the development of in-stent restenosis revisited. A critical review of clinical data on shear stress after intracoronary stent implantation. *Cardiology journal*. 2016;23(4):365-73.
31. Ormiston JA, Webster MW, Ruygrok PN, Meredith IT, Ardill JP, Buller CE, et al. Six-month angiographic and 12-month clinical follow-up of MultiLink long (25 to 35 mm) stents for long coronary narrowings in patients with angina pectoris. *The American journal of cardiology*. 2002;90(3):222-6.
32. Kornowski R, Bhargava B, Fuchs S, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, et al. Procedural results and late clinical outcomes after percutaneous interventions using long (> or = 25 mm) versus short (< 20 mm) stents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(3):612-8.
33. Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N, Akiyama T, Reimers B, Finci L, et al. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(3):651-9.
34. Wu W, Wang WQ, Yang DZ, Qi M. Stent expansion in curved vessel and their interactions: a finite element analysis. *Journal of biomechanics*. 2007;40(11):2580-5.
35. Tu S, Hao P, Koning G, Wei X, Song X, Chen A, et al. In vivo assessment of optimal viewing angles from X-ray coronary angiography. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in*

collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. 2011;7(1):112-20.

36. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JKJJ, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1703-8.

37. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NH, Sys SU, Bol A, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation*. 1994;89(3):1013-22.

38. Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, Boothroyd DB, Barbato E, Tonino P, et al. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Three-Year Follow-Up of the FAME 2 Trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). *Circulation*. 2018;137(5):480-7.

39. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367(11):991-1001.

40. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(3):177-84.

41. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-24.

42. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(21):2105-11.

43. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of C, the European Association for Cardio-Thoracic S, European Association for Percutaneous Cardiovascular I, Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010;31(20):2501-55.
44. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165.
45. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(18):1929-49.
46. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126(25):3097-137.
47. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, Zhu H, Açar G, Agostoni P, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(16):1641-54.
48. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European

Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.

49. Toth GG, Johnson NP, Jeremias A, Pellicano M, Vranckx P, Fearon WF, et al. Standardization of Fractional Flow Reserve Measurements. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(7):742-53.

50. Tar BB, S. Beres, Z. et al. The laminar resistance of the coronary segment between the lesion and the sensor of the pressure wire significantly influences the fractional flow reserve (abstract). *European Heart Journal*. 2014;9/1:812.

51. Davies J, Sen S, Dehbi H-M, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer S, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *New England Journal of Medicine*. 2017;376.

52. Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1813-23.

53. Echavarría-Pinto M, van de Hoef TP, Garcia-Garcia HM, de Vries T, Serruys PW, Samady H, et al. Diagnostic Accuracy of Baseline Distal-to-Aortic Pressure Ratio to Assess Coronary Stenosis Severity: A Post-Hoc Analysis of the ADVISE II Study. *JACC Cardiovascular interventions*. 2015;8(6):834-6.

54. Nijjer SS, Sen S, Petraco R, Davies JE. Advances in coronary physiology. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2015;79(6):1172-84.

55. Kawaguchi Y, Ito K, Kin H, Shirai Y, Okazaki A, Miyajima K, et al. Impact of Hydrostatic Pressure Variations Caused by Height Differences in Supine and Prone Positions on Fractional Flow Reserve Values in the Coronary Circulation. *Journal of interventional cardiology*. 2019;2019:4532862.

56. Al-Janabi F, Karamasis G, Cook CM, Kabir AM, Jagathesan RO, Robinson NM, et al. Coronary artery height differences and their effect on fractional flow reserve. *Cardiology journal*. 2021;28(1):41-8.

57. Härle T, Luz M, Meyer S, Kronberg K, Nickau B, Escaned J, et al. Effect of Coronary Anatomy and Hydrostatic Pressure on Intracoronary Indices of Stenosis Severity. *JACC Cardiovascular interventions*. 2017;10(8):764-73.
58. Härle T, Meyer S, Bojara W, Vahldiek F, Elsässer A. Intracoronary pressure measurement differences between anterior and posterior coronary territories. *Herz*. 2017;42(4):395-402.
59. Härle T, Luz M, Meyer S, Vahldiek F, van der Harst P, van Dijk R, et al. Influence of hydrostatic pressure on intracoronary indices of stenosis severity in vivo. *Clinical Research in Cardiology*. 2018;107.
60. Üveges Á, Jenei C, Kiss T, Szegedi Z, Tar B, Szabó GT, et al. Three-dimensional evaluation of the spatial morphology of stented coronary artery segments in relation to restenosis. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2019;35(10):1755-63.
61. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2005;1(2):219-27.
62. Koszegi Z, Balkay L, Galuska L, Varga J, Hegedus I, Fulop T, et al. Holistic polar map for integrated evaluation of cardiac imaging results. *Computerized medical imaging and graphics : the official journal of the Computerized Medical Imaging Society*. 2007;31(7):577-86.
63. Hinghofer-Szalkay H, Greenleaf JE. Continuous monitoring of blood volume changes in humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1987;63(3):1003-7.
64. Ungvari T, Santa J, Beres Z, Tar Md B, Santa P, Lugosi P, et al. Evaluation of the spatial changes of the coronary morphology due to stent implantation with three-dimensional angiography 2009. 649-51 p.

65. Wentzel JJ, M. Whelan D, van der Giessen WJ, van Beusekom HMM, Andhyiswara I, Serruys PW, et al. Coronary stent implantation changes 3-D vessel geometry and 3-D shear stress distribution. *Journal of biomechanics*. 2000;33(10):1287-95.
66. Fukuda Y, Shirai K, Miura S, Ike A, Takamiya Y, Kuwano T, et al. Impact of angulated lesions on angiographic late loss in patients with drug-eluting stent implantation. *Journal of cardiology*. 2009;53(3):396-401.
67. Gómez-Lara J, Heo J, Brugaletta S, Garg S, Garcia-Garcia H, Geuns RVv, et al. Risk of target lesion failure in relationship to vessel angiographic geometry and stent conformability using the second generation of drug-eluting stents. *American heart journal*. 2011;162 6:1069-79.e2.
68. Ino Y, Kubo T, Kitabata H, Shimamura K, Shiono Y, Orii M, et al. Impact of hinge motion on in-stent restenosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2011;75(8):1878-84.
69. Koszegi Z, Jenei C, Szuk T, Csapo K, Voith L, Vajda G. Edes I.: The role of the hinge motion of coronary artery during cardiac cycle in development of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty of right coronary artery. *International Journal of Cardiovascular Interventions*. 2001;4.
70. Zhang BC, Tu SX, Karanasos A, van Geuns RJ, de Jaegere P, Zijlstra F, et al. Association of stent-induced changes in coronary geometry with late stent failure: Insights from three-dimensional quantitative coronary angiographic analysis. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2018;92(6):1040-8.
71. Zhu H, Warner JJ, Gehrig TR, Friedman MH. Comparison of coronary artery dynamics pre- and post-stenting. *Journal of biomechanics*. 2003;36(5):689-97.
72. Stone PH, Saito S, Takahashi S, Makita Y, Nakamura S, Kawasaki T, et al. Prediction of progression of coronary artery disease and clinical outcomes using vascular profiling of endothelial shear stress and arterial plaque characteristics: the PREDICTION Study. *Circulation*. 2012;126(2):172-81.

73. Samady H, Eshtehardi P, McDaniel MC, Suo J, Dhawan SS, Maynard C, et al. Coronary artery wall shear stress is associated with progression and transformation of atherosclerotic plaque and arterial remodeling in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124(7):779-88.
74. Stone PH, Coskun AU, Kinlay S, Popma JJ, Sonka M, Wahle A, et al. Regions of low endothelial shear stress are the sites where coronary plaque progresses and vascular remodelling occurs in humans: an in vivo serial study. *Eur Heart J*. 2007;28(6):705-10.
75. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(25):2379-93.
76. Friedman MH, Barger CB, Deters OJ, Hutchins GM, Mark FF. Correlation between wall shear and intimal thickness at a coronary artery branch. *Atherosclerosis*. 1987;68(1-2):27-33.
77. LaDisa JF, Jr., Olson LE, Molthen RC, Hettrick DA, Pratt PF, Hardel MD, et al. Alterations in wall shear stress predict sites of neointimal hyperplasia after stent implantation in rabbit iliac arteries. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2005;288(5):H2465-75.
78. Meza D, Rubenstein DA, Yin W. A comprehensive fluid-structure interaction model of the left coronary artery. *Journal of biomechanical engineering*. 2018.
79. Timmins LH, Meyer CA, Moreno MR, Moore JE, Jr. Mechanical modeling of stents deployed in tapered arteries. *Ann Biomed Eng*. 2008;36(12):2042-50.
80. Van der Heiden K, Gijzen FJ, Narracott A, Hsiao S, Halliday I, Gunn J, et al. The effects of stenting on shear stress: relevance to endothelial injury and repair. *Cardiovascular research*. 2013;99(2):269-75.
81. Liao R, Chen SY, Messenger JC, Groves BM, Burchenal JE, Carroll JD. Four-dimensional analysis of cyclic changes in coronary artery shape. *Catheterization and*

cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions. 2002;55(3):344-54.

82. Liao R, Green NE, Chen SY, Messenger JC, Hansgen AR, Groves BM, et al. Three-dimensional analysis of in vivo coronary stent--coronary artery interactions. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2004;20(4):305-13.

83. Anwar MA, Shalhoub J, Lim CS, Gohel MS, Davies AH. The effect of pressure-induced mechanical stretch on vascular wall differential gene expression. *Journal of vascular research*. 2012;49(6):463-78.

84. Chaabane C, Otsuka F, Virmani R, Bochaton-Piallat ML. Biological responses in stented arteries. *Cardiovascular research*. 2013;99(2):353-63.

85. Koszegi Z, Maes A, Piessens J, Van de Werf F, Mortelmans L. Segmental comparison between coronary angiography and positron emission tomography reveals low predictive value of epicardial flow for viability. *Eur Heart J*. 1998;19(6):959-67.

86. Kracsó B, Garai I, Barna S, Szabó GT, Rác I, Kolozsvári R, et al. Relationship between reversibility score on corresponding left ventricular segments and fractional flow reserve in coronary artery disease. *Anatolian journal of cardiology*. 2015;15(6):469-74.

# Saját közlemények jegyzéke



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**  
H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/466/2021.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Üveges Áron  
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

## A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **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.* 37, 5-14, 2021.  
DOI: <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01971-w>  
IF: 2.357 (2020)
2. **Üveges, Á.**, Jenei, C., Kiss, T., Szegedi, Z., Tar, B., Szabó, G. T., Czuriga, D., Kőszegi, Z.: Three-dimensional evaluation of the spatial morphology of stented coronary artery segments in relation to restenosis.  
*Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 35 (10), 1755-1763, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10554-019-01628-3>  
IF: 1.969

## További közlemények

3. Tar, B., Jenei, C., **Üveges, Á.**, Szabó, G. T., Ágoston, A., Dézsi, C. A., Komócsi, A., Czuriga, D., Juhász, A., Kőszegi, Z.: Hyperemic contrast velocity assessment improves accuracy of the image-based fractional flow reserve calculation.  
*Cardiol. J.* 28 (1), 163-165, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.5603/CJ.a2020.0144>  
IF: 2.737 (2020)
4. Csippa, B., **Üveges, Á.**, Gyürki, D., Jenei, C., Tar, B., Bugarin-Horváth, B., Szabó, G. T., Komócsi, A., Paál, G., Kőszegi, Z.: Simplified coronary flow reserve calculations based on three-dimensional coronary reconstruction and intracoronary pressure data.  
*Cardiol. J. [Epub ahead of print]*, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.5603/CJ.a2021.0117>  
IF: 2.737 (2020)





5. Szabó, G. T., **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.* 10 (9), 1-14, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10091910>  
IF: 4.241 (2020)
6. **Üveges, Á.**, Tar, B., Jenei, C., Szabó, G. T., Kőszegi, Z.: A hyperaemiás és a nonhyperaemiás intrakoronáriás nyomásarányok együttes értékelésének diagnosztikus jelentősége.  
*Cardiol. Hung.* 49 (6), 418-423, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2019.49.6.418>

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 14,041**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 4,326**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2021.10.14.



## Tárgyszavak

- 3D rekonstrukció
- Frakcionált áramlási rezerv
- Hidrosztatikai nyomás
- Ív-húr arány
- Koszorúér fiziológia
- Koszorúér szegmentum
- Nyugalmi Pd/Pa
- Perkután koronária intervenció
- Stent
- Széli hajlásszögek

## Keywords

- 3D reconstruction
- Arc-chord ratio
- Coronary physiology
- Coronary segment
- Edge bending-angles
- Fractional flow reserve
- Hydrostatic pressure
- Percutaneous coronary intervention
- Resting Pd/Pa
- Stent

# Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Kőszegi Zsoltnak a TDK hallgatóként megkezdett, majd a PhD képzés keretén belül folytatott kutató munkám során nyújtott szakmai támogatásért, továbbá a kardiológia tudományos és klinikai területén tőle kapott útmutatásokért.

Köszönöm a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Kardiológiai Intézetének és az SZSZBMK Jósa András Oktatókórház Kardiológiai osztályának, hogy lehetővé tették a tudományos munkám során szükséges adatgyűjtést, valamint kollégáimnak, akik támogatásukkal segítettek munkámat.

Köszönettel tartozom a Debreceni Egyetem Klinikai Fiziológia Tanszék munkatársainak a közös munka nagyszerű lehetőségéért.

Ezúton szeretném megköszönni kutatói munkacsoportom minden jelenlegi és korábbi tagjának a tőlük kapott segítséget, hogy munkájukkal hozzájárultak a disszertáció alapjául szolgáló közlemények megszületéséhez.

Hálával tartozom szüleimnek a biztatásukért, feleségemnek türelméért és szeretetéért, valamint kislányomnak, aki létezésével tette még szebbé a kutatással töltött időt.