

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Tar Balázs

**A frakcionális áramlási tartalék (FFR) képalapú számítása
a háromdimenziós koronária-angiográfia rekonstrukció
adatainak és a folyadékáramlási egyenletek
felhasználásával**

DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2022

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A frakcionális áramlási tartalék (FFR) képalapú számítása
a háromdimenziós koronária-angiográfia rekonstrukció
adatainak és a folyadékáramlási egyenletek
felhasználásával**

Dr. Tar Balázs

Témavezető: Dr. Kőszegi Zsolt PhD



DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2022

TARTALOMJEGYZÉK

A LEGGYAKRABBAN HASZNÁLT RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	1
1. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS	2
1.1. A kardiovaszkuláris megbetegedések jelentősége.....	2
1.2. A kedvezőtlen klinikai kimenetelt okozó események háttérében álló szívizom- iszkémia igazolása.....	4
1.2.1. A koronária-keringés fiziológiájának rövid áttekintése	4
1.2.2. A szívizom-iszkémia nem invazív vizsgálatokkal történő bizonyítása.....	6
1.2.3. A szívizom-iszkémia invazív vizsgálatokkal történő bizonyítása.....	11
1.2.4. Az FFR-mérés kiváltására tett korábbi kísérletek	16
2. CÉLKITŰZÉSEK	19
3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK.....	20
3.1. Az FFR_{sim} számítása	20
3.1.1. A vizsgált betegpopuláció	20
3.1.2. Koronária-angiográfia és az FFR-mérés	21
3.1.3. 3-Dimenziós (QCA) rekonstrukció	21
3.1.4. Az FFR_{sim} számításához szükséges volumetrikus áramlás meghatározása.....	23
3.1.5. A számított FFR (FFR_{sim}) meghatározása.....	27
3.1.6. A 3D-rekonstrukció és a számítások időigénye	27
3.1.7. Statisztikai módszerek.....	28
3.2. Az FFR_{sim} diagnosztikus pontosságának összevetése a vazodilatáció alkalmazása nélküli kalkulációkkal	29
3.2.1. Betegpopuláció.....	29
3.2.2. Koronária-angiográfia és az FFR-mérése	29
3.2.3. 3-Dimenziós (QCA) rekonstrukció	29
3.2.4. A fixed FFR_{sim} , a rest. FFR_{sim} és a hyp. FFR_{sim} kiszámítása	29
3.2.5. Statisztikai módszerek.....	30
4. EREDMÉNYEK	31
4.1. Az FFR_{sim} számítása és validálása.....	31
4.1.1. A vizsgált szűkületek jellemzői.....	31
4.1.2. Az FFR_{sim} valamint a mért FFR közötti korreláció és egyezés vizsgálata.....	32
4.1.3. Az FFR_{sim} diagnosztikus értéke hemodinamikailag szignifikáns szűkületek azonosításában.....	33
4.1.4. Az FFR_{sim} és a 3D-QCA során nyert morfológiai adatok diagnosztikus pontosságának összehasonlítása	34
4.1.5. Az FFR_{sim} számítás reprodukálhatósága	35

4.2.	A hiperémiás és nem hiperémiás adatokat használó FFR-számítási módszerek diagnosztikus pontosságának összehasonlítása	36
5.	MEGBESZÉLÉS.....	38
5.1.	Történeti áttekintés	38
5.2.	Az invazív és a nem invazív képalkotó módszerek fejlődése	39
5.3.	Az FFR számításához alkalmazott matematikai módszerek áttekintése	40
5.4.	Modellünk kulcslépései és az esetleges hibaforrások.....	43
5.4.1.	A 3D (QCA) rekonstrukció elvégzése	43
5.4.2.	Az áramlási adatok meghatározása	43
6.	ÖSSZEFOGLALÁS.....	48
7.	ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK.....	49
8.	SUMMARY	50
9.	KEY OBSERVATIONS	51
10.	IRODALOMJEGYZÉK.....	52
11.	TÁRGYSZAVAK.....	59
12.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	60
13.	FÜGGELÉK.....	61

A LEGGYAKRABBAN HASZNÁLT RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

3-D	3-dimenziós
AMI	heveny szívizom infarktus
AUC	görbe alatti terület
CAC	koronária artéria kalcium
CCB	krónikus koronária betegség
CCTA	koronária CT angiográfia
CFD	computational fluid dynamic
CFR	koronária áramlási tartalék
CX	körbefutó koszorúér
ECHO	echokardiográfia
DS	átmérő szűkület
FFR	frakcionális áramlási tartalék
ISZB	iszkémiás szívbetegség
IVUS	intravaszkuláris ultrahang
LAD	bal elülső leszálló koszorúér
LM	bal közös törzs
MACE	nagy kardiovaszkuláris esemény
MBF	egységnyi szívizom tömegre jutó véráramlás
MLA	minimális érátmérő
NHPR	nem hiperémiás nyomás hányados
OCT	optikai koherencia tomográfia
PCI	perkután koronária intervenció
RCA	jobb koszorúér
QCA	kvantitatív koronária-angiográfia

1. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS

1.1. A kardiovaszkuláris megbetegedések jelentősége

Az elmúlt évtizedekben az egészségügyi ellátórendszerek szerte a világon jelentős erőfeszítéseket tettek a vezető halálokként számontartott szív- és érrendszeri betegségek (CVB) megelőzésére, pontosabb diagnosztikájára, hatékonyabb kezelésére és a CVB okozta halálozás, valamint az elvesztett életevek csökkentésére. Bár Magyarország az Európai Unió átlagához képest jelentősen elmarad a fenti mutatók tekintetében, hazánkban is kedvező tendencia volt észlelhető az elmúlt időszakban. Részletesen elemezve az 1990-2017 közötti CVB okozta mortalitást, egyértelmű és statisztikailag is szignifikáns csökkenés észlelhető mindkét nemből a heveny szívinfarktus (AMI) és a stroke okozta halálozásban, míg az iszkémiás szívbetegség (ISZB) okozta mortalitás a nők esetében enyhe növekedést, férfiak esetében stagnálást mutat.(1) Az AMI és stroke kapcsán a tünetek - az esetek nagy részében észlelhető - egyértelműsége, a betegdukáció hatására létrejött csökkenő prehospitális késés, a sürgősségi betegellátó rendszer fejlesztése jobb életbenmaradási eséllyel kecsegtet a kórházba szállítást követően. AMI esetén a primer perkután intervenciót lehetővé tevő szívkatéteres laboratóriumok és az invazív kardiológusok számának emelkedése, az újabb generációs gyógyszerbevonatú sztentek megjelenése, az egyre eredményesebb intenzív terápia, a rövid és hosszú távú szövődmények hatékonyabb megelőzését, kezelését lehetővé újabb módszerek: extrakorporális keringéstámogató eszközök, primer és szekunder prevencióval indikációval beültetett ritmusszabályozó készülékek, a hatékonyabb trombocita aggregáció gátlást eredményező készítmények alkalmazása, a szívelégtelenség kezelésére bevezetett újabb gyógyszerek (aldoszteron antagonisták, sacubitril-valsartan, SGLT-2 receptor gátlók) valamint a korszerű rehabilitációs szemlélet eredményezte a kedvező mortalitási adatokat. Az iszkémiás stroke kezelésében is bevezetett, majd egyre szélesebb körben alkalmazott trombolízis nyitott kaput a kedvezőbb halálozási trendek felé, melyet tovább javítottak az akutan elvégzett endovaszkuláris intervenciók. A nem K-vitamin antagonistá típusú (NOAC) orális antikoagulánsok térhódítása a nem billentyű eredetű pitvarfibrillációhoz köthető cerebrovaszkuláris események számának csökkenését és kimenetelének javulását eredményezte. Az ISZB esetén a betegség nómenklatúrája és az optimális kivizsgálási, kezelési stratégia sem volt teljesen egyértelmű hosszú időn keresztül, így az Európai Kardiológusok Társasága egy új koncepcióval előálló frissített irányelvet alkotott, létrehozva ebben a krónikus

koronára betegség (CCB) fogalmát (2). Míg az akut koronária szindrómák (ACS) jelentős részében a szívizom iszkémia jelenléte, annak háttérében álló koronária-betegség meglétének, lokalizációjának igazolása egyértelmű, a CCB különböző betegképeinek identifikálása, az életminőséget rontó, mellkasi fájdalmakat okozó, valamint a kedvezőtlen prognózisért felelőssé tehető szöveti oxigén hiány igazolása és a kezelés optimális stratégiájának kiválasztása, még napjainkban is jelentős kihívás elé állítja a kardiológus társadalmat.

1.2. A kedvezőtlen klinikai kimenetelt okozó események háttérében álló szívizom-iszkémia igazolása

1.2.1. A koronária-keringés fiziológiájának rövid áttekintése

A szív a legnagyobb oxigénigénnyel működő szervünk (50–100 $\mu\text{l O}_2/\text{min/g}$) így a magas perctérfogat arány mellett az artériás vérből történő oxigénextrakció mértéke is igen nagy (70–80%). A fokozódó oxigénigény kielégítésnek szinte egyetlen eszköze a koronária perfúzió fokozása. A rendkívül sokrétű folyamatszabályozás teszi azt lehetővé, hogy a koszorúerekben történő áramlás (Q) viszonylag tág határok között csaknem független az áramláshoz szükséges nyomásgradienst (Δp) fenntartó aortanyomástól. Ezt a rezisztencia (R) megfelelő változtatásával ér el a szervezet:

$$Q = \frac{\Delta p}{R}$$

A rezisztenciát meghatározó, epikardiális artériáktól a prekapilláris arterioláig haladva folyamatosan változó, az aktuális igényeknek megfelelően alakuló, minden részletének vonatkozásában az elmúlt több mint 100 év intenzív kutatómunkáját követően sem teljesen megmagyarázott főbb szabályozási szintek az alábbiak szerint foglalhatóak össze (3):

- miogén kontroll
- metabolikus befolyás (lokális szabályozás: adenzin, $p\text{O}_2$, $p\text{CO}_2$, H^+ , K^+)
- endoteliális szabályozás (részben a nyírófeszültség által is befolyásolt vazodilatátor, illetve vazokonstriktor molekulák: endotelin, nitrogén-monoxid, prosztaciklin, endotel-eredetű hiperpolarizáló faktor)
- neurális hatás (szimpatikus-paraszimpatikus rostok által közvetített: adrenalin, noradrenalin, acetilkolin, P-anyag)
- hormonális vezérlés (angiotenzin-II, vazopresszin, hisztamin, bradikinin, tromboxán A₂, szerotonin)
- extravaszkuláris kompresszió.

Az oxigénigény növekedésével a fenti szabályozó mechanizmusok révén emelkedik a koszorúerekben áramló vér mennyisége. Ha az emelkedés mértéke nem elegendő, és a kínálat már nem tudja kielégíteni a megnövekedett oxigénigényt: iszkémia lép fel. Az ekkor kialakuló mitokondriális diszfunkció, következményes ATP hiány okozta sokrétű működészavar lesz felelős azokért változásokért, amelyek a koszorúér-betegségben szenvedők tüneteit eredményezik, és a kedvezőtlen betegség-kimenetelt meghatározzák. A betegség felismerése és optimális kezelése szempontjából tehát kulcsfontosságú kérdés az iszkémia igazolása.

1.2.2. A szívizom-iszkémia nem invazív vizsgálatokkal történő bizonyítása

A különböző diagnosztikus módszerek az iszkémia okozta:

- EKG-változást (EKG, terheléses EKG)
 - falmozgászavart (echokardiográfia, MRI)
 - perfúzió-defektust (szívizom-scintigráfia, perfúziós MRI, PET, kontraszt-echokardiográfia)
- vizsgálják, melyek jelen lehetnek akár már nyugalmi körülmények között is, vagy provokálhatóak:
- a szívizom oxigénigényének megnövelésével, amit:
 - fizikai terheléssel
 - gyógyszer alkalmazásával (dobutamin) érünk el, vagy
 - a szívizom-perfúzió lokális változását kiváltó farmakonok:
 - dipiridamol,
 - adenozin,
 - regadenoson alkalmazásával.

Nem szabad azonban elfelejteni, hogy a nem invazív tesztek negatív eredményei az iszkémiát okozó súlyos koronária-betegséget zárják ki nagy biztonsággal, ugyanakkor jelen lehet perfúzió-defektust nem okozó ateroszklerózis, mely hatékony primer prevenció gyógyszeres kezelést tesz szükségessé.

1.2.2.1. Elektrokardiográfia (EKG)

Az EKG a legrégebben használt diagnosztikus eszköz az iszkémia igazolására a mindennapi klinikai gyakorlatban. Az oxigénhiányos állapotban a szívizomsejtekben megváltozott energiatermelési folyamatok, a csökkent ATP produkció, a H^+ koncentrációjának megemelkedéséhez, metabolikus acidózishoz vezet. Ezt követően elsősorban a K^+ áram változása, az akciós potenciál amplitúdójának, illetve időtartamának módosítása révén, az endo- és epikardiális régiók közötti potenciál különbségek ST-depresszió, valamint negatív T hullám kialakulásához vezetnek. Az iszkémia kontrollált kiváltásával fizikai és gyógyszeres terheléses EKG elvégzésével lehetett javítani az EKG diagnosztikus pontosságát. Tekintettel arra, hogy az iszkémia okozta EKG eltérések számos egyéb kórállapotban is kialakulhatnak, vagy már

nyugalomban olyan EKG kép látható, ami a terheléses vizsgálat értékelését lehetetlenné teszi, valamint figyelembe véve azt a tényt, hogy a nem válogatott betegpopulációban a vizsgálat szenzitivitása és specificitása is alacsony, a terheléses EKG diagnosztikus hasznosságát korlátozottnak tartja a jelenlegi iránymutatás, helyette a képalkotó diagnosztikai vizsgálatok alkalmazását javasolja kezdeti vizsgálatként.(2) Figyelembe véve, hogy az EKG hasznos klinikai és prognosztikai információkat szolgáltat, megfontolandó az alkalmazása a kiválasztott betegeknél a klinikai értékelés kiegészítéseként a tünetek és az ST-segmens-változások kapcsolatának, a terhelhetőség megítélésének, a terheléssel összefüggő ritmuszavarok, valamint vérnyomásválasz és az eseménykockázat felmérése céljából.

1.2.2.2. Echokardiográfia (ECHO)

Az echokardiográfia ionizáló sugárzástól mentes, széles körben elterjedt vizsgálómódszer, ami alkalmas a koszorúér-betegség okozta iszkémia igazolására:

- nyugalmi ECHO: már a nyugalmi felvételeken is láthatóvá válhat a lezajlott koszorúér történés következtében kialakult hegesedés, elvékonyodás vagy akinézis, ami ugyan nem aktuális iszkémia marker, de mutatja a már bekövetkezett koronária eseményt. A koszorúerek lefutását respektáló az elégtelen miokardiális perfúzió következtében létrejött regionális falmozgászavarok, csökkent szisztolés funkció utalhatnak az adott koszorúér szignifikáns szűkületére.

- terheléses ECHO: fizikai terhelés vagy az alkalmazott dobutamin hatására létrejövő miokardiális oxigénhiány miatt, a nyugalomban még megfelelően mozgó szegmentumokban is mozgászavar léphet fel, jelezve a provokálható iszkémiát.

- kontraszt ECHO: az echokardiográfia során alkalmazott kontrasztanyag egy lipid-, vagy fehérjehéjjal körbevett gázmagot tartalmaz, mely a szívüregekben, valamint a szívizom ágyban is a perfúzió mértékétől függő erősségű szignált ad. A kontrasztanyag alkalmazásával még élesebb lesz a kamra ürege és fala közötti határvonal, így a falmozgászavarok megítélése pontosabbá válik. Speciális szoftver alkalmazásával lehetőség van a vizsgált szívizomterületen kialakuló kontraszt szignál dinamikájának követése révén a miokardiális áramlás (ml/ min), valamint az egységnyi szívizom tömegre jutó áramlás (MBF, $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$) meghatározására is. A vazodilatátor alkalmazása után mért MBF és a nyugalmi érték hányadosa jól korrelál az invazív úton mért koronária áramlási tartalékkal (CFR), melynek értéke jelezi az epikardiális

szűkület és a mikrovaszkulátúra együttes hatását a szívizom vérellátásának megváltozásában.(4,5)

1.2.2.3. Mágneses rezonancia (MRI) vizsgálat

A mágneses rezonancia angiográfia (MRA) elvégzésekor a kontrasztanyaggal kitöltött koszorúerek anatómia értékelésére van lehetőség, amennyiben a leginkább légzési és a szív mozgásból származó artefaktumokat sikerül a megfelelő módszerek alkalmazásával kiszűrni. A szűkület nagyságának megítélése önmagában nem elég az iszkémia igazolására. Ezt a terheléses perfúziós MR vizsgálat teszi lehetővé. Már a nyugalmi felvételeken is láthatóak lehetnek olyan eltérések, például a globális bal kamra funkció csökkenése, regionális falmozgászavarok jelenléte, valamint a késői halmozás megléte, melyek jó mutatói a koronária szűkület okozta funkciózavarnak, illetve egy korábbi koszorúér történet után kialakult hegesedésnek. Az adenzin, valamint a dipiridamol által kiváltott vazodilatáció, illetve a dobutamin hatására létrejövő fokozott oxigén-felhasználás okozta regionális falmozgászavarok megjelenésének, változásának értékelése révén kaphatunk képet az iszkémia jelenlétéről. A javuló technikai lehetőségeknek köszönhetően a perfúziós MR vizsgálat során is lehetőség van a MBF számítására, ami jól korrelál a PET-tel meghatározott értékkel.(6)

1.2.2.4. Single-photon Emission Computed Tomography (SPECT)

A SPECT napjainkban a leggyakrabban alkalmazott nem invazív vizsgálati módszer a szívizom-iszkémia igazolására. Működése azon alapszik, hogy a metastabilis ^{99}Tc - izotóppal jelölt farmakon (legtöbbször sestamibi, vagy tetrofosmin) passzív diffúzióval bejut a szívizomsejtekbe, majd azok mitokondriumaiba, jelezve a megfelelő koronária perfúziót, a működő mitokondriumokat az ép szívizomsejtekben, azaz az iszkémia hiányát. A leképezés során hagyományosan Anger kamerával az abban lévő NaI kristályok segítségével történik a gamma-fotonok detektálása. Az EKG kapuzás alkalmazása javítja vizsgálati pontosságot a CZT (cadmium–zinc–telluride) kristály alapú detektor megjelenésével pedig lehetőség nyílt a vizsgálati idő, az alkalmazott sugárdózis csökkentésére, pontosabb képalkotás, jobb képminőség elérése mellett. Ezeknek a technikai, valamint a szoftveres területen elért jelentős fejlődéseknek köszönhetően, realitássá vált nemcsak a perfúzió kvalitatív értékelése, de a kvantitatív mérés lehetősége, így az MBF és a CFR meghatározása is.(7)

1.2.2.5. Pozitron emissziós tomográfia (PET)

A PET az alkalmazott izotóp terhelés kapcsán létrejövő, a nyugalmi felvételekhez viszonyított aktivitás csökkenésének és az eloszlás változásának térbeli megadásával vált alkalmassá az adott koszorúér szegmentumhoz köthető perfúzió-defektus igazolására. A PET-szkennerek és a $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -generátorok növekvő száma, a korábbi izotópos funkcionális képalkotás leginkább alkalmazott módszeréhez, a SPECT-hez viszonyított alacsonyabb sugárterhelés és a jobb felbontás miatt, a vizsgálómódszer egyre szélesebb körben alkalmazottá vált a koszorúér-betegség kivizsgálásában. A PET révén lehetőség van az abszolút miokardiális áramlás (myocardial blood flow - MBF) számszerűsítésére (ml/perc/g mértékegységben.) is. Ezen adat birtokában talán ezzel a modalitással állunk a legközelebb ahhoz, hogy a szívizomban kialakuló iszkémiát eredményező csökkent áramlást számszerűsítve, közvetlenül igazolni tudjuk. Többféle nyomjelző használatos például a ^{82}Rb , $^{13}\text{NH}_3$ és $^{15}\text{H}_2\text{O}$. Várhatóan a jövőben egyre szélesebb körben alkalmazzák majd a $^{15}\text{H}_2\text{O}$ -t, mert szabadon diffundál, metabolikusan semleges és a szívizom teljes mértékben kivonja az artériás vérből, ideális nyomjelzővé téve a miokardium véráramának (MBF) mennyiségi meghatározásához. Az MBF mérésével lehetővé válik a mikrovaszkuláris betegség, a háromér-betegség, valamint a főtörzsbetegség kimutatása is, melyek a pusztán relatív összehasonlításon alapuló szívizom scintigráfias (SPECT) képeken diagnosztikus pontatlanságot eredményezhetnek. A MBF iszkémiát jelző vágóértékek különböznek attól függően, hogy milyen tracer került alkalmazásra, illetve, hogy mi volt az iszkémiát jelző validáló módszer. $^{15}\text{H}_2\text{O}$ alkalmazása esetén például, ha az $\text{FFR} \leq 0.8$ jelezte az iszkémiát, a $< 2,3 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ hiperémiás MBF-et találták az optimális küszöbértéknek.(8) A hiperémiás MBF mellett a koronária áramlási tartalék (CFR) is kiszámítható úgy, hogy a vazodilatációs MBF-et elosztjuk a nyugalmi értékkel. Így egy másik fontos prognosztikai paraméterhez is juthatunk a PET vizsgálatok során.

1.2.2.6. Koronária CT angiográfia (CCTA)

A koszorúerek natív CT-vel, illetve CT angiográfiával történő vizsgálata alapvetően anatómiai jellegű megközelítést tesz lehetővé. A koszorúér CT vizsgálat során a kontrasztanyag adása előtt elvégzett coronary artery calcium (CAC) score meghatározás alkalmas mind a tünetmentes, mind a tünetekkel rendelkező betegek esetében a koronária- szklerózis okozta kockázat felmérésére.(9) A magasabb pontokkal jellemzett kockázati csoportokban hosszú távon is egyértelműen nagyobb a valószínűsége a nagy kardiovaszkuláris eseményeknek

(MACE) és a halálzásnak.(10) Tekintettel arra, hogy a CCTA specificitása és negatív prediktív értéke kiemelkedő, elsősorban az alacsony, vagy közepes preteszt valószínűséggel rendelkező betegek kizárási (rule-out) vizsgálómódszereként javasolt a használatuk. Pozitív esetben indokolt a funkcionális vizsgálattal történő kiegészítése SPECT vagy PET alkalmazásával, mely hibrid képalkotás tovább javíthatja a szenzitivitást és a pozitív prediktív értéket.(11)

1.2.3. A szívizom-iszkémia invazív vizsgálatokkal történő bizonyítása

1.2.3.1. Az epikardiális erekben áramló vér sebességének, volumetrikus áramlásának meghatározása

Már a koronária-angiográfia végzésének kezdeti időszakában is nyilvánvaló volt a vizsgálok számára, hogy a koszorúér-szűkületek valódi jelentőségére, hemodinamikai szignifikanciájára vonatkozóan pusztán a szűkületek vizuálisan becsült százalékos nagyságából nem tudunk pontos következtetést levonni. Az iszkémia oka valójában a csökkent mértékű áramlás, melynek az észlelt átmérő csökkenés csupán az egyik becsülhető komponense. A vizsgáló eszközök fejlesztése lehetővé tette a koszorúerekbe vezethető áramlás-, illetve nyomásmérők alkalmazását, melyeket a kezdeti állatkísérletes modelleket követően a klinikai kutatásban is alkalmazni kezdtek. 1971-ben számoltak be először emberi koszorúérben elvégzett Doppler-elven alapuló áramlási sebesség mérésről.(12) Az eszközök fejlesztése és miniatürizálása lendületet adott a módszer alkalmazásának. A vazodilatáció hatására létrejövő maximális áramlás, és a nyugalmi áramlás hányadosaként meghatározott Coronary Flow Reserve (CFR) koncepció bevezetésétől remélték, hogy ezzel a koszorúér-szűkületek morfológia tulajdonságain túlmutató paraméterrel jobban jellemezhető lesz a sztenózisok hemodinamikai hatása.(13,14) A CFR kóros értékének (<2) megállapítása után úgy tűnt, hogy ezen funkcionális paraméterrel kiegészítve az angiográfias adatokat, még pontosabban karakterizálhatóak lesznek a koronária léziók. A CFR függése az aktuális hemodinamikai viszonyoktól (szívfrekvencia, vérnyomás, a szívizomzatban meglévő regionális változatos áramlási tartalékok), a szívizom tömegétől, a töltőnyomások nagyságától, valamint a jelentős inter- és intraobszerver variabilitás nehezítette a módszer széleskörű elterjedését a mindennapi klinikai gyakorlatban.(15) A mérések kapcsán észlelt technikai nehézségek miatt kísérlet történt a CFR felhasználásával egy a szűkültre jellemző paraméter (stenosis vagy stenotic flow reserve) számítására is a lézió anatómia jellemzőinek mérése után fix áramlási felételek megadásával (artériás nyomás: 110 Hgmm; nyugalmi áramlás 15 ml/ sec és normál CFR = 6).(16)

Az állatkísérletek során közvetlen áramlásmérővel mért abszolút koszorúér véramlás (ml/min) jó összefüggést mutatott a Doppler-mérésből nyert sebességadatok, és az angiográfiából nyert morfológiai adatokból számított értékkel, de hosszú ideig nem történt direkt áramlásmérés a mindennapi klinikai gyakorlatban.(17)

A Doppler elven működő sebesség-, és áramlás-meghatározás technikai nehézségeit megismerve a koronária-keringés további vizsgálati lehetőségeként dolgozták ki állatkísérletekben a termodilúció elvén történő méréseket, és CFR_{thermo} meghatározást.(18) Ennek során egy hőmérséklet szenzorokkal ellátott koronáriadrótot alkalmaznak, és a szobahőmérsékletű 0,9%-os NaCl oldat szenzorok közötti áramlási idejének (mean transit time: T_{mn}) maximális vazodilatáció hatására létrejövő változásából határozzák meg a CFR-t ($CFR_{thermo} = T_{mn_{nyugalmi}}/T_{mn_{vazodilatációs}}$). A humán validációt követően megtörtént a $CFR_{doppler}$, CFR_{thermo} és az abszolút áramlás mérésen alapuló CFR_{flow} összevetése is, melynek során mindkét CFR mérési eljárás kapcsán mért érték szoros korrelációt mutatott a viszonyítás alapjául szolgáló CFR_{flow} -rel.(19,20)

A termodilúció elvén alapuló újabb technológia az abszolút áramlás intrakoronáriás mérése. A mikrokatóteren keresztül ismert hőmérsékletű és meghatározott sebességgel áramoltatott 0,9%-os NaCl oldatnak a vér hőmérséklet-változására kifejtett hatása alapján mérik az érben lévő abszolút áramlást. A módszer még klinikai vizsgálatok tárgyát képezi, jelenleg nem alkalmazzák rutinszerűen.(21)

Az áramlási viszonyok megváltozásának következményeit a CFR sem írja le tökéletesen, hiszen az a vazodilatációra bekövetkező áramlás fokozódást jellemzi, míg az iszkémia oka a nem megfelelő mértékű abszolút áramlás az adott érszakaszon egy adott szívizom területre vonatkoztatva. Így a sebesség abszolút értékének figyelmen kívül hagyása magában hordozza a hibás véleményalkotás lehetőségét. Ennek kiküszöbölésére javasolták bevezetni a coronary flow capacity koncepciót melyben az iszkémia igazolása két dimenzió mentén történik: a CFR és a CFV (coronary flow velocity) együtt értékelendő.(22) Amennyiben a CFR alacsony, de a vazodilatációs sebesség elegendően nagy, az érintett szívizomterület perfúziója megfelelő lehet, így az iszkémia nem feltétlenül van jelen.

A CFR egyszerre jellemzi az epikardiális ér szűkületének, valamint a vizsgált érhez tartozó szívizomterület mikrovaszkuláris rezisztenciájának hatását. A miokardium mikrocirkulációjának jellemzésére Doppler-mérések során a hiperémiás mikrovaszkuláris rezisztenciát (hyperaemic microvascular resistance - HMR), míg termodilúcióval történő mérés kapcsán a mikrocirkulációs rezisztencia indexet (index of microcirculatory resistance - IMR) alkalmazzák.

A Doppler-elven, illetve a termodilúciós mechanizmus révén történő CFR mérés és az ebből származtatott, a mikrocirkuláció állapotát leíró paraméterek (HMR, IMR) diagnosztikus vágóértékeinek, alkalmazási területeinek és klinikai, prognosztikai jelentőségének meghatározására számos klinikai vizsgálat történt kiterjedt indikációval. Napjainkban igen

intenzív az érdeklődés a heveny szívizom infarktus ellátása kapcsán kialakuló mikrocirkulációs változások iránt, melyet a fenti módszerekkel próbálnak jellemezni.(23) A korábbi klinikai vizsgálatok eredményére alapozva ma már konszenzus nyilatkozat is javasolja a CFR és IMR meghatározást CCB esetén, a betegek bizonyos alcsoportjainak korrekt elkülönítésére.(24)

1.2.3.2. Az epikardiális erekben mérhető nyomásváltozások vizsgálata

Az epikardiális koszorúerekben történő véráramlás sebességének, illetve a volumetrikus áramlás meghatározásának korábban leírt nehézségei miatt irányult a figyelem az áramlást fenntartó nyomások mérésére, feltételezve azt, hogy egyszerűbb kivitelezhetősége okán alkalmasabb lehet a napi rutin során a sztenózisok jellemzésére. Ezen törekvések eredményeként került kidolgozásra, és validálásra a frakcionális áramlási tartalék (fractional flow reserve: FFR) koncepciója.(25,26) Az FFR definíció szerint egy adott szívizomterületet ellátó koszorúérben az észlelt szűkület jelenlétében teljes vazodilatáció alatti véráramlás (Q_s) és az adott szűkület nélkül elméletileg elérhető maximális véráramlás (Q_n), hányadosa. Ez az arány néhány egyszerűsítést követően megadható a maximális vazodilatáció alatt a vizsgált szűkülettől disztálisan mért és az aortában egy időben regisztrált nyomások hányadosával az alábbiak szerint:

$$FFR = \frac{Q_s}{Q_n}$$

Az áramlások Ohm törvénye alapján az azokat fenntartó nyomás (az artériás és vénás rendszer különbsége: $P_a - P_v$), az áramlást akadályozó ellenállás (R) hányadosaként írható le.

$$FFR = \frac{(P_d - P_v) / R_s}{(P_a - P_v) / R_n}$$

Ha sikerül elérnünk az ellenállás minimális szintre történő csökkenését (ez a maximális vazodilatáció indukálásával valósul meg), valamint a vénás nyomást elhanyagolhatóan csekélynek feltételezzük, akkor az egyenlet tovább egyszerűsíthető:

$$FFR = \frac{P_d}{P_a}$$

Az FFR-méréshez használt dedikált dróton a nyomásmérő szenzor a drót vége előtt helyezkedik el, majd az aortanyomással történt ekvalizálást követően vezetjük le azt és pozícionáljuk a vizsgálni kívánt szűkülettől disztálisabban (az érátmérő 5-10 szeresének megfelelő) legalább 2 cm távolságban. A hőmérséklet-kiegyenlítődést megvárva és az epikardiális erek vazodilatációjának elérése céljából adott i.c. nitroglicerinnel hatásának kialakulása után alkalmazzuk a mikrovaszkuláris autoreguláció kikapcsolására alkalmas gyógyszert. Ez a leggyakrabban adеноzin, de adhatunk akár papaverint (6mg-RCA,12mg LAD i.c. bolus), nitroprussid-Na-t (0,6 ug/kg i.c. bolus), illetve regadenosont (400 ug i.v. bolusban 10 s alatt) is. Az adеноzint alkalmazhatjuk közvetlenül intrakoronáriásan 100-200 ug dózisban, vagy választhatjuk a folyamatos infúziót 140 ug/ttkg/min. adagban. Emellett megfigyelték, hogy a kontrasztanyag adása után nem elhanyagolható mértékű vazodilatáció jelentkezik, melyre figyelni kell a mérés során, s ami vazodilatációt kiváltó gyógyszer alkalmazása nélkül is lehetővé teheti az FFR becslését (kontraszt FFR). A mérést követően megszületik a döntés az intervenció szükségességéről. Amennyiben PCI-re is sor kerül kontroll mérést is végzünk. A PCI utáni FFR prognosztikai jelentősége ismert, de az alacsony FFR további javításának lehetőségei (ismételt utótagítások, disszekció hiányában elvégzett újabb sztentimplantáció) és ezek hasznossága jelenleg még kérdéses.(27) A vazodilatáció alatti pullback nyomásmérés alkalmas lehet egyrészt a szűkület diffúz, nem interveniálható jellegének igazolására, így a PCI elkerülésére pozitív FFR esetén. Segíthet még több sztenózis esetén a hemodinamikailag valóban releváns lézió kiválasztásában. A vizsgálatot követően a vazodilatáció elmúltával a nyomásmérő drótot visszahúzza a katéter elejéhez, ellenőrizzük a nyomásmérő esetleges elkalibrálódását (drift) s ennek függvényében is értékeljük a mért eredményeket, szükség esetén a méréseket megismételve.

A módszert számos kontroll vizsgálati módszerrel validálták, ezek kapcsán különböző vágóértékeket javasoltak az iszkémia igazolására, de több tanulmány mutatta az FFR folytonos változóként való viselkedését a kedvezőtlen kimenetel előrejelzésében. A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján az $FFR \leq 0.8$ a hemodinamikailag szignifikáns szűkültre jellemző vágóérték. A DEFER, a FAME I és II vizsgálatokból egyértelműen kiderült, hogy:

- a nem szignifikáns szűkületek revaszkularizációja nem jár előnnyel;
- többér-betegség esetén az FFR vezérelte intervenció előnyösebb az angiográfiás értékelésen alapuló döntéshozatalnál;
- az FFR-alapú döntéshozatal a csak gyógyszeres kezeléshez képest szignifikánsan kevesebb MACE-t eredményez.

Mindezek alapján a legújabb irányelvben a legerősebb evidencia szinten (IA) javasolt az FFR-mérés abban az esetben, ha a határérték szűkületet mutató érre vonatkozóan nincs nem invazív módszerrel igazoltan bizonyított iszkémia.(2)

Az FFR meghatározása során alkalmazott vazodilatátorok enyhe kellemetlenséggel járhatnak a vizsgált betegek kis részében. Az értágulat kiváltása és a hatás elmúlása néhány perccel megnöveli a vizsgálati időt, valamint a gyógyszerek alkalmazása többletköltséggel is jár. Ezek a tények nyitottak teret a nem hiperémiás nyomásparáméterek klinikai alkalmazhatóságának tanulmányozásra. A nyugalmi nyomásmérések részletes vizsgálata során megfigyelték, hogy a diasztole egy részében a miokardiális rezisztencia minimális. Ebben “wave-free” periódusban mért disztális átlagnyomás és az aorta átlagnyomásának hányadosát iFR-nek (instantaneous wave-free ratio) nevezték el, s intenzív vizsgálatok indultak ezen paraméter és a vele egyidőben mért FFR közötti korreláció erősségének, diagnosztikus pontosságának megítélésére.(28) Két nagy tanulmány eredményi alapján IA-erősségű ajánlás javasolja az iFR mérést a határérték szűkületek hemodinamikai jelentőségének megítélésére.(2,29,30) Fontos azonban megjegyezni, hogy a vizsgálatokat számos kritika érte a kis rizikójú betegek nagy részaránya, a MACE események kis száma, valamint a non-inferioritás magas küszöbértéke miatt, ami a valóban nagy rizikóval bíró (LM, LAD proximális szűkület) betegekben az iFR mérés téves interpretációhoz vezethet.

Az iFR mellett a klasszikus nyugalmi disztális és aortanyomás hányados (Pd/Pa), valamint számos egyéb nem hiperémiás paraméter került leírásra: diasztolés nyomás hányados (DPR: Pd/Pa a teljes diasztolében); dPR (Pd/Pa wave free időszakban); diasztolés hiperémia mentes hányados (DFR: az átlagos Pd/Pa abban a diasztolés periódusban amikor a Pa kisebb, mint az átlag Pa); teljes ciklus hányados (RPR: a teljes szívizomciklusban vizsgálja a legalacsonyabb Pd/Pa arányt).

Ezen NHPR-k diagnosztikus pontossága egymással egyenértékű. A vazodilatáció alkalmazása nélküli különböző technikai eszközökkel és különböző módon meghatározott nyomásgrádiensek alkalmasak ugyan a koszorúér szűkületek nyugalmi áramlás alatti hemodinamikai jellemzésre, de nem jelzik előre pontosan a hiperémiás állapot során kialakuló nyomásesést. Ezért vazodilatációs provokáció nélkül, nem kapunk teljes körű képet a patofiziológiát illetően. Így az FFR-mérések nem nélkülözhetők a jelenlegi klinikai gyakorlatban.

1.2.4. Az FFR-mérés kiváltására tett korábbi kísérletek

1.2.4.1. A mérhető invazív hemodinamikai paraméterek számítására tett korábbi kísérletek

A koszorúér-szűkületeken kialakuló nyomásesés kísérletes körülmények között validált általános képletének továbbfejlesztését, az abban szereplő állandók pontosított leírását követően az első számított paraméter a szűkület jellemzésére a szűkület áramlási tartalék (stenosis/stenotic flow reserve) volt.(16) Virtuálisan standard keringésélettani tényezők: feltételezett állandó aortanyomás, standard nyugalmi áramlás és konstans CFR mellett javasolták kiszámolni azt. Ezen algoritmust később több röntgen készülék szoftvere is tartalmazta, lehetővé téve az angiográfiás vizsgálat közbeni számításokat. A módszer általános használata nem terjedt el a mindennapi klinikai gyakorlatban. Ahogyan a CFR-rel történő szűkületspecifikációt a számos klinikai vizsgálat alapján született evidencia után felváltotta az FFR alapú döntéshozatal, úgy fordult a kutatások iránya is az FFR-modellezése felé.

1.2.4.2. Az FFR-modellezés módszertana

Annak ellenére, hogy az FFR-mérés szükségességét erős evidenciákon nyugvó ajánlás javasolja abban az esetben, ha a határérték mértékű koszorúér szűkület okozta iszkémia nem igazolt egyértelműen a szívkatéteres vizsgálatot megelőzően, az intrakoronáriás nyomáshányados mérésének alkalmazása tág határok között változik, és nagyon alacsony (10-20%) gyakoriságú.(31) Az FFR-mérés jelentősége a hemodinamikailag szignifikáns szűkületek kijelölésében, a diagnosztikus határérték fölötti (>0.8) nyomáshányados esetén a revaszkularizáció biztonságos elkerülésében ma már megkérdőjelezhetetlen. A szilárd elméleti ismeretek ellenére az FFR-mérés elmaradásának okai a vizsgálatokkal kapcsolatos hosszabb procedurális idő, az ezzel együtt járó nagyobb sugárterhelés, a speciális nyomásmérő drót okozta pénzügyi teher, a merevebb drót alkalmazásából származó magasabb disszekciós kockázat, valamint a maximális hiperémia kiváltásához szükséges farmakológiai ágensek ára, illetve az ezekhez köthető esetleges mellékhatásoktól való félelem lehetnek. A fentiekre tekintettel hosszú évek óta intenzív kutatás tárgyát képezi olyan módszerek kidolgozása melyek révén az FFR-mérés teljesen, vagy bizonyos esetekben kiváltható. Az eljárásokat összefoglaló néven képalapú (image-based) FFR meghatározásnak nevezzük.

A képalapú FFR számításokat az alkalmazott képalkotó vizsgálómódszer, az áramlási modellezés matematikai módszertana, valamint a vazodilatáció szükségessége szerint osztályozhatjuk.

Az FFR meghatározással foglalkozó klinikai vizsgálatok során számos különböző képalkotó technikát alkalmaztak ideértve:

- a koronária-angiográfia után készített 3D angiográfiát,(32)
- az intravaszkuláris ultrahangot (IVUS),(33)
- az optikai koherencia tomográfiát (OCT),(34)
- a koszorúér-komputertomográfiát (CCTA-FFR_{CCTA}). (35,36)

A nyomásgradiens számítása során alkalmazott matematikai modellek két nagy csoportba sorolhatóak:

-a Young és munkatársai által leírt, Gould további vizsgálataival kiegészített egyenlet és annak megoldáshoz használt, a korábbi kísérletes és klinikai vizsgálatok alapján módosított Hagen–Poiseuille, valamint Borda-Carnot összefüggések, (37,38)

-numerikus áramlási modellek (Computational Fluid Dynamics-CFD) melyek rendkívül bonyolult és időigényes módon igyekeznek megoldani az áramlásokkal kapcsolatos számításokat. A kalkulációhoz szükséges speciális szoftvercsomag, a jelentős hardver igény, valamint a folyamat időigényessége a módszer a megjelenését követően korlátozta annak széleskörű elérhetőségét, hiszen nem volt alkalmas azonnali véleményalkotásra a katéteres laboratóriumban.(32)

Az FFR kalkulációjával kapcsolatos törekvések két fő iránya érhető tetten az irodalomban. Az egyik a korábban szuperszámítógépeket és a modellezéshez napokat igénybe vevő CFD modellek egyszerűsítése, a másik általunk is választott út: a korábbi egyszerű képi és matematikai eljárások pontosítása, a még egyszerűen elvégezhető, de már elegendően pontos modell megalkotása.

Az FFR számítására kifejlesztett modellek többségében a további egyszerűsítés jegyében nem tartják szükségesnek a vazodilatációt, annak ellenére, hogy az feltétlenül szükséges, elméleti alapokon nyugvó feltétele a nyomáshányados invazív mérésének.

A jelenleg kereskedelmi forgalomban elérhető szoftverek (FFRangio- CathWorks Ltd, CAAS-vFFR- Pie Medical Imaging, QFR- Medis Medical Imaging System) egyike sem igényel vazodilatációt az FFR számításához.

A QFR meghatározás során ezt a döntést a FAVOR vizsgálat eredményei támogatták, mely tanulmányban a kvantitatív áramlási tartalékot (QFR) három módszerrel számolták:

1. fix (0,35 m/s) hiperémiás sebességgel (fQFR),
2. a nyugalmi kontrasztsebességből származtatott „modellezett” hiperémiás sebességértékekkel, a nyugalmi és a hiperémiás sebesség feltételezett összefüggésének (cQFR) felhasználásával,
3. az adenzin által kiváltott valódi hiperémiás áramlási sebességgel (aQFR). Nem találtak statisztikailag szignifikáns különbségek az adenzin alkalmazásával, illetve az anélkül számított QFR diagnosztikus pontosságában, emiatt a későbbi vizsgálatokban már adenzinmentes protokollt alkalmaztak.(39)

A kutatók másik csoportja változatlanul kiáll a bármilyen képalkotó vizsgálatlal kombinált FFR számítás során alkalmazott maximális vazodilatáció szükségessége mellett. Tesszük ezt azon meggyőződés alapján, hogy az FFR-mérése során feltételül indokolt a vaszkuláris rezisztencia minimalizálása, mert csak ebben az esetben, valamint a vénás nyomás elhanyagolásával lehet az eredeti definícióban lévő áramláshányadost nyomáshányadossá konvertálni.

2. CÉLKITŰZÉSEK

1. Egy egyszerű, így széles körben is alkalmazható modell kidolgozása, és a klinikai döntéshozatalba történő beépítése, melynek révén a vizsgált koszorúér-szűkületen maximális vazodilatáció alatt kialakuló nyomásesés és nyomáshányados (FFR calculated by a simple method: FFRsim) kiszámítható.

2. A módszer validálása FFR-mérésekkel.

3. A fenti modell alkalmazásával kalkulált FFRsim diagnosztikus pontosságának összehasonlítása a vazodilatáció alkalmazása nélkül számított, úgynevezett nem hiperémiás FFR-értékekkel.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Az FFR_{sim} számítása

3.1.1. A vizsgált betegpopuláció

64 határérték-súlyosságú koszorúér-szűkülettel rendelkező, érdemi kollaterális keringéssel nem bíró beteg adatait elemeztük retrospektív módon az általunk korábban 4 magyarországi centrummal együttműködésben elindított FRAO-vizsgálat adatbázisának felhasználásával.(40)

A bevont betegek szívkatéteres vizsgálatának javallata stabil angina pectoris volt, s az elvégzett koronarográfia során határérték-mértékű (40-70%) szűkületet igazoltak egy, vagy több 2 mm-nél nagyobb átmérőjű epikardiális koszorúeren. Bypass graftok, krónikus teljes elzáródások (CTO), bifurkációs léziók, eredési szájadékokat érintő szűkületek, valamint főtörzsbetegség esetén a betegeket kizártuk az elemzésből. (1. táblázat)

Klinikai jellemzők	Teljes betegpopuláció (n=64)
Férfi nem	42 (65,6%)
Életkor	62±9,8
Hipertónia	51 (79,7%)
Hiperlipidémia	57 (89,1%)
Diabetes mellitus	17 (26,6%)
Krónikus vesebetegség (GFR<30ml/min)	3 (4,7%)
Dohányzás	18 (28,1%)
MI az anamnézisben	33 (51,6%)
PCI az anamnézisben	31 (48,4%)
CABG az anamnézisben	4 (6,2%)
CABG: koronária artéria baypass graft; GFR: glomeruláris filtrációs ráta; MI: miokardiális infarktus; PCI: perkután koronária intervenció	

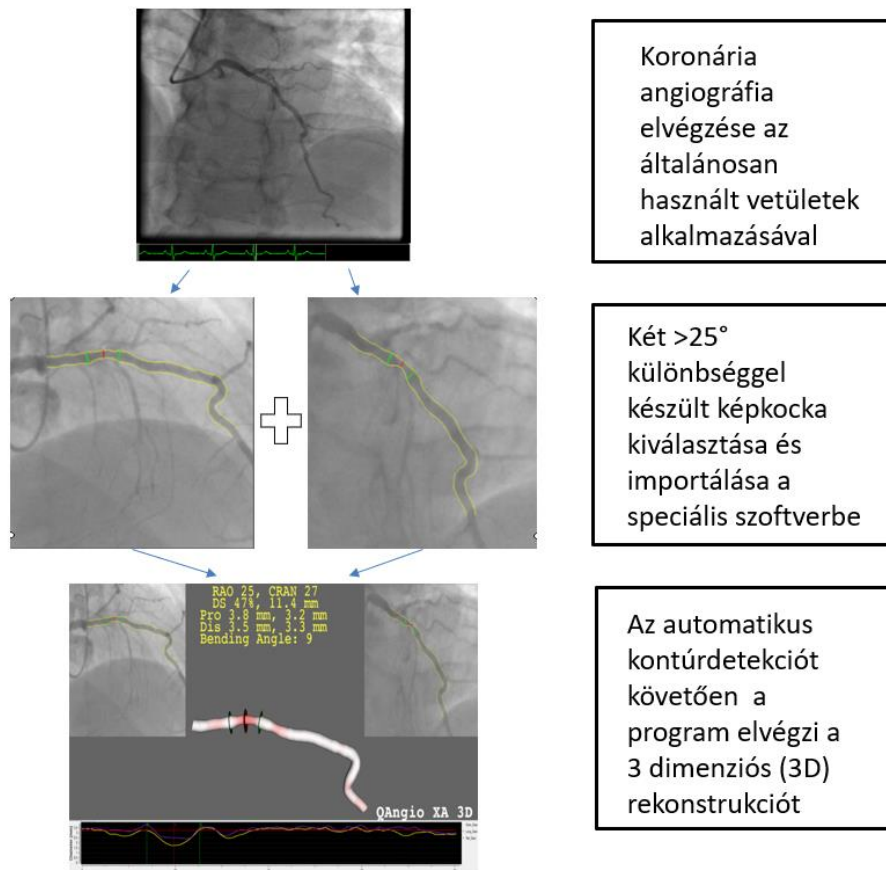
1.táblázat: A vizsgálatba bevont betegek klinikai jellemzői

3.1.2. Koronária-angiográfia és az FFR-mérés

A diagnosztikus koronária angiográfiai képek standard fluoroszkópos nézetek segítségével kerültek rögzítésre. Az alacsony ozmolaritású kontrasztanyagot (iopamidol [Scanlux] vagy iodixanol [Visipaque]) 5 ml-es frakciókban injektáltuk 3 ml/sec sebességgel az ACIST™ injekciós rendszer (BBraun) alkalmazásával. Ha a szívkoszorúér-szűkületet a vizuális értékelés során határérték mértékűnek ítéltük (40-70% diaméter sztenózis), akkor FFR-mérést végeztünk (Radi Analyzer - St. Jude Medica, PressureWire™ - Certus). A nyomásmérő drót által közvetített nyomáshullámok gondos értékelése és a technikai hibák (tompítás, drift) kiküszöbölése után az intrakoronáriás és az aorta nyomásokat ekvalizáltuk, majd a nyomásmérő drótot átvezettük a vizsgálni kívánt szűkületen. Intrakoronáriás (ic.) gliceril-trinitrát (GTN) és 0,9%-os NaCl oldat beadása után a nyugalmi nyomásgörbét rögzítettük. Ezt követően 150-200 µg adenzint adtunk intrakoronáriásan, majd a nyomásmérő szenzor maximális hiperémia idején elfoglalt optimális pozíciójának igazolására - még a maximális vazodilatáció idején - angiográfiát végeztünk. Ezeket a képkockákat használtuk fel a későbbiekben a koszorúérben történő véráramlás sebességének kiszámításához. A méréseket minden esetben a szűkület alatt legalább 2 cm-re pozícionált szenzorállás mellett végeztük el. Ha az FFR-érték $\leq 0,80$ -nak adódott, a koszorúér-szűkületet hemodinamikailag szignifikánsnak tekintettük, és a szakmai irányelveknek megfelelően perkután koronária-intervenciót (PCI) hajtottunk végre.

3.1.3. 3-Dimenziós (QCA) rekonstrukció

Modellünknek a nagyon pontos anatómiai adatok igénye miatt van szüksége 3D képi feldolgozásra, melyet az invazív méréseket követően egy dedikált szoftver (QAngio XA Research Edition 1.0, Medis Specials bv, Leiden) alkalmazásával végeztük el. Az általunk használt program kereskedelmi forgalomban kapható, de más gyártó hasonló szoftvere is igénybe vehető a számításokhoz. A rekonstrukciók során két jó minőségű felvételre van szükség, legalább 25° -os szögkülönbséggel. A vizsgált érszakaszt az adott koszorúér eredésétől kezdve a nyomásmérő szenzor szintjéig rekonstruáltuk 3D-ben (1.ábra). Az FFRsim-értékek számításához az így kapott igen pontos adatokat használtuk.



1.ábra A 3 D képkalkotás lépései:

A vizsgált szűkületet tartalmazó teljes rekonstruált érszakasz 360° -ban forgatható, a szűkületre jellemző átmérő sztenózis (D%), terület sztenózis (A%), minimális lumen terület (MLA), bármilyen, az ábra alján feltüntetett szalagdiagram két pontja között kijelölt szakasz hossza, az aktuális kurzor által jelölt pontban észlelhető átmérő, az ezen a pontban vélelmezett referencia átmérő, a kijelölt érszakasz görbületi szöge vagy közvetlenül leolvasható, vagy egy szöveges fájlban kikereshető.

3.1.4. Az FFR_{sim} számításához szükséges volumetrikus áramlás meghatározása

3.1.4.1. Az alkalmazott folyadékáramlási egyenletek:

Az FFR kiszámítható a szűkületen kialakuló nyomásesés meghatározását követően az artériás nyomás ismeretében. Korábban több kísérlet is történt koszorúér-szűkületen kialakuló nyomásesés kalkulálására a folyadékok áramlását leíró egyszerű egyenletekkel. Ezeket összevetették a közvetlen nyomásmérésekkel és az áramlási adatokkal kísérleti állatmodellekben és humán vizsgálatokban is. (13-14,41-42) Az általunk kifejlesztett modellben az áramlási egyenleteket a következő módon használtuk. (2.ábra)

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

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

ρ – a vér sűrűsége (1055 g/l)

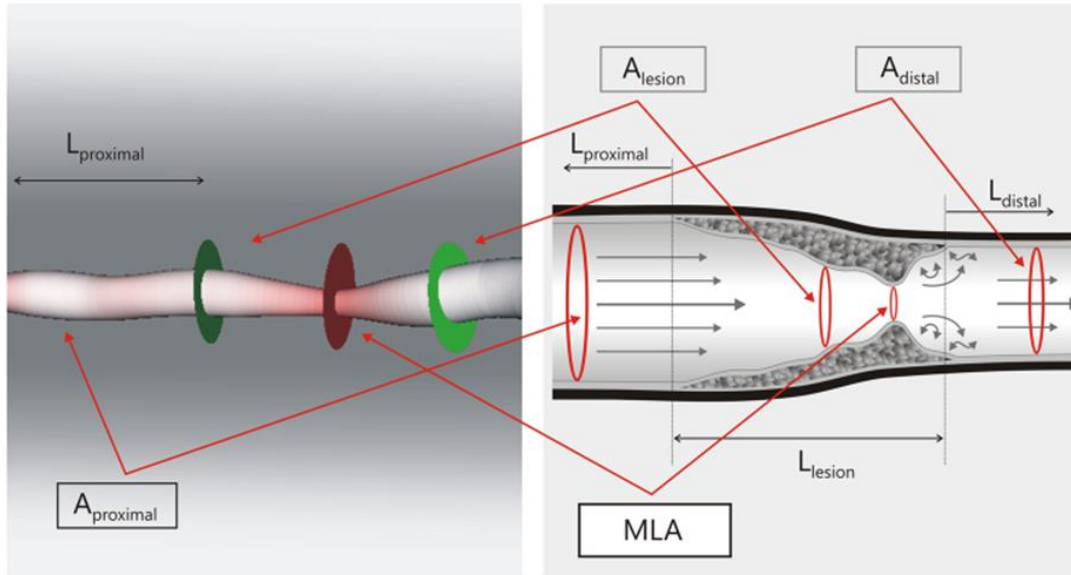
η – a vér viszkozitása (3,5 cPoise)

L – a lézió hossza (mm)

2.ábra Az alkalmazott folyadék-áramlási egyenletek. A morfológiai adatok (A: area-terület, D: diamter-átmérő, L: length-hossz, MLA: minimal lumen area-minimális lumen terület) a 3D rekonstrukcióból származnak. A volumetrikus áramlás(Q) számításához az átlagos áramlási sebességet használtuk. Δp : nyomás grádiens; Q: volumetrikus áramlás f: a lamináris áramlást jellemző frikciós állandó, s: a turbulens áramlást meghatározó szeparációs állandó

3.1.4.2. Az anatómiai modell:

Számításaink során az alábbi anatómiai modell alkalmazásával nyert adatokat használtuk: (3. ábra)



3.ábra: A vizsgált szűkületet tartalmazó érszakasz 3D rekonstrukciója és az annak felhasználásával készült anatómiai modell. Ennek feltüntetett paraméterei szükségesek még a feni egyenletrendszer megoldásához.

$A_{proximal}$: az érszakasz eredésétől a szűkület kezdetéig terjedő átlagos lumen területe; A_{lesion} : a szűkület átlagos lumen területe; A_{distal} : a szűkületet követően mért lumen terület; $L_{proximal}$: az érszakasz eredésétől a szűkület kezdetéig mért távolság; L_{lesion} : a vizsgált szűkület hossza; L_{distal} : a szűkület végétől a nyomásmérő szenzorig mért távolság; MLA : a szűkületben mért minimális lumen terület

3.1.4.3. A volumetrikus áramlás meghatározása:

Az áramlás (Q) kiszámításához az átlagos áramlási sebességet vettük alapul. A kontrasztanyaggal kevert vér áramlási sebességét azonosnak tekintettük a szűkülettől proximálisan és disztálisan a maximális vazodilatáció idején is. Ezt a sebességet a kontrasztanyag által megtett út, és annak megtételéig szükséges idő alapján határoztuk meg. A kontrasztanyag áramlás sebességének becslésére a TIMI frame count módszert alkalmazták már korábban is.(43,44) A sebesség pontos számításához szükséges „út” ($S_{\text{kontraszt}}$) definiálásához a nyomásszenzor helyzetét használtuk disztális referencia végpontként míg a proximális referencia pont az ér eredési szintje volt. Az érszakasz pontos hosszát 3D-rekonstrukció segítségével határoztuk meg. Az adott út megtételéhez szükséges időt ($t_{\text{kontraszt}}$) a képfelvételi sebesség (15 képkocka/sec) és a képkockák száma ($\text{TIMI}_{\text{frameszám}}$) alapján számítottuk ki.

$$t_{\text{kontraszt}} = \text{TIMI}_{\text{frameszám}} * 1/15 \text{ (sec)}$$

vagy

$$t_{\text{kontraszt}} = \text{TIMI}_{\text{frameszám}} * 1/30 \text{ (sec)}$$

(a képfelvételi sebesség függvényében)

A kontrasztanyag beadása során a térfogatsebesség 3 ml/sec volt. A kontrasztanyaggal kevert vér, azaz a vizsgált koszorúér-szakaszban a véráramlás átlagos sebességét a következőképpen határoztuk meg:

$$v_{\text{kontraszt}} = S_{\text{kontraszt}} / t_{\text{kontraszt}}$$

A vizsgált érszakasz átlagos keresztmetszeti területét (A) és a fent leírt módon meghatározott átlagos áramlási sebességet ($v_{\text{kontraszt}}$) használtuk az áramlási egyenletek megoldásához szükséges átlagos volumetrikus áramlás ($Q_{\text{proximális}}$, $Q_{\text{disztális}}$) kiszámításához. Figyelembe vettük azt is, hogy a koszorúér proximális és disztális szakaszain az áramlás nagysága különböző. Ehhez a proximális és a disztális szegmensek átlagos keresztmetszeti területeire volt szükségünk, melyek közvetlenül nyerhetők a 3D-rekonstrukció adatbázisából.

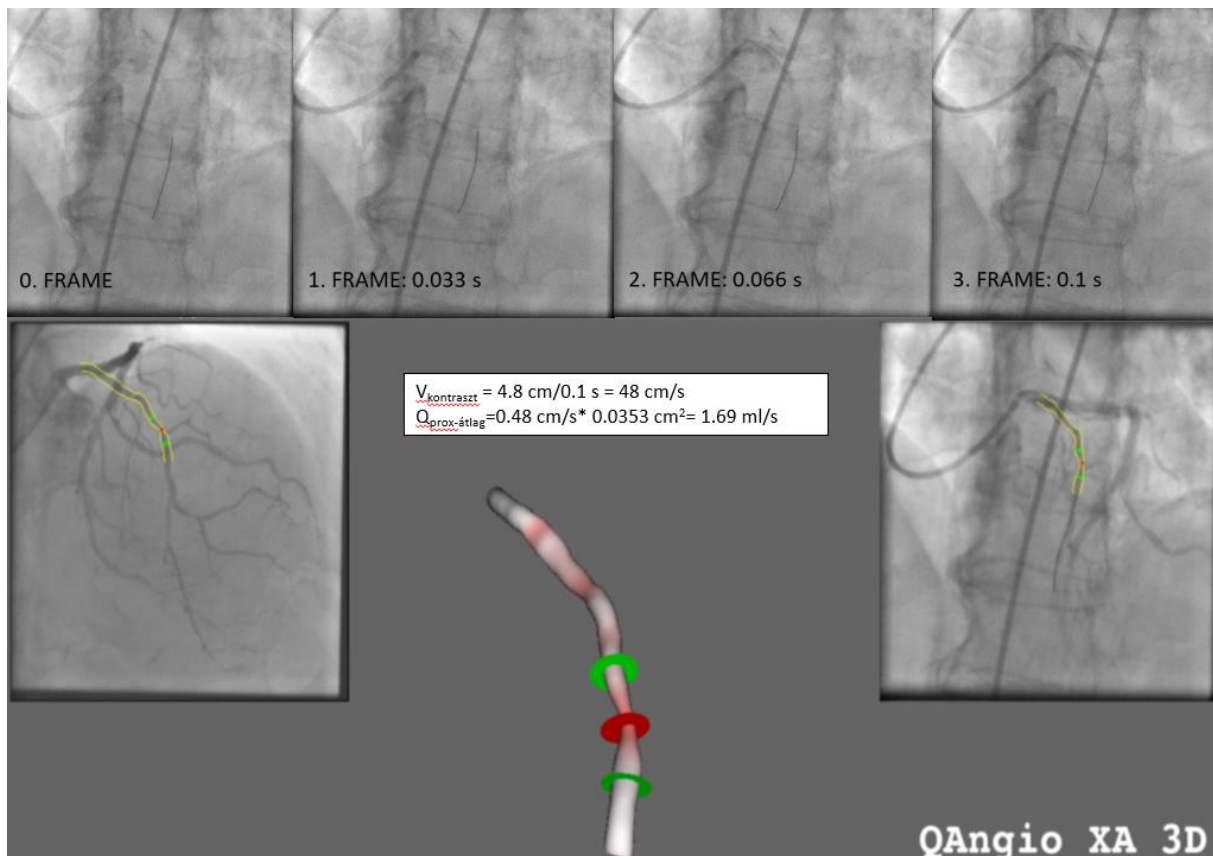
A térfogatáramok kiszámítását az alábbi egyenletek felhasználásával hajtottuk végre:

$$Q_{\text{prox}} = v_{\text{kontraszt}} \times A_{\text{prox-átlag}}$$

$$Q_{\text{dist}} = v_{\text{kontraszt}} \times A_{\text{dist-átlag}}$$

Ez a koncepció tekintettel van az elágazások miatt a főágban létrejövő volumetrikus áramlás csökkenésére is, hiszen az oldalágak leadása után a főág disztális térfogatárama (Q_{dist}) a disztális érszakasz átlagos területének csökkenésével ($A_{\text{dist-átlag}}$) arányosan csökken.

A számítás lépéseit az alábbi reprezentatív eset mutatja be. (4.ábra).

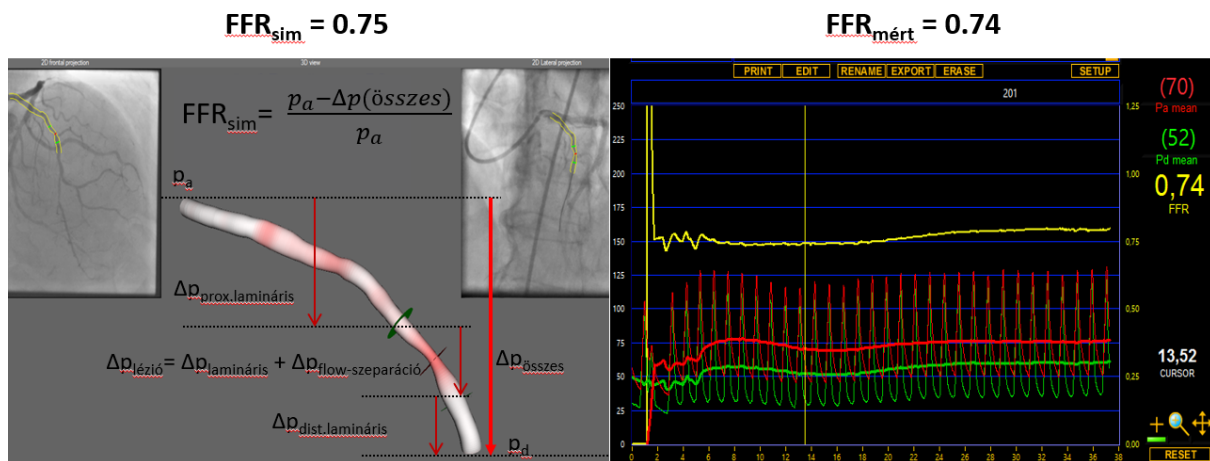


4.ábra: A volumetrikus áramlás ($Q_{\text{prox-átlag}}$) számítása a kontrasztanyag átlagos áramlási sebessége ($v_{\text{kontraszt}}$) és az átlagos proximális átmérőből meghatározott terület alapján. A $v_{\text{kontraszt}}$ a kontrasztanyag által 3D rekonstrukcióból meghatározott távolság és az ennek megtételéhez szükséges idő hányadosaként definiálható.

3.1.5. A számított FFR (FFR_{sim}) meghatározása

A fentiekben leírt mérések és számítások eredményeit behelyettesítve a nyomásváltozásokat leíró egyenletrendszerbe kiszámítható a teljes vizsgált érszakaszon kialakuló nyomásesés. Ezt kivonva a vizsgálat során mért artériás középnyomásból (p_a), meghatározhatóvá válik a disztális középnyomás (p_d). Az FFR_{sim} az ismert formula alapján a két nyomás hányadosaként számítható ki (5.ábra):

$$FFR_{sim} = p_d/p_a$$



5.ábra: az FFR_{sim} számítása és a mért FFR értékek

FFR_{sim} : számított FFR ; $FFR_{mért}$: mért FFR ; p_a : proximális (aorta) nyomás; p_d : disztális nyomás; $\Delta p_{prox.lamináris}$: a proximális érszakaszon a lamináris áramlás miatt kialakult nyomásesés; $\Delta p_{lézió}$: a lézió (szűkületen) kialakult teljes nyomásesés, ami a lamináris ($\Delta p_{lamináris}$) és a turbulens áramlások ($\Delta p_{flow-szeptáció}$) okozta nyomásgradiensek összege; $\Delta p_{dist.lamináris}$: a disztális érszakaszon a lamináris áramlás miatt kialakult nyomásesés; $\Delta p_{összes}$: a vizsgált érszakaszon kialakult teljes nyomásesés

3.1.6. A 3D-rekonstrukció és a számítások időigénye

A vizsgált szűkületet jól ábrázoló két megfelelő ($>25^\circ$) szöghelyzetet mutató képkocka kiválasztását követően a vizsgálat idejét csak a 3D-rekonstrukciós folyamathoz szükséges idő növeli meg, mivel a nyomásgradiensek az egyszerű egyenletekből néhány morfológiai adat behelyettesítésével azonnal kiszámíthatóak. A 3D-rekonstrukció körülbelül 3-5 perc alatt elvégezhető megfelelő gyakorlat birtokában. Az ér eredésétől a nyomá szenzorig történő vazodilatáció alatti képkocka számlálás sem tart egy percnél tovább. Mindezek alapján

megállapítható, hogy az általunk javasolt módszer valóban gyors eszköznek tekinthető, amely szinte azonnali eredményt biztosít az intervenciós kardiológus számára, akár közvetlenül a műtőasztal mellett.

3.1.7. Statisztikai módszerek

A folyamatos változókat normál eloszlás esetén $\text{átlag} \pm \text{szórás}$ formájában fejeztük ki, a kategorikus változók esetén a gyakoriságot százalékban adtuk meg. Az FFR_{sim} és az $\text{FFR}_{\text{mért}}$ közötti kapcsolat erősségét Spearman-féle rangkorrelációval vizsgáltuk. Az FFR_{sim} és az $\text{FFR}_{\text{mért}}$ közötti összehasonlító elemzés Bland–Altman-, és ROC-analízis alkalmazásával történt. Az FFR_{sim} kiszámításához a Microsoft Excel for Windows programot, a statisztikai elemzéshez pedig a MedCalc Statistics szoftvert (14.8.1 verzió, MedCalc Software BVBA, Ostend, Belgium) használtuk.

3.2. Az FFRsim diagnosztikus pontosságának összevetése a vazodilatáció alkalmazása nélküli kalkulációkkal

3.2.1. *Betegpopuláció*

A vizsgálat első szakaszába bevont 64 betegből 50 esetben állt rendelkezésre minden olyan képi dokumentáció, amely szükséges volt az alábbiakban részletezésre kerülő számítási protokoll elvégzéséhez.

3.2.2. *Koronária-angiográfia és az FFR-mérése*

A koronarográfia és az FFR-mérés módszertana megegyezik az 5.1.2. fejezetben leírtakkal.

3.2.3. *3-Dimenziós (QCA) rekonstrukció*

A szívkatóteres vizsgálatot követően elvégzett 3D-rekonstrukció módja és az annak felhasználásával készített a további számítások alapjául szolgáló anatómia modell leírása megtalálható az 3.1.3. és az 3.1.4. fejezetekben.

3.2.4. *A fixed FFR_{sim}, a rest.FFR_{sim} és a hyp.FFR_{sim} kiszámítása*

3.2.4.1. Az FFR kiszámítása az 3.1.5. fejezetben leírtak szerint történt. A volumetrikus áramlás meghatározásához szükséges átlagos áramlási sebesség adatokat három különböző módon nyertük. A FAVOR 1 vizsgálat módszertanát figyelembe véve az alábbi három sebességadat felhasználásával végeztük el a kalkulációinkat (6.ábra).(39)

3.2.4.2. **FixedFFR_{sim}** számítás: **vkontrasztvazodilatációs** = 35cm/s melyet a korábbi vizsgálatokból meghatározott empirikus vazodilatációs sebességként adtak meg.

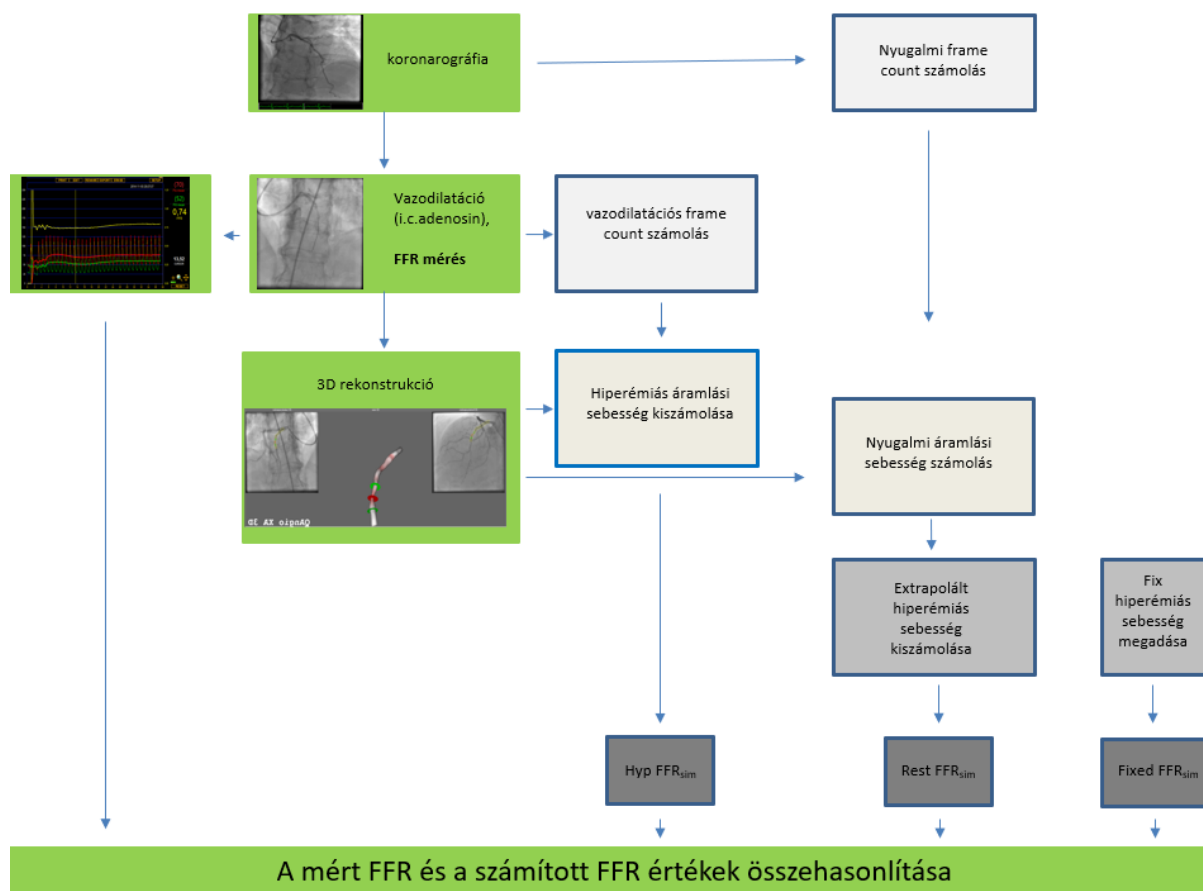
3.2.4.3. **RestFFR_{sim}** számítás: a módszer alapja, hogy a nyugalomban (vazodilatátor alkalmazása nélkül) számított kontraszt áramlási sebességből (**CFV**: contrast-flow velocity) egy adatbázis alapján a nyugalmi és a vazodilatációs sebességek közötti összefüggést leíró egyenlet alkalmazásával extrapolált vazodilatációs áramlási sebességet (**HVF**: hyperemic-flow velocity) használunk a nyomásgradiens kiszámításához.

$$CFV = V_{\text{kontraszt nyugalmi}} = S_{\text{kontraszt}}/t_{\text{kontraszt}}$$

(az 3.1.4.3. fejezetben leírtak szerint)

$$HFV = 0,1+1,55*CFV+0,93*CFV^2$$

3.2.4.4. **HypFFR_{sim}** számítás: a maximális hiperémia elérésével történő hypFFR_{sim} meghatározása az 3.1.2-3.1.5 fejezetekben részletesen leírt, általunk kidolgozott módszertan szerint történt.



6.ábra: A hiperémiás és nem hiperémiás FFR_{sim} számítási algoritmus

3.2.5. Statisztikai módszerek

A nem hiperémiás fixedFFR_{sim}, restFFR_{sim} és a vazodilatáció alkalmazásával számolt hypFFR_{sim} egymással, valamint a standard diagnosztikus eszköznek számító mért FFR-értékekkel történő összehasonlításra és a különböző módszerek diagnosztikus pontosságának meghatározására a ROC-analízist, a Sperman-féle rank korreláció elemzést, valamint Bland-Altman-analízist használtuk.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Az FFR_{sim} számítása és validálása

4.1.1. A vizsgált szűkületek jellemzői

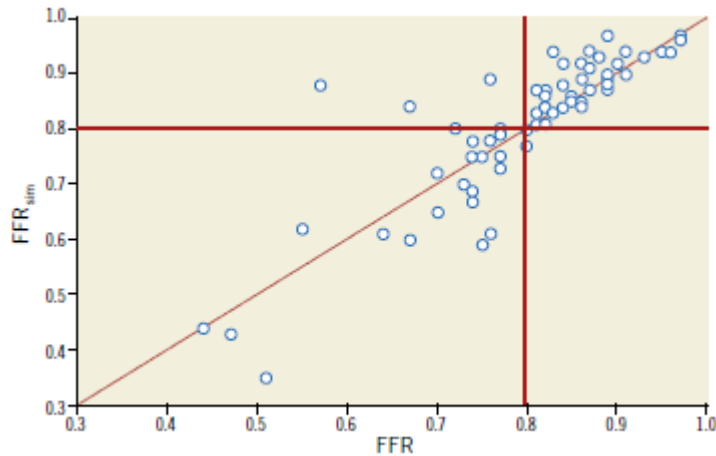
A vizsgálatba bevont 64 beteg 68 koszorúér szegmentumát és azok hemodinamikai jelentőségét vizsgáltuk az általunk kifejlesztett módszerrel. A 68 vizsgált ér megoszlása a következő volt: 44 LAD, 18 CX/OM és 6 RCA (2.táblázat). Az átlagos maximális átmérőszűkület (DS%), terület szűkület (AS%) és minimális érterület (MLA) a 3D-QCA során rekonstruált adatoka alapján 46%, 71% és 1.98 cm²-nek adódtak.

A vizsgált erek jellemzői	Összes ér (n=68)
A vizsgált ér	
LAD	44 (64,7%)
CX	18 (26,5%)
RCA	6 (8,8%)
A betegség súlyossága	
1-VD	44 (64,7%)
2-VD	17 (25%)
3-VD	7 (10,3%)
A léziók jellemzői	
Fokális	52 (76,5%)
Diffúz	16 (23,5%)
Gyakoriság (%); VD: vessel disease – érbetegség	

2.táblázat: A vizsgálat során értékelt érszakaszok és szűkületek főbb jellegzetességei

4.1.2. Az FFR_{sim} valamint a mért FFR közötti korreláció és egyezés vizsgálata

A Kolmogorov-Smirnov módszerrel elvégzett normalitás vizsgálatot követően Sperman-féle rankkorreláció analízist végeztünk. Szoros korrelációt találtunk az FFR_{sim} és az FFR_{meas} között: $r(\rho)=0.86$ ($p<0.0001$; 7.ábra).

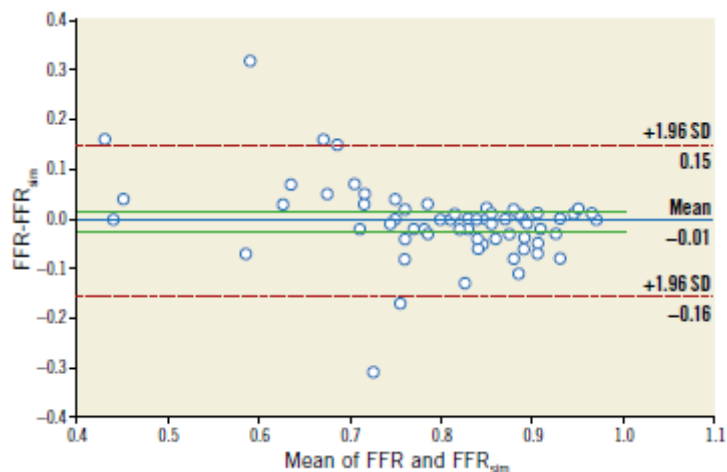


7.ábra: A mért FFR és a számított FFR_{sim} kapcsolata

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

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

A Bland-Altman-elemzés is jó egyezést mutatott a számított és a mért értékek tekintetében: átlagos különbség: $-0.01\pm 0,08$ ($p=0.579$) (8.ábra).

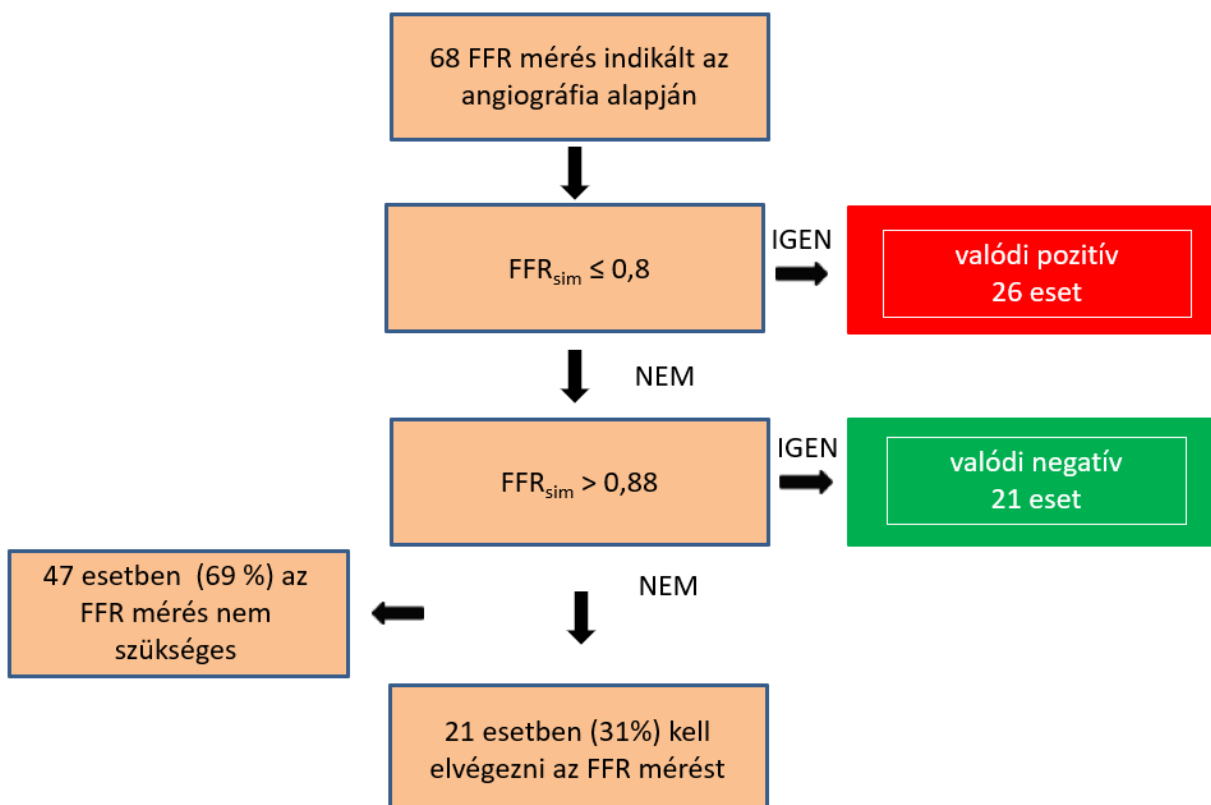


8.ábra A mért FFR és a számított FFR_{sim} értékek közötti egyezést vizsgáló Bland-Altman analízis. A folyamatos kék vonal az adatok közötti átlagos különbséget a zöld vonalak ennek szórását ($\pm SD$), a szaggatott vonalak az $\text{átlag} \pm 2SD$ értékeket mutatják.

4.1.3. Az FFR_{sim} diagnosztikus értéke hemodinamikailag szignifikáns szűkületek azonosításában

Az FFR (FFR_{sim}) egyszerűsített számításának diagnosztikai erejét úgy értékeltük, hogy összehasonlítottuk az eredményeket a standard invazív FFR -mérésekkel. A ROC görbe elemzése alapján $\leq 0,80$ vágóérték mellett az FFR_{sim} szenzitivitása és a specificitása 90%, illetve 100% volt a hemodinamikailag szignifikáns szűkületeket igazoló kóros ($\leq 0,80$) FFR előrejelzésében. Az FFR_{sim} pozitív és negatív prediktív értéke: 100%, illetve 92,7%-nak adódott. A görbe alatti terület (AUC) 0,96 (95% CI: [0,91-1]) volt.

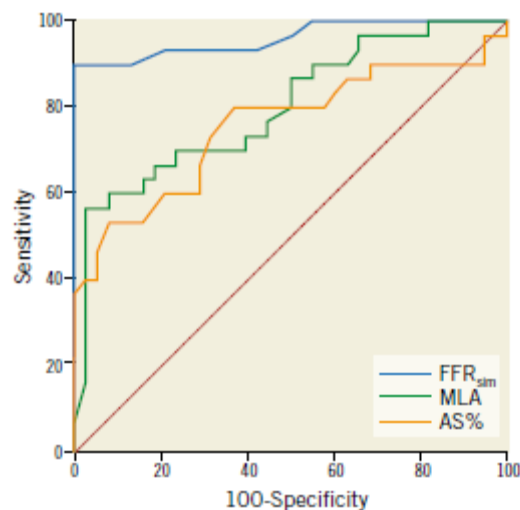
Az $FFR_{sim} > 0,88$ és $\leq 0,8$ tartományokban 100% -os negatív, illetve pozitív prediktív értékeket mutatott. Tanulmányunkban a vizsgált betegek 69%-a esett a fenti biztos besorolást jelentő tartományok valamelyikébe. (9. ábra)



9.ábra: Az FFR_{sim} számítások post hoc elemzése a szükségtelen FFR -mérések elkerülése érdekében

4.1.4. Az FFR_{sim} és a 3D-QCA során nyert morfológiai adatok diagnosztikus pontosságának összehasonlítása

Korábbi vizsgálati adatok többször is megerősítették a 3D-QCA rekonstrukciójából nyert morfológiai mérések nagyobb pontosságát a 2D QCA számításokhoz viszonyítva.(45,46) További vizsgálatokban számos szerző talált nagyobb diagnosztikus pontosságot az FFR számítás során, ha a módszer CFD-modellből származó áramlási adatokat is tartalmazott a pusztán 3D morfológia adatok prognosztikai erejével összehasonlítva.(32,47,48) Vizsgálatunkban is szorosabb összefüggést mutatott az FFR_{sim} a mért FFR értékekkel, mint a 3D-MLA és a 3D AS% adatok (AUC FFR_{sim} vs. MLA: 0,96 vs. 0,8 ($p = 0,0065$); AUC FFR_{sim} és AS%: 0,96 vs. 0,76 ($p = 0,0005$) (10.ábra)



10.ábra A ROC görbék összehasonlítása

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

Az FFR_{sim} valamint a 3D-rekonstrukcióból származó MLA és AS % diagnosztikus teljesítményét a 3. táblázat foglalja össze:

Diagnosztikus teljesítmény	$FFR_{sim} \leq 0.8$	3D-QCA $MLA \leq 1.26 \text{ mm}^2$	3D-QCA %AS >78%
Korreláció	0,86	0,56	-0,55
AUC	0,96	0,8	0,76
Szenzitivitás (%)	90 (73-98)	57 (37-75)	53 (34-72)
Specificitás (%)	100 (91-100)	97 (86-100)	92 (79-98)
Pozitív prediktív érték (%)	100	84 (71-100)	84 (60-96)
Negatív prediktív érték (%)	92,7(81-97)	76 (62-87)	71 (57-83)
3D-QCA: 3D kvantitatív angiográfia; %AS: a szűkület területének aránya; AUC: görbe alatti terület; FFR_{sim} : számított FFR; MLA: minimális érátmetszeti terület			

3.táblázat: Az FFR_{sim} és a 3D morfológia adatok diagnosztikus teljesítményeinek összehasonlítása.

Az adatok 95%-os CI melletti becsült értékek. 3D-QCA: 3-dimenziós kvantitatív koronária-angiográfia; AUC: görbe alatti terület ;AS% :a szűkület területe %-ban; FFR: mért frakcionális áramlási tartalék; FFR_{sim} : számított frakcionális áramlási tartalék; NPV negatív prediktív érték; PPV: pozitív prediktív érték.

4.1.5. Az FFR_{sim} számítás reprodukálhatósága

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

4.2. A hiperémiás és nem hiperémiás adatokat használó FFR-számítási módszerek diagnosztikus pontosságának összehasonlítása

4.2.1.

Az FFR_{sim} számítása során vizsgált betegcsoportból 50 beteg (27 férfi/23 nő) képi dokumentációja volt alkalmas arra, hogy retrospektív módon elvégezzük a három korábban leírt módszer szerinti FFR-számítást.

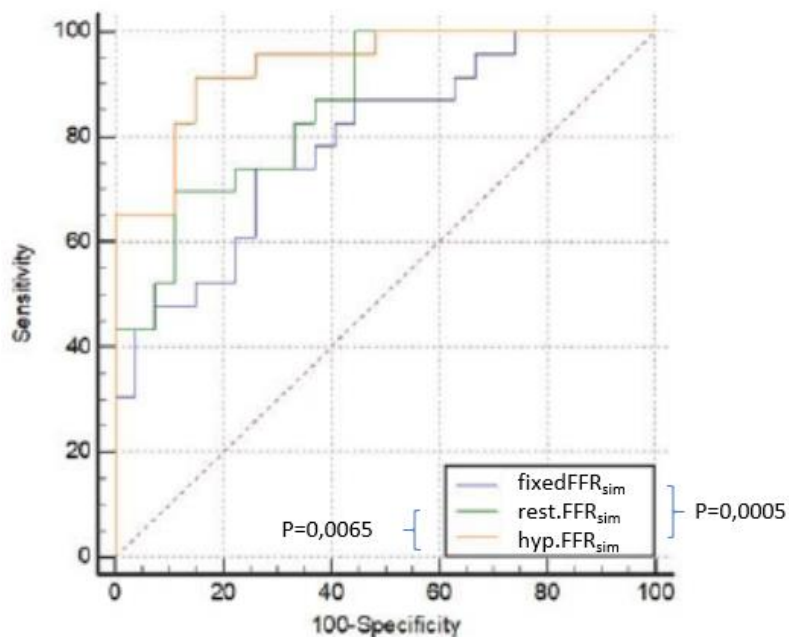
4.2.2.

A hiperémiás és nem hiperémiás FFR-értékek mért FFR-rel való összefüggése:

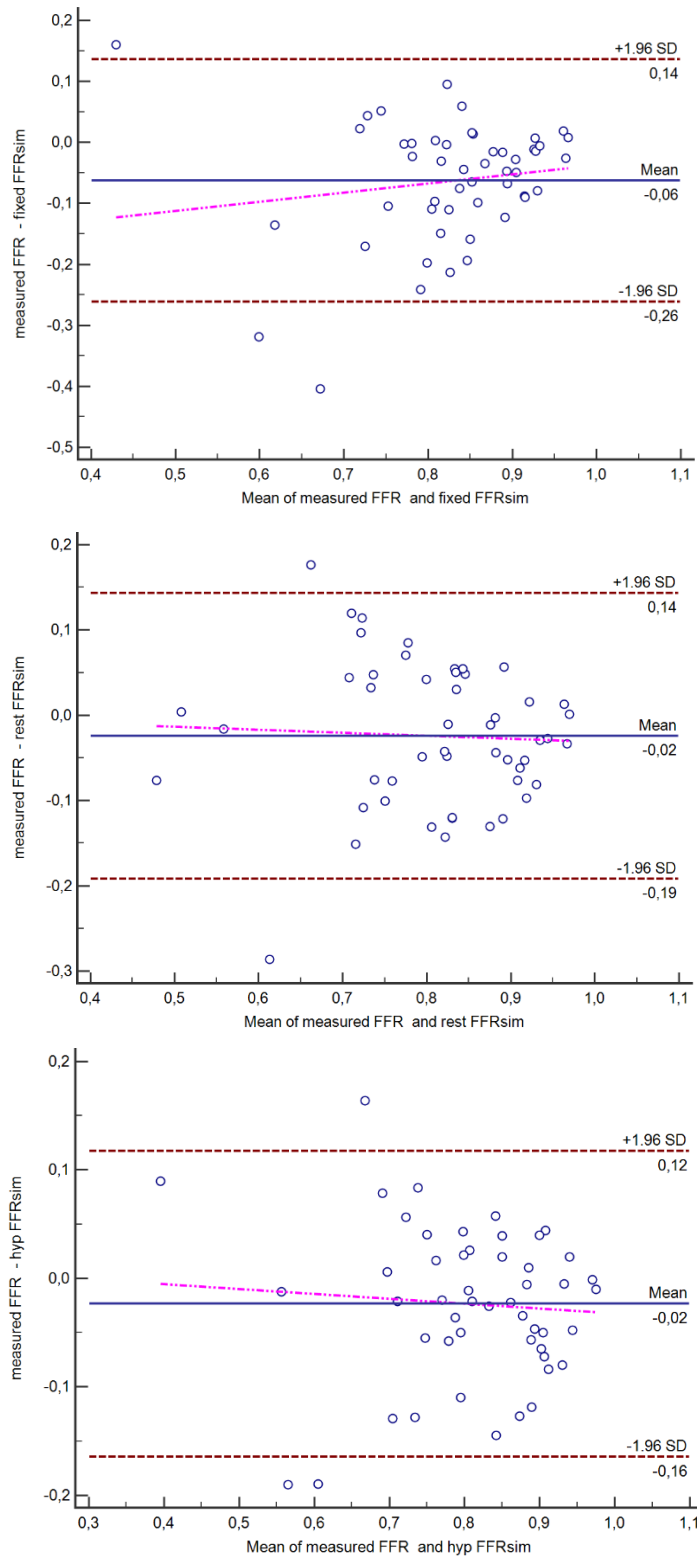
Vizsgálatunkban a három számított FFR_{sim} -érték közül a hiperémiás sebesség adatokat használó $hypFFR_{sim}$ mutatta a legszorosabb összefüggést a mért FFR-értékekkel (**9-10.ábra**):

AUC $hypFFR_{sim}$ vs. $restFFR_{sim}$: 0,96 vs. 0,8 ($p = 0,0065$)

AUC $hypFFR_{sim}$ vs. $fixedFFR_{sim}$: 0,96 vs. 0,76 ($p = 0,0005$)



11.ábra: A hiperémiás és nem hiperémiás FFR értékek diagnosztikus pontosságának vizsgálata (AUC-k összehasonlítása)



12.ábra: A hiperémiás és nem hiperémiás FFR értékek diagnosztikus pontosságának vizsgálata (Bland-Altman analízis)

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Történeti áttekintés

Az FFR-mérése ma már megkerülhetetlen vizsgálómódszerré vált a koronarográfia kapcsán látott szűkületek hemodinamikai hatásának meghatározásában. Az IA-szintű ajánlás, a számos klinikai vizsgálat és szakértői vélemény ellenére földrésztől, az egészségügyi ellátó rendszer fejlettségi szintjétől függetlenül, mégis sokkal ritkábban alkalmazzák, mint ahogyan azt a szívkatéteres vizsgálati számok indokolnák.(2,31) Talán a vizsgálat elvégzésével kapcsolatos időterhelés, talán a sztenderd koronáriadrótokhoz képest merevebb nyomásmérő drótok esetleges mechanikus szövődményt okozó hatásától való félelem, a vazodilatátor szerek okozta átmeneti és nem gyakori kellemetlenségek, vagy a vazodilatátorok ára lehetnek azok a tényezők, amik a módszer alulreprezentáltságát okozzák. Bármilyen is legyen az ok, számos munkacsoport kezdett olyan kutatásokba melyek azt a célt tűzték ki, hogy valamilyen módszerrel kiváltható legyen az FFR-mérés, ezáltal a szűkület hemodinamikai jelentőségének meghatározása nem invazív módon is elvégezhető legyen közvetlen nyomásmérés nélkül.

Már a szívkatéteres vizsgálatok végzésének korai időszakában egyértelmű volt a felismerés, hogy önmagában a szűkületek vizuális értékelése nem elegendő azok hemodinamikai hatásának pontos megítéléséhez. Állatkísérletekben, majd humán klinikai vizsgálatokban próbálták jellemezni a szűkületeken kialakuló nyomás-, és áramlásváltozásokat. A Hagen–Poiseuille, illetve a Borda-Carnot egyenletek felhasználásával megalkották azt az alapvető összefüggést, mely a sztenózisokon kialakuló nyomásesést két komponensre bontja: a lamináris áramlás következtében létrejövő (viscous friction) és a szűkület elhagyása után az áramlás felrostdozódásából, turbulenssé válásából származó áramlás-szeparáció (exit separation) okozta nyomásesés összegeként írta le.(37,38)

Míg az első komponens az áramlással egyenesen arányos, addig a második az áramlás négyzetével mutat összefüggést az általános formula szerint:

$$\Delta p = fQ + sQ^2$$

A lamináris áramlás számítása kapcsán alkalmazott frikciós (**f**) és a turbulens áramlást meghatározó szeparációs állandó (**s**) értékének meghatározására számos javaslat született, s jelenleg is több módosítás található az irodalomban a fenti egyenlet megoldására. A

nyomásgradiens egzakt kiszámításának kulcsa a volumetrikus áramlás, valamint a szűkület környezetének és a szűkület geometriai jellemzőinek minél pontosabb meghatározása. Az intrakoronáriás sebesség és áramlás mérésének széleskörű elterjedése (a korábban részletesen jellemzett nehézségek és technikai buktatók, valamint a megfelelő eszközök hiánya miatt) megrekedt és hosszú éveken keresztül szinte kizárólag a tudományos vizsgálatokra korlátozódott annak ellenére, hogy már a korai tanulmányok során is világossá vált: az áramlás és nyomás egyidejű mérése szükséges a szűkületek hatásának pontos leírására.

Ahhoz, hogy a vizsgált koszorúér szűkületre jellemző, és annak hemodinamikai következményét mutató FFR-mérése helyett az kiszámítható legyen, az aortanyomás ismerete mellett tudnunk kell a szűkületen kialakuló nyomásesés nagyságát:

$$FFR = \frac{P_a - \Delta P}{P_a}$$

Ennek kiszámításához ismernünk kell a tanulmányozott érszakasz fontosabb anatómiai jellemzőit, valamint a vazodilatáció alatt kialakuló volumetrikus áramlás nagyságát.

A 2 D angiográfia során nyert morfológia adatok azonban nem elég pontosak a rövidülés, az aszimmetria és az összevetülések okozta torzító hatások miatt.

5.2. Az invazív és a nem invazív képalkotó módszerek fejlődése

5.2.1. A szűkületek morfológiai jellemzésében újabb mérföldkő volt a kvantitatív koronária-angiográfia a QCA módszerének bevezetése és térhódítása.(49) Ezzel a korábbiakhoz képest pontosabb méréseket lehetett végezni. Azonban az aszimmetria okozta korlátozott megítélés és a rövidülés továbbra is fontos hibafaktorok maradtak a vizsgálatok egy jelentős részében.

5.2.2. A következő fejlődési lépcső a 3D-QCA megjelenése volt, melynek köszönhetően még pontosabban lehetett leírni a sztenózisok főbb morfológiai jellemzőit, úgymint: a szűkület előtti érszakasz átmérőjét, területét, a szűkület hosszát, átlagos átmérőjét, a minimális lumen átmérőt és areát, valamint a szűkület utáni átmérőváltozásokat és átmetszeti területeket. Különösen nagy változást hozott a módszer a bifurkációk jellemzésben mely új lendületet adott a bifurkációk területén végzett intervenciók fejlődésének.(50)

5.2.3. Új intravaszkuláris képalkotó vizsgálati módszerek is megjelentek, melyek további lehetőségeket teremtettek a koszorúerek és a szűkületek még részletgazdagabb morfológiai jellemzésre. Az IVUS (51), majd az OCT (52) tovább pontosították a koszorúerek lumenének és falának morfológiai leképezését. Jelenleg már elérhető egy rendszerbe integráltan mindkét modalitás is, ötvözve a kétféle képalkotás előnyeit.(53)

5.2.4. Az invazív képalkotó módszerek evolúciója mellett a coronaria CTA fejlődése lehetőséget teremtett a koszorúerek morfológiájának majd az észlelt szűkületek hemodinamikai hatásának jellemzésére invazív kivizsgálás nélkül.(54)

5.2.5. A modellünk morfológiai adatforrásának kiválasztása:

A kutatásunk megtervezésekor a rendelkezésre álló lehetőségek közül a számunkra elérhető, és a megfelelően pontos eredmények szolgáltatására alkalmas 3D angiográfiás rekonstrukciós módszert választottuk az anatómia paraméterek meghatározásához. Előbb a szívkatéteres laboratóriumban használt Siemens Axiom Artis röntgen készülékbe integrált 3D szoftvert használtunk, majd ahogy ez a képalkotó technológia is fejlődött egy jobb, és pontosabb rekonstrukciós lehetőséget nyújtó speciális programra (QAngio XA Research Edition 1.0, Medis Specials bv, Leiden) váltottunk. Bár a kezdetek során egy 3D rekonstrukcióra is alkalmas angiográfiás röntgen nem számított átlagosnak, a későbbiekben számos 3D-QCA szoftver jelent meg a kereskedelmi forgalomban és vált bárki számára elérhetővé.

Az FFR-modellezéséhez a morfológiai adatokon kívül áramlási adatokra is szükség van, amit többféleképpen kalkulálhatunk.

5.3. Az FFR számításához alkalmazott matematikai módszerek áttekintése

Alapvetően két fő módszer fejlődött egymás mellett:

5.3.1. Az úgynevezett egyszerű matematikai modellek a klasszikus Lance-Gould egyenletet vették alapul, s a különböző munkacsoportok a frikciós (f) valamint a szeparációs (s) állandók módosításával, finomításával próbálták meg minél pontosabb megközelítést elérni.

5.3.2. A másik módszertan a műszaki tudományok területéről az orvostudományban is egyre nagyobb teret hódító CFD-modell, mellyel nagyon pontosan, de nagyon időigényesen lehetett

az áramlási viszonyokat modellezve a nyomásváltozásokat szimulálni az emberi érrendszer bármelyik vizsgálni kívánt területén, így a koszorúerekben is.(55)

A legtöbb érrendszeri CFD-modellezés hasonló lépésekből épül fel melynek célja a hemodinamikai értékek számítása a képalkotó adatok alapján. Ennek főbb pontjai a következők:

- a vizsgált érszakasz azonosítása a képalkotó modalitás (pl.: 3D-QCA, CCTA, MRI) alapján,
- egy modell kialakítása az azonosított érrendszerből,
- a modell térfogathálójának előállítása,
- a Navier–Stokes egyenletrendszer megoldása a megfelelő fiziológiai határfeltételek megadásával.(56)

5.3.3 A modellünkhöz használt számítási módszer kiválasztása

Már a kutatás kezdetén célul tűztük ki, hogy olyan módszert szeretnénk kidolgozni, mely valóban a mindennapi klinikai gyakorlat hasznára lehet, ezért olyan képalkotó és számítási módszert választottunk, melyekről úgy véltük, hogy már kellően pontos, de még elérhető egy átlagos szívkatéteres laboratóriumban.

A klasszikus folyadék áramlási egyenletek további módosításait követve az irodalomban egy már kellően precíz és gyakran idézett formulát választottunk, mely korábban a 2D QCA-ból számított, s így nem kellően pontos morfológiai adatok miatt bizonyulhatott pontatlannak.(42)

A vizsgálatunk során újszerű volt tehát az az elképzelés, hogy a klasszikus egyenlet továbbfejlesztett változatát és a 3D-QCA rekonstrukció kombinációját alkalmazva kívántuk kiszámítani a vizsgált szűkületeken kialakuló nyomásesést és ennek révén az aorta nyomásának ismeretében a lézióra jellemző FFR-értéket. Az is a célkitűzéseink között szerepelt, hogy a módszer speciális platformot ne igényeljen, egy átlagos angiográfias röntgen készüléken végzett vizsgálat felvételeit bármelyik a kereskedelemben kapható 3D rekonstrukciós szoftverbe feltöltve, s az így nyert morfológia adatokat egy Excel táblázatba importálva az általunk kidolgozott algoritmus alapján bárhol használni lehessen.

A CFD-modell alkalmazásával végzett vizsgálatok kapcsán egyértelmű volt, hogy a módszer speciális és nagy teljesítményű számítógépes háttérrel igényel, s a számítások elvégzéséhez kezdetben 24 óránál is több idő szükséges, így a szívkatéteres laborban azonnal nem tud az intervenciós kardiológus segítségére lenni a klinikai döntéshozatalban. A CFD-módszer további alkalmazásának tehát szükségszerű feltétele lett a vizsgálati idő csökkentése. Az erőfeszítéseket siker koronázta, egy későbbi vizsgálatban már csak 15 percnél kevesebb időre becsülték a

számításhoz szükséges időt.(47) Arra utaló vizsgálati adatok is napvilágot láttak, hogy a CFD egyszerűsítése és a módszer katéteres asztal mellé telepítését szolgáló gyorsabb számítási algoritmus nagyobb hibalehetőséget rejt magában, s a mért FFR-értékektől való eltérés épp a súlyos szűkületek esetén kifejezettebb.(57) A mi elképzelésünk a kezdeti kedvező eredmények alapján továbbra is az volt, hogy egy eredendően nagyon pontos, de időigényes vizsgálat további és még további egyszerűsítései helyett a már elég pontos, de még egyszerűen, gyorsan és költséghatékonyan működő modellt kell megalkotnunk.(58) Konceptiónkat tovább erősítette, hogy volt olyan munkacsoport mely a korábbi CFD-alapú megközelítés helyett, a későbbi vizsgálatában már a klasszikus folyadék áramlási egyenleten alapuló számítási módszert használta az FFR becslésére, s ez a modell lett a ma már széles körben alkalmazott QFR alapja is.(39)

5.4. Modellünk kulcslépései és az esetleges hibaforrások

5.4.1. A 3D (QCA) rekonstrukció elvégzése

Az optimális 3D-rekonstrukcióhoz jó minőségű angiográfias felvételek szükségesek. A vizsgált sztenóziót tartalmazó érszakaszt jól megjelenítő, átfedésektől mentes, változatlan izocenterrel készült két, egymástól legalább 25° különbséggel rögzített képkockát választunk ki. Az így kiválasztott két képkockát ezután importáljuk a 3D-rekonstrukciós programba. Kijelöljük a léziótól proximálisan, disztálisan elhelyezkedő, valamint a szűkületben lévő identikus pontokat mindkét képkockán, melyet követően a szoftver automatikusan elvégzi a 3D-rekonstrukciót. Amennyiben a szűkületben a gépi algoritmus által megjavasolt kontúrokkal nem vagyunk elégedettek, azok módosításra is van lehetőség. Igyekeztünk minél kevesebb alkalommal végezni manuális korrekciót, ezáltal is a lehető legobjektívebb rekonstrukciós eredményre törekedtünk.

5.4.2. Az áramlási adatok meghatározása

Az nyomásváltozás nagyságát leíró egyenlet megoldásához szükséges áramlási adatok számítása során egy új, korábban az irodalomban nem alkalmazott módszertant vezetünk be. Az, hogy a koszorúerekben lévő véráramlást az angiográfia során észlelt kontrasztanyag-áramlási frontok dedikált anatómiai célpontok eléréséhez szükséges képkockák számolásával jellemzik, a TIMI frame count (TFC) bevezetése óta általánosan használt volt.(43) Eredetileg ezt a dimenzió nélküli számot egyazon beteg különböző állapotaiban (pl.: intervenció előtt és után) illetve különböző betegcsoportokban (STEMI kezelése intervencióval vagy trombolízissel, diabetesek vagy nem diabetesek betegek) a koszorúérben észlelt véráramlási sebesség változásának jellemzésére használták. Később már az epikardiális koszorúerek különböző hosszúságát is figyelembe vevő korrigált TFC -t (CTFC) alkalmazták. Mások az intervenciók során használt koronáriadrótnak a vizsgált anatómiai célponttól a katéter szájadékáig történő visszahúzásával érték el a pontos távolságmérést. Ezen hosszadat, valamint a TFC-ből számított idő alapján javasolták a TIMI frame count sebesség (TFV) számítását és az érátmérő felhasználásával kalkulált abszolút áramlás alkalmazását.(59)

Arra tudomásunk szerint mi tettünk először javaslatot, hogy tetszőlegesen kiválasztott elhelyezkedésű és hosszú koszorúérszakasz 3D (QCA)-vel történő rekonstrukciójából

származó távolságadat és a TFC számolásával kapott idő hányadosaként számoljuk ki a koszorúér váramlás sebességét, és az áramlás nagyságát akár nyugalmi körülmények között, akár maximális vazodilatáció alatt. Az adott koszorúérben mért áramlási sebesség az autoreguláció által kontrollált nyomástartományokon belül a korábbi állatkísérletes majd humán vizsgálatokban is szinte állandó paraméternek mutatkozott mind a szűkületektől mentes, mind a sztenotikus érszakaszokban. Az erek oszlásából származó volumetrikus áramlásredukció ellenére a sebesség praktikusán állandónak tekinthető az ér teljes hosszúságában.(60,61)

A kontrasztanyag frontjának követésével történő és a rekonstruált érszakasz teljes hosszának megtételéig szükséges idő meghatározása a modell egyik kulcslépése, ami több hibalehetőséget is tartalmaz.

A vazodilatáció alatt felgyorsult áramlás mellett nem koaxiális katéterállás esetén az aortába nagyobb mennyiségben visszaáramló kontrasztanyag jelentősen csökkenti az előrehaladó kontrasztmennyiséget, rontva annak vizuális megítélhetőségét.

A kontrasztanyag elindításának és a szív ciklus aktuális pillanatának érdemi hatását nem igazoltuk a vizsgálataink során. Ennek az lehet a magyarázata, hogy az esetek legnagyobb részében egyaránt voltak szisztolés és diasztolés képkockák is az értékelésben, másrészt a szűkületek jelenléte esetén a megváltozott disztális áramlásprofilban a szisztolés és diasztolés sebességintegrálok közötti - a szűkülettől mentes erekben észlelhető - jelentős különbségek mérséklődnek.(62)

Vizsgálataink során a katéteres laboratóriumunkban általánosan alkalmazott 5 ml kontrasztanyagot 3 ml/sec sebességgel adtuk be standardizált körülmények között egy ACIST™ készülék alkalmazásával. A 6F méretű guiding katéter 1.8 mm-es belső átmérőjét és a 3 ml/sec kontraszt beadási sebességet figyelembe véve ezek alapján a kontrasztanyag 118 cm/sec sebességgel lép be a főtrzsbe. Ez valamivel nagyobb, mint az epikardiális koszorúerekben ép viszonyok esetén mért hiperémiás sebességértékek.(61) Emiatt a vizsgált erek proximális szakaszában a kontrasztáramlás még gyorsabb lehet a véráramlás sebességénél, de a mediális, illetve a disztális érszakaszok elején már kiegyenlítődnek a sebességkülönbségek. A kontrasztanyag a beadást követően az érben való előrehaladás során hígul, így főleg a hosszú vizsgált érszakasz esetén nehézségbe ütközhet felismerni a kontrasztanyag frontját. A vizsgálati szám emelkedésével, kellő tapasztalat birtokában a frame count számítás vazodilatáció alatt is egyre biztosabban végezhető el. Időnként a képkockák negatívjának alkalmazása is segíthet a még pontosabb megítélésben. Megfelelő gyakorlattal jó inter-, és intraobszerver variabilitás volt megfigyelhető vizsgálatunkban.

A mindennapi klinikai alkalmazás során a képfelvételi sebesség a koronária-angiográfia végzése közben 15 kép/sec. Amennyiben azt 30 kép/sec-re emeljük (csak a sebességmérés idejére a sugárterhelés csökkentése céljából) a számításokhoz szükséges időegység 0.067 másodpercről ($1/15$ s) 0.033 másodpercre ($1/30$ s) csökken, ezzel még pontosabb lesz a sebesség meghatározása.

Általánosságban a képalapú FFR-számítás során egyre dominálóbbr az a vélemény, hogy a kalkuláció folyamán elhagyható a maximális vazodilatáció kiváltása. Ezt elsősorban anyagi, betegkényelmi okok, illetve a vizsgálati idő lerövidítése miatt tartják indokoltnak. Egy 13 vizsgálatot felölelő metaanalízisben a mi közleményünkön kívül csak két vizsgálatban indukáltak vazodilatációt, 10 tanulmányban nem alkalmaztak értágító hatású gyógyszereket.(63) Ugyan a közlemény nem talált statisztikailag szignifikáns különbséget a kétféle vizsgálati módszer között, továbbra is előnyösnek tartjuk a maximális értágítást az adott vizsgált egyén esetén individuálisan előre nem jelezhető mikrovaszkuláris ellenállás teljes kikapcsolása és a legnagyobb áramlási sebesség elérése céljából. Ezen tényezők figyelmen kívül hagyása magyarázhatja a vazodilatáció nélküli számítás nem megfelelő pontosságát.(64)

Akár a CFD-módszer és az ellátott szívizomterület nagysága alapján, akár az egyszerű matematikai módszer alkalmazásával történnek a számítások, az FFR előrejelzésének az alapja a szűkületen kialakuló nyomásesés kiszámítása, melynek előfeltétele a vazodilatáció alatti sebesség becslése. Bármennyire is tudjuk pontosan a nyugalmi áramlás mértékét, arra vonatkozó információnk nincs, hogy ezt az áramlást milyen mértékű vazodilatációs kompenzációs folyamatokkal tartja fenn az adott beteg. Így azt sem tudjuk megbecsülni, hogy mennyi lehetőség van még a további kompenzációra, azaz mennyivel tud még emelkedni az áramlás, ha a szívizom megnövekedett oxigénszükséglete ezt igényli.

A mikrovaszkulátúra állapotát és reaktivitását nagyon sok tényező befolyásolja(65):

- rizikófaktorok (nem, életkor, obezitás, hiperlipidémia, dohányzás, korai menopauza, inzulin rezisztencia)
- nagy kardiovaszkuláris kockázatot okozó társbetegségek (hipertónia, diabétesz mellitus, krónikus vesebetegség)
- krónikus autoimmun és reumatikus megbetegedések
- koronária ateroszklerózis (korábbi szívizominfarktus megléte, annak kiterjedtség, az esetleges kollaterális hálózat mértéke)
- nem ateroszklerotikus szívbetegségek (aorta sztenózis, hipertrófiás kardiomiopátia, miokarditisz, poszt-COVID 19 állapot, dilatatív kardiomiopátia)
- a fenti rizikófaktorok, illetve betegségek kezelésre használt gyógyszerek dózisa a szedés pontossága a vérnyomás-, vérzsír-, vércukor -célértékek elérése.(66,67)

Mindezek alapján teljesen érthető, hogy ilyen sok faktor bizonytalan összehatása nagyon nehézé teszi a mikrovaszkuláris reakció becslését. Amennyiben egy nem hiperémiás imaged-based FFR vizsgálómódszerrel véleményezett beteg "átlagos", azaz nagyon hasonlít ahhoz a betegpopulációhoz, amelynek adatai alapján a számítási módszert kidolgozták és validálták, jó korrelációra számíthatunk a mért és a kalkulált FFR tekintetében. Az ilyen "átlagos" betegekben álló study populáció esetén például igazolható a mért FFR-rel való jó egyezés akár non-inferioritás is a klinikai kimenetel vonatkozásában (bár itt a non-inferioritás küszöbének beállítása is fontos tényező), különösen akkor, ha betegség nem túl súlyos, így a MACE események ritkán fordulnak elő mind a vizsgálati, mind a kontroll populációban.

Ezen csoport szintű jó eredmények ellenére egy olyan beteg esetén, akinek a mikrovaszkuláris reaktivitása jelentősen különbözik a validációs vizsgálati populációban tapasztalttól, már jelentős lehet a számítás pontatlansága, ami akár rossz klinikai döntést is eredményezhet a revaszkularizáció indikálása vagy elhagyása révén. A jelenleg legintenzívebben tanulmányozott, vazodilatációt nem igénylő QFR meghatározás és a mikrovaszkulátúra közötti kapcsolatra, a mikrovaszkuláris diszfunkciónak a QFR diagnosztikus pontosságára való hatását vizsgáló klinikai tanulmány kapcsán igen figyelemre méltó adatok láttak napvilágot.(64) Ebben a multicentrikus vizsgálatban a magas IMR-rel rendelkező betegek esetén a diagnosztikus pontosság jelentősen romlott: a betegek 46%-ban rossz döntést hoztak volna, ha a QFR alapján végezték volna el a revaszkularizáció (PPV:67), vagy javasoltak volna kizárólag gyógyszeres terápiát (NPV: 87).

A mikrovaszkuláris károsodásban szenvedő betegek ráadásul a vizsgálati populáció 28%-t tették ki. A QFR -ral történő klinikai vizsgálatok metaanalízise során a QFR diagnosztikus pontosságát jellemző adatok a következők voltak: (819 beteg, 969 vizsgált ér) szenzitivitás 84% (95%CI: 77–90, $I^2 = 70,1$), specificitás 88% (95%CI: 84–91, $I^2 = 60,1$); pozitív prediktív érték 80% (95%CI: 76–85, $I^2 = 33,4$), negatív prediktív érték 95% (95%CI: 93–96, $I^2 = 75,9$).⁽⁶⁸⁾ A fentiek alapján az átlagpopulációban végzett QFR-mérés alapján vezérelt intervenció 25%-ban eredményez inadekvát döntést!

Ez általunk publikált adatok mellett ezek az információk is alátámasztják a vazodilatáció szükségességét, az egyénre szabott adatokból történő számítás fontosságát. Az értágító gyógyszerek adásával kapcsolatos aggályok túlzóak, az észlelt szövődmények, mellékhatások ritkák, a készítmények ára a teljes vizsgálati költséget figyelembe véve nem kirívóan magas, s az FFR-mérés néhány percnyi időigénye sem lehet komoly érv a vizsgálat elmaradása mellett. Továbbra is inkább a vazodilatációt alkalmazó FFR-számítás módszertanának javítása, az algoritmusok pontosítása, fejlesztése, mintsem a valódi, egyénre szabott eredményekhez vezető értágítás elhagyása az általunk javasolt irány.

Az FFR-mérések teljes kiváltása nagy valószínűséggel később sem lesz lehetséges. A számítását célzó módszerek úgy illeszkedhetnek be a kivizsgálás menetébe, hogy az adott módszere jellemző nagy biztonsággal negatív, illetve pozitív eredményeket jelző vágóértékek alatt és felett (például az FFR_{sim} esetében ezek a $\leq 0,8$, valamint $0,88$ feletti értékek) nem javasolt a mérés, a kettő közé eső szürke zónában pedig mindenképp elvégzendő. Így a jelenlegihez képest arányaiban kevesebb invazív nyomásmérésre lenne ténylegesen szükség, azok pedig ebben az esetben talán valóban elvégzésre is kerülnének.

Az FFR_{sim} alkalmazásával például a klinikailag indokolt esetek 69%-ban volt elhagyható az FFR-mérése.

A képalapú FFR-modellezések hasonló alkalmazási algoritmus alapján segíthetik a legjobban a betegek revaszkularizációjával kapcsolatos döntéshozatalt a mindennapi gyakorlatban, hozzájárulva ezzel a még jobb klinikai eredmények eléréséhez, a krónikus koronára szindrómában szenvedő betegek életminőségének javulásához, a mortalitás csökkentéséhez.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

A határérték-súlyosságú koszorúér szűkületek hemodinamikai jelentőségének megítélésében, valamint az intervenció szükségességének és a betegség prognózisának előrejelzésében az FFR meghatározása ma már megkerülhetetlen. A számos evidencia és magas szintű (IA) ajánlás ellenére a módszer alkalmazása még mindig alulreprezentált a szívkatéteres laboratóriumokban. Intenzív kutatás tárgyát képezik azok a metódusok, melyek az intravaszkuláris nyomásmérések nélkül próbálják meghatározni az adott lézióra jellemző FFR-értéket.

Kutatásunk során kidolgoztunk egy olyan eljárást, mely a koronarográfia megfelelő vetületeiből származó 3D-rekonstrukcióból nyert morfológiai adatok, valamint a koszorúér szűkületeken kialakuló nyomásesés számítására korábban is használt, majd módosított Lance-Gould egyenlet segítségével képes nagy pontossággal előre jelezni az invazívan mért FFR-értékét.

A módszert retrospektíven gyűjtött, több centrumból származó pressure wire-rel történt FFR-méréssel validáltuk. Javaslatot tettünk egy olyan diagnosztikus algoritmusra, melynek során az FFR_{sim} alkalmazásával a vizsgált betegpopulációból kiválaszthatók a biztosan intervenciót igénylők, és a biztosan csak konzervatív módon kezelendők csoportja, csökkentve ezzel az invazív FFR-vizsgálatok számának szükségességét, azt remélve, hogy a valóban indokolt mérések viszont biztosan elvégzésre is kerülnek.

7. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

Kutatásaink során kapott eredmények alapján az alábbi új megállapítások tehetők:

1. A 3D (QCA)-rekonstrukcióból és a TIMI frame count adatokból az általunk kidolgozott modell alapján a koszorúér szűkületeken kialakuló nyomásesések a klinikai gyakorlat szempontjából elfogadható pontossággal kiszámíthatóak.

2. A modell alapján kalkulált FFR_{sim} igen szoros korrelációt mutat a mért pressure wire-rel mért FFR-értékekkel.

3. A módszer alkalmazható a határérték-súlyosságú koszorúér-szűkületek hemodinamikai jellemzésére, az invazív FFR-mérések számának csökkentésére.

4. A képalapú FFR-meghatározás során a vazodilatáció alkalmazásával a diagnosztikus pontosság javítható.

8. SUMMARY

FFR determination has become the gold standard for assessing the hemodynamic significance of borderline coronary stenoses and for predicting the need for intervention and prognosis of the disease. Despite a large number of evidence and high level (IA) recommendations, its use is still under-represented in cardiac catheterisation laboratories. Methods that attempt to determine the FFR value for a given lesion without intravascular pressure measurements are the subjects of intensive research.

In our research, we have developed a method that can predict the measured FFR with high accuracy using morphological data obtained from 3D coronary angiography and the Lance-Gould equation.

The method was validated with pressure wire FFR measurements retrospectively collected from multiple centres.

We proposed a diagnostic algorithm that uses the FFRsim to select those from the patient population under study who definitely need intervention and those who need conservative treatment. This approach reduces the need for invasive FFR measurements in the hope that those really justified will indeed be performed.

9. KEY OBSERVATIONS

Based on the results of our research, the following new findings can be summarized:

1. Using our model, the pressure drops at coronary stenoses can be calculated with high accuracy from 3D (QCA) reconstruction and TIMI frame count data.
2. The FFR_{sim} calculated from the model shows a close correlation with the invasively measured FFR values.
3. The method can be applied to hemodynamically characterize coronary stenoses of borderline severity, thus reducing the number of pressure wire based FFR measurements.
4. Diagnostic accuracy can be improved by using vasodilation during image-based FFR determination.

10. IRODALOMJEGYZÉK

1. Kékes E.Tóth K. Kardiovaszkuláris betegségek tegnap,ma és holnap ? *Cardiologica Hungarica* 2019; 49:111-118
2. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E.,Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsen T., Escaned J., Gersh B.J., Svitil P., Gilard M.,Hasdai D.,Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimig M. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal* (2020) 41, 407-477
3. Goodwill A.G., Dick G.M, Kiel A.M., Johnathan D. Tune J.D. Regulation of Coronary Blood Flow, *Compr Physiol.*; 7(2): 321–382.
4. Taqui, S. et al. Coronary microvascular dysfunction by myocardial contrast echocardiography in nonelderly patients referred for computed tomographic coronary angiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2019.32, 817–825
5. Senior, R. et al. Comparison of sulfur hexafluoride microbubble (SonoVue)-enhanced myocardial contrast echocardiography with gated single- photon emission computed tomography for detection of significant coronary artery disease: a large European multicenter study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 201362, 1353–1361
6. Engblom H, Xue H, Akil S, Carlsson M, Hindorf C, Oddstig J, Hedeer F, Hansen MS, Aletras AH, Kellman P, Arheden HJ Fully quantitative cardiovascular magnetic resonance myocardial perfusion ready for clinical use: a comparison between cardiovascular magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Cardiovasc Magn Reson.* 2017 Oct 19; 19(1):78.
7. Wells, R. G. et al. Optimization of SPECT measurement of myocardial blood flow with corrections for attenuation, motion, and blood binding compared with PET. *J. Nucl. Med.*2017; 58, 2013–2019
8. Danad I, Uusitalo V, Kero T, Saraste A, Rajmakers PG, Lammertsma AA, Heymans MW, Kajander SA, Pietila M, James S, Sorensen J, Knaapen P, Knuuti J. Quantitative assessment of myocardial perfusion in the detection of significant coronary artery disease: cutoff values and diagnostic accuracy of quantitative [(15)O] H2O PET imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64:1464–1475

9. Rozanski, A., Uretsky S., Berman. S.D. Use of coronary artery calcium scanning as a triage for cardiac ischemia testing *Journal of Nuclear Cardiology*; 24 (2) 502-506
10. Rijlaarsdam-Hermsen D., Lo-Kioeng-Shioe M.S, Kuijpers D.,van Domburg ., Deckers J.W., van Dijkman P.R.M. Prognostic value of the coronary artery calcium score in suspected coronary artery disease: a study of 644 symptomatic patients *Neth Heart J*. 2020 Jan;28(1):44-50. doi: 10.1007/s12471-019-01335-7.
11. van Diemen P.A., Schumacher S.P., Driessen R.S. et al. Coronary computed tomography angiography and [15 O]H₂O positron emission tomography perfusion imaging for the assessment of coronary artery disease *Neth Heart J*. 2020 Aug;28(Suppl 1)
12. Benchimol A., Stegall H.F,Gartlan J.L.,New method to measure phasic coronary velocity in man *Am HeartJ* 1971;81(1):93-101.
13. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. *Am J Cardiol* 1974; 33:87-94
14. Gould KL, Lipscomb K Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance *Am J Cardiol* 1974. 34:48-55
15. Hoffman J.I Problems of coronary flow reserve *Ann Biomed Eng*. 2000 Aug ;28(8):884-96
16. Gould KL., Kirkeeide RL., Buchi R Coronary Flow Reserve as a Physiologic Measure of Stenosis Severity *Am J Cardiol* 1990; 15:459-74
17. Doucette J.W., Corl P.D., Flynn A.E., Goto M., Nassi N., Segal J. Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity *Circulation*, 1992 May;85(5):1899-911
18. De Bruyne B., Pijls N.H.,Smith L.,Wievegg M.,Heyndrickx G.R. Coronary thermodilution to asses flow reserve: experimental validation *Circulation* 2001;104:2003-6
19. Pijls NH, De Bruyne B, Smith L, Aarnoudse W, Barbato E, Bartunek J, Bech GJ, Van De Vosse F. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans.*Circulation*. 2002 May 28;105(21):2482-6
20. Fearon W.F., Farouque H.M., Balsam L.B., Cooke D.T., Robbins R.C., Fitzgerald P.J., Yeung A.C., Yock P.G. Comparison of coronary thermodilution and Doppler velocity for assessing coronary flow reserve. *Circulation* 2003; 108:2198-200
21. Xaplanteris P, Fournier S, Keulards DCJ, Adjedj J, Ciccarelli G, Milkas A, Pellicano M, van't Veer M, Barbato E, Pijls NHJ, Bruyne BD. Catheter-based measurements of absolute coronary blood flow and microvascular resistance. *Circ Cardiovasc Interv* 2018; 11:1–8

22. van de Hoef T P, Echavarría-Pinto M Escaned J, Piek JJ. Coronary flow capacity: concept, promises, and challenges *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017 ;33(7):1033-1039
23. Williams RP, de Waard GA, De Silva K, Lumley M, Asrress K, Arri S, Ellis H, Mir A, Clapp B, Chiribiri A, Plein S, Teunissen PF, Hollander MR, Marber M, Redwood S, van Royen N, Perera D. Doppler Versus Thermodilution-Derived Coronary Microvascular Resistance to Predict Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Acute Myocardial Infarction or Stable Angina Pectoris. *Am J Cardiol*. 2018 Jan 1;121(1):1-8
24. Kunadian V., Chieffo A., Camici P G., et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group *European Heart Journal*, (41)2020, Pages 3504–3520
25. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 87:1354-1367
26. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NH, Sys SU, Bol A, Paulus WJ, Heyndrickx GR, Wijns W. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation* 1994; 89:1013-1022
27. Piroth Z, Toth GG, Tonino PAL, Barbato E, Aghlmandi S, et al. Prognostic Value of Fractional Flow Reserve Measured Immediately After Drug-Eluting Stent Implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:
28. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (Sen S., Escaned J., Malik S I. et al. Adenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation study *J Am Coll Cardiol*. 2012 Apr 10;59(15):1392-402
29. Götberg, M., Evald H. Christiansen E.H., Ingibjörg J. Gudmundsdottir I.J. et al., Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI *N Engl J Med* 2017; 376:1813-1823
30. Escaned J., Echavarría-Pinto M., Garcia-Garcia M.H. 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) *J Am Coll Cardiol Intv*. 2015; 8 (6) 824–83

31. Dehmer GJ, Weaver D, Roe T, Milford-Beland S, Fitzgerald S, Hermann A, Messenger J, Moussa I, Garratt K, Rumsfeld J, Brindis RG. A contemporary view of diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in the United States: a report from the CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry, 2010 through June 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60:2017-31.
32. Morris PD, Ryan D, Morton AC, Lycett R, Lawford V P, Hose D, Gunn P J Virtual fractional flow reserve from coronary angiography: modeling the significance of coronary lesions: results from the VIRTU-1 (VIRTUal Fractional Flow Reserve From Coronary Angiography) study. *J Am Coll Cardiol Interv* 2013;6: 149–57.
33. Nascimento BR, de Sousa MR, Koo BK, Samady H, Bezerra G, Ribeiro L, Costa MA. Diagnostic accuracy of intravascular ultrasound-derived minimal lumen area compared with fractional flow reserve--meta-analysis: pooled accuracy of IVUS luminal area versus FFR. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014; 84:377-85.
34. Ha J., Kim J.S., Lim J. et al. Assessing computational fractional flow reserve from optical coherence tomography in patients with intermediate coronary stenosis in the left anterior descending artery. *CIRC-Cardiovasc. Intervent*. 9, e003613.
35. Leipsic J, Yang TH, Thompson A, Koo BK, Mancini B, Taylor C, Budoff J, Park HB, Berman DS, Min JK. CT angiography (CTA) and diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve: results from the Determination of Fractional Flow Reserve by Anatomic CTA (DeFACTO) study. *Am J Roentgenol*. 2014; 202:989-94.
36. Li S, Tang X, Peng L, Luo Y, Dong R, Liu J. The diagnostic performance of CT-derived fractional flow reserve for evaluation of myocardial ischaemia confirmed by invasive fractional flow reserve: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2015; 70:476-86.
37. Young DF, Tsai FY: Flow characteristics in models of arterial stenosis. I. Steady flow. *J Biomech* 1973;6: 395
38. Gould KL, Kelley KO, Bolson EL, Experimental validation of quantitative coronary arteriography for determining pressure-flow characteristics of coronary stenosis *Circulation* 1982, 66:930-937
39. Tu S, Westra J., Yang J., von Birgelen C., Ferrara A., Pellicano M., Nef H., Tebaldi M., Murasato Y., Lansky A, Barbato E, Reiber J. H.C., Holm N. R, Wijns W. Diagnostic Accuracy of A Fast Computational Approach to Derive Fractional Flow Reserve from Diagnostic Coronary Angiography: The International Multicenter FAVOR Pilot Study *J Am Coll Cardiol Interv* 2016;19:2024–35

40. Tar B, Kolozsvári R., Szűk T., Investigation of the Fractional Flow Reserve and the Presence of Collaterals during Administration of Adenosin and Contrast Material *Cardiologia Hungarica* 2014; 44: 66–71
41. Brown B.G, Bolson E., Frimer M., Dodge H.T., Estimation of Dimensions, Hemodynamic Resistance, and Atheroma Mass of Coronary Artery Lesions Using the Arteriogram and Digital Computation *Circulation* 1977;55:329-337
42. Di Mario C, Gil R., de Feyter P. J, Schuurbiens J., Serruys P., Utilization of Translesional Hemodynamics: Comparison of Pressure and Flow Methods in Stenosis Assessment in Patients With Coronary Artery Disease *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis* 1996;38:189-201
43. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge T, Jr, Alexander B, Jr, Marble J, McCabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole WK, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93:879–888.
44. Stoel MG, Zijlstra F, Visser CA. Frame count reserve. *Circulation* 2003; 107:3034-9.
45. Saad M., Toelg R., Khattab A., MD, Kassner G. Abdel-Wahab M., Richardt G., Determination of haemodynamic significance of intermediate coronary lesions using three-dimensional coronary reconstruction *EuroIntervention* 2009;5:573-579
46. Kolozsvari R, Tar B, Lugosi P, Santa J, Beres Z, Ungvári T, Polgar P, Koszegi Z. Plaque volume derived from three-dimensional reconstruction of coronary angiography predicts the fractional flow reserve. *Int J Cardiol.* 2012;4; 160:140-144
47. Tu S., Barbato E, Koszegi Z., Yang J., Sun Z, Holm N. Tar B, Li Y., Rusinaru D., Wijns W., Reiber J, Fractional Flow Reserve Calculation From 3-Dimensional Quantitative Coronary Angiography and TIMI Frame Count *J Am Coll Cardiol Intv* 2014;7:768–77
48. Trobs M, Achenbach S, Rother J, Comparison of Fractional Flow Reserve Based on Computational Fluid Dynamics Modeling Using Coronary Angiographic Vessel Morphology Versus Invasively Measured Fractional Flow Reserve. *Am J Cardiol.* 2016; 117:29-35
49. Reiber JH, Serruys PW, Kooijman CJ, et al. Assessment of short-, medium-, and long-term variations in arterial dimensions from computer-assisted quantitation of coronary cineangiograms. *Circulation* 1985; 71:280-8
50. Wellnhofer E., Wahle A., Mugaragu I. et al. Validation of an accurate method for three-dimensional reconstruction and quantitative assessment of volumes, lengths and diameters of coronary vascular branches and segments from biplane angiographic projections *Int J Card Imaging.* 1999; 15:339-53; discussion 355-6.

51. Nishimura R.A., Edwards W. D., Warnes C. A. et al. Intravascular ultrasound imaging: in vitro validation and pathologic correlation J Am Coll Cardiol. 1990 ;16(1):145-54.
52. Huang D ., Swanson E.A., Lin C.P. et al Optical coherence tomography Science 1991 22;(254):1178-81.
53. Masafumi O., Hideyuki K, Hironori H Advances in IVUS/OCT and Future Clinical Perspective of Novel Hybrid Catheter System in Coronary Imaging Front Cardiovasc Med 2020 31;(7):119.
54. Nørgaard B.L., Leipsic J., Gaur S. et al. on behalf of the NXT Trial Study Group Diagnostic Performance of Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived From Coronary Computed Tomography Angiography in Suspected Coronary Artery Disease The NXT Trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps) JACC 2014. 63;1145-1155
55. Johnston BM, Johnston PR, Corney S, Kilpatrick D Non-Newtonian blood flow in human right coronary arteries: steady state simulations J Biomech. 2004 May;37(5):709-20
56. Acuna A, Berman A.G., Damen F.W. Computational Fluid Dynamics of Vascular Disease in Animal Models J Biomech Eng. 2018 Aug; 140(8): 0808011–08080114.
57. Kopanidis A., Pantos I, Theodorakakos et al. Fractional flow reserve derived from conventional coronary angiograms and computational fluid dynamics International Journal of Cardiology 190 (2015) 187–189
58. Z Koszegi, B Tar, S Ember, P Lugosi, Z Beres, J Santa, M Svab, S Bakk, R Kolozsvari, P Polgar Calculation the Translesional Pressure Gradients on Coronary Stenosis by Combining Three-dimensional Coronary Angiography Parameters with Frame Count Data. *Computing in Cardiology* 2011; 38:729–732.
59. Gibson CM, Dodge JTJ, Goel M, et al. Angioplasty guidewire velocity: a new simple method to calculate absolute coronary blood velocity and flow. AmJ Cardiol 1997; 80:1536-9.
60. Heller L.I., Silver K.H., Villegas B.J., Blood flow velocity in the Right Coronary Artery: Assesment Before and After Angioplasty JACC 1994. 24, (4):1012-7
61. Ofili E.O., Kern M.J., et al. Differential characterization of blood flow, velocity, and vascular resistance between proximal and distal normal epicardial human coronary arteries: Analysis by intracoronary Doppler spectral flow velocity American Heart Journal 1994.130;37-46
62. Segal J., Kern M. J, Scott N.A. Alterations of phasic coronary artery flow velocity in humans during percutaneous coronary angioplasty J Am Coll Cardiol 1992 ;20(2):276-86.

63. Collet C., Onuma Y., Sonck J. et al. Diagnostic performance of angiography-derived fractional flow reserve: a systematic review and Bayesian meta-analysis *European Heart Journal* (2018) 39, 3314–3321
64. Mejía-Rentería H, Lee JM, Lauri F, van der Hoeven NW, de Waard GA, Macaya F, PérezVizcayno MJ, Gonzalo N, Jiménez-Quevedo P, Nombela-Franco L, Salinas P, Núñez-Gil I, Del Trigo M, Goto S, Lee HJ, Lontou C, Fernández-Ortiz A, Macaya C, van Royen N, Koo B-K, Escaned J. Influence of Microcirculatory Dysfunction on Angiography-Based Functional Assessment of Coronary Stenoses. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018; 11:741–53.
65. Vancheri F, Longo G, Vancheri S, Henein M.J Coronary Microvascular Dysfunction. *Clin Med.* 2020 6;9(9):2880
66. Uren N.G., Crake T., Lefroy D.C. et al. Reduced coronary vasodilator function in infarcted and normal myocardium after myocardial infarction *N Engl J Med.* 1994 Jul.28;331(4):222-7.;
67. Konijnenberg L.S.F., Damman P., Duncker D.J. et al. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction *Cardiovasc Res.* 2020 1;116(4):787-805.
68. Westra J., Tu S., Campo G. et al. Diagnostic performance of quantitative flow ratio in prospectively enrolled patients: An individual patient-data meta-analysis *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2019; 94, 693-701

11. TÁRGYSZAVAK

- 3D angiográfia
- áramlási egyenletek
- frakcionális áramlási tartalék
- kép-alapú FFR
- koronária áramlási tartalék
- koszorúér fiziológia
- kvantitatív koronária-angiográfia
- TIMI frame szám
- vazodilatáció

KEYWORDS

- 3D angiography
- coronary flow reserve
- coronary physiology
- flow equations
- fractional flow reserve
- image based FFR
- pressure gradient
- TIMI frame count vasodilatation

12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom témavezetőm, jelenlegi osztályvezetőm Dr. Kőszegi Zsolt támogatásáért, melyet a dolgozat, és annak alapjait jelentő számos magyar, valamint külföldi előadás, publikáció elkészítésében nyújtott.

Köszönöm Prof. Dr. Polgár Péter korábbi osztályvezetőmnek, valamint Prof. Dr. Édes Istvánnak és Prof. Dr. Csanádi Zoltánnak a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Kardiológiai Klinika egykori és jelenlegi igazgatójának, hogy lehetővé tették intézetükben a kutatásokat.

Hálával tartozom minden munkatársamnak az alkotó tevékenység során nyújtott segítségért.

Különösen hálás vagyok családomnak, akik mindvégig támogatták munkámat, s elnézték nekem, hogy a publikációk elkészítésének aktív időszakában nem voltam eléggé figyelmes férj, gondoskodó gyermek és jó apa.

13. FÜGGELÉK



**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/486/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Tar Balázs
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. 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)
2. Tar, B., Jenei, C., Dézsi, C. A., Bakk, S., Béres, Z., Sánta, J., Sváb, M., Szentés, V., Polgár, P., Bujáky, C., Czuriga, D., Kőszegi, Z.: Less invasive fractional flow reserve measurement from 3-dimensional quantitative coronary angiography and classic fluid dynamic equations.
EuroIntervention. 14 (8), 942-950, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00859>
IF: 4.018

További közlemények

3. Tu, S., Barbato, E., Kőszegi, Z., Yang, J., Sun, Z., Holm, N. R., Tar, B., Li, Y., Rusinaru, D., Wijns, W., Reiber, J. H. C.: Fractional flow reserve calculation from 3-dimensional quantitative coronary angiography and TIMI frame count: a fast computer model to quantify the functional significance of moderately obstructed coronary arteries.
JACC-Cardiovasc. Interv. 7 (7), 768-777, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2014.03.004>
IF: 11.195 (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., 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)
7. 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>
8. 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
9. Kracsó, B., Szabó, G. T., Kolozsvári, R., Rácz, I., Jenei, C., Tar, B., Garai, I., Barna, S., Varga, J., Kőszegi, Z.: Relationship between reversibility score on corresponding left ventricular segments and fractional flow reserve in coronary artery disease.
Anadolu Kardiyol. Derg. 15 (6), 469-474, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5152/akd.2014.5500>
IF: 1.141
10. Kolozsvári, R., Tar, B., Lugosi, P., Sánta, J., Béres, Z., Ungvári, T., Polgár, P., Kőszegi, Z.: Plaque volume derived from three-dimensional reconstruction of coronary angiography predicts the fractional flow reserve.
Int. J. Cardiol. 160 (2), 140-144, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.04.010>
IF: 5.509
11. Lugosi, P., Sánta, J., Sánta, P., Béres, Z., Tar, B., Polgár, P., Kőszegi, Z.: Nonhyperemic Intracoronary Pressure Waveform Analysis Predicts the Fractional Flow Reserve.
Comput. Cardiol. 37, 1079-1082, 2010.





12. Ungvári, T., Sánta, J., Béres, Z., Tar, B., Sánta, P., Lugosi, P., Kőszegi, Z.: Evaluation of the Spatial Changes of the Coronary Morphology Due to Stent Implantation with Three-Dimensional Angiography.
Comput. Cardiol. 36, 649-651, 2009.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 35,904

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
6,755

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

Debrecen, 2021.11.08.

