

Doktori (PhD) értekezés tézisei

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

Dr. Üveges Áron

Témavezető: Dr. Kőszegi Zsolt



**DEBRECENI EGYETEM
Laki Kálmán Doktori Iskola**

Debrecen, 2021.

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

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Üveges Áron okleveles orvosdoktor

Készült a Debreceni Egyetem Laki Kálmán doktori iskolája
(kardiovaszkuláris megbetegedések programja) keretében

Témavezető: Dr. Kőszegi Zsolt, PhD

Az értekezés bírálói:

Dr. Kerekes György, PhD
Dr. Piróth Zsolt, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Tóth Attila, az MTA doktora

tagok: Dr. Kerekes György, PhD
Dr. Piróth Zsolt, PhD
Prof. Dr. Polgár Péter, PhD
Dr. Nagy Gergely, PhD

Az értekezés védésének időpontja (online formában): 2021. december 20. 10:00.

A nyilvánosságot online módon biztosítjuk. Amennyiben a vitán részt kíván venni, azt az uveges.aron@med.unideb.hu email címen jelezze a vitát megelőző nap 12:00-ig. A határidő lejártát követően technikai okok miatt már nincs lehetőség a védéshez kapcsolódni.

1. Bevezetés

1.1. In-stent restenosis

Az elmúlt három évtized alatt a stent beültetés vált a tünetes koszorúérbetegség legelterjedtebb megoldásává. Az új, gyógyszerbevonattal ellátott eszközök ellenére az in-stent restenosis (ISR) továbbra is vezető oka maradt a késői stentelégtelenségnek. Az ISR bekövetkezésének gyakorisága szorosan összefügg a beteg klinikai karakterisztikájával, de elérheti az 5%-ot is.

A rizikófaktorok szisztémás (pl. diabetes mellitus), beavatkozáshoz köthető (pl. nem megfelelő stent-expanzió), valamint lokális tényezőkre oszthatók. Az interveniált érben előforduló helyi faktorok közül az ISR tekintetében független prediktornak bizonyult a stent anyaghasználata, struktúrája, hossza és átmérője. Az adott koszorúérszegmentum kanyarulatossága szintén fontos tényezőnek mutatkozott.

A jelentős görbületekben elhelyezkedő léziók hajlamosítottak a szívet érintő jelentős nem várt esemény (major adverse cardiac event: MACE) bekövetkezésére a stent-beültetést követően. A jelenség mögött a fal csúsztató feszültség (wall shear stress: WSS) változását feltételezték, mely hozzájárulhat az intima hiperpláziához. Azonban a kérdés megválaszolása – miszerint vajon az intima hiperplázia a gyógyulási folyamat része, vagy előrejelzője egy késői restenosisnak – még várat magára.

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

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

Az aktuális irányelvek alapján a koszorúérszűkület súlyosságának megítélése céljából intrakoronáriás fiziológiai mérések elvégzése szükséges krónikus koronária szindrómában. Jelenleg az FFR tekinthető arany-standardnak a miokardiális ischemia és a revaszkularizációtól várható potenciális előny mértékének megítélésére.

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

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

A nem-hiperémiás nyomásarányok (NHPR) nyugalmi állapotban, vazodilatáció nélkül kerülnek meghatározásra. Az átlagos nyugalmi disztális/aorta nyomásarány (Pd/Pa) és a diastole során legkisebb miokardiális rezisztencia fennállásakor mért nyugalmi disztális/aorta nyomásarány (iFR: instantaneous wafe-free ratio) a legfontosabb nem-hiperémiás paraméterek, melyek népszerűsége az adenoztin nélkül is elvégezhető mérésnek köszönhető. Korábbi klinikai vizsgálatok ((DEFINE-FLAIR, IFR SWEDEHEART) bizonyították, hogy az iFR az FFR-hez hasonlóan alkalmazható a revaszkularizáció szükségességének megítélésére. A nyugalmi Pd/Pa és az iFR értékek között pedig szoros korreláció mutatkozott. A nyugalmi Pd/Pa határértéke 0,92-nél került meghatározásra.

1.3. Komputertomográfia (CT) vs. invazív angiográfia

Az elmúlt években több közlemény is foglalkozott az intrakoronáriás hidrosztatikai nyomás hatásának jelentőségével. Ezekben a vizsgálatokban CT angiográfias felvételek alapján történt az orificium és a különböző koszorúérszegmentumok közötti magasságkülönbség meghatározása. Egy nemrégiben megjelent, invazív angiográfia alapú vizsgálat szintén rámutatott a nyomásmérés során legmagasabb, valamint legalacsonyabb szenzorpozíció között

meglévő magasságkülönbség jelentőségére, mely potenciálisan befolyásolja az FFR, iFR, valamint a nyugalmi Pd/Pa értéket. Ez a vizsgálat megkérdőjelezte az összes koszorúérre egységesen alkalmazott határérték koncepcióját.

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

2. Módszerek

2.1. A vizsgálat formája és a vizsgált betegek köre

A tanulmány első felében a retrospektív, többcentrumos vizsgálatba olyan betegeket vontunk be, akiknél a stentbeültetéshez képest 3-30 hónap különbséggel újabb katéterezés vált szükségessé. A szívkatéteres vizsgálatok a Debreceni Egyetem, Kardiológiai és Szívsebészeti Intézet, Kardiológiai Tanszékének, valamint Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház, Jósa András Megyei Kórház, Kardiológiai osztályának haemodinamikai laboratóriumában történtek 2015. január 1. és 2015. december 31. között. A retrospektív elemzéshez használt adatokat a kórházak információs rendszeréből és a helyi PACS adatbázisból nyertük.

A főbb beválasztási kritériumok a 18 mm feletti stenthossz, valamint legalább kettő, a vizsgált érszakaszt ábrázoló, egymástól legalább 25 fok eltéréssel rögzített angiográfias felvétel. A vizsgálatban résztvevők között szerepeltek gyógyszeres bevonattal ellátott (drug-eluting stent: DES), és anélküli (bare metal stent: BMS) fémhálóval rendelkező betegek is. A mechanikai jellemzők szempontjából homogenitásra törekedve kizárólagosan kobalt-króm platformra épült stentek vizsgálatára szorítkoztunk. Kizárásra kerültek azok az esetek, ahol a stentbeültetés koronária bypass graftot érintett, továbbá ahol az angiográfias felvétel minősége a 3D rekonstrukció szempontjából elégtelennek mutatkozott. Összesen 64 beteg (átlagéletkor: 65 ± 9 év) került anonimizáltan beválasztásra.

A tanulmány második felében az egyközpontú, retrospektív vizsgálat a koronária orificium és a nyomá szenzor közötti magasságkülönbség, és ez által a hidrosztatikai nyomás jelentőségének igazolására irányult. A Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház, Jósa András Megyei Kórház, Kardiológiai osztályának haemodinamikai laboratóriumában 2016. december és 2019. május között közepes súlyosságú koszorúér-szűkület (50-90%-os átmérő csökkenés (DS: diameter stenosis)) értékelése céljából intrakoronáriás nyomásmérésen átesett betegek felvételeit elemeztünk 2 és 3 dimenziós módszerekkel.

37 beteg 41 koronária-szűkületének elemzését végeztük el 3D rekonstrukcióval a katétervég és a nyomásmérő szenzor közötti magasságkülönbség meghatározása céljából. Ennek értékét arra használtuk, hogy meghatározzuk a hidrosztatikai nyomás hatását a mért nyugalmi Pd/Pa, illetve FFR nyomá sarányokra. 3D módszerrel a hidrosztatikai nyomás számítása laterális projekció hiányában is elvégezhető. Következő lépésként megvizsgáltuk az összefüggést a 3D modellből és a laterális projekcióból készült 2D angiográfiás felvételből történő magasságszámítás közötti korrelációt. A továbbiakban meghatároztuk a katétervég és a Syntax nomenclatura által meghatározott lehetőleg mind a tíz koszorúér-szegmentum közötti magasságkülönbséget a 37 beteg laterális nézetből készült 2D angiográfiás felvételeinek segítségével. Tekintettel arra, hogy a katétervég és a kérdéses szegmentum disztális pontja közötti magasságkülönbség meghatározáshoz bizonyos laterális felvételek nem voltak alkalmasak, összesen 305 mérést tudtunk elvégezni 2D módszerrel.

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

2.2. Intrakoronáriás nyomásmérés

A szívkatéteres vizsgálatok a radiális artéria punkciójával történtek. Az intrakoronáriás nyomásmérések első lépéseként nem frakcionált heparin (5000 NE) adását követően a nyomásmérő drót (PressureWire™ X Guidewire, Abbott) pozícionálva lett a 6F átmérőjű vezető-katéter végéhez, majd nitrát adását követően megtörtént a nyomások equalizációja. Ezt követően a nyomásmérő drót levezetésre került a stenosistól disztálisan számított 2-3 cm távolságra. Az FFR méréseket intrakoronáriásan bólus 200 µg adozin adásával indukált hiperémia alatt végeztük. A nyomásgörbék – a nyugalmi nyomá sarány (Pd/Pa) meghatározása céljából – a vazodilatációs hatás teljes megszűnéséig regisztrálásra kerültek. A beavatkozás

végén a nyomásszenzor visszahúzásra került a katéter végéhez, kizárva így az esetleges nyomás drift lehetőségét.

2.3. 3D rekonstrukció

A két angiográfiás felvételtől (legkevesebb 25° különbséggel) végzett 3D koszorúér rekonstrukcióhoz egy speciális szoftver csomagot (QAngio® XA 3D Research Edition 1.0 program, Medis Specials bv, Leiden, The Netherlands) használtunk. Az első lépés a program kalibrációja volt (mm/pixel), kalibrációt követően a megfelelő szív ciklust ábrázoló frame kiválasztása következett. A vizsgálandó koszorúérszegmentum proximális és disztális végpontjának kijelölését követően, a program által megkapjuk az ér lefutásának középvonalát, majd az érfal kontúrját.

Végül a program elkészíti a forgatható 3D koszorúér-modellt, valamint megkapjuk az intervencióra került szegmentum, valamint annak széli részeit jellemző adatokat. Egy teljes 3D analízis elvégzéséhez szükséges idő átlagosan 3-4 percnél adódott.

2.4. 3D rekonstrukció alapú görbületanalízis

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

2.5. 3D rekonstrukció alapú magasságkülönbség meghatározás

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

2.6. 2D alapú magasságkülönbség meghatározás

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

2.7. Syntax nomenklatúra alapján meghatározott koronária szegmentáció

Tanulmányunkban a Syntax pontrendszerhez meghatározott koronária szegmentáció módosított verzióját használtuk. A koszorúérrendszernek ez a reprodukálható, sematikus leképezése alkalmazható az egyéni keringéstípusokra is, megteremtve annak a lehetőségét, hogy meghatározzuk az egyes koszorúér-szegmentumokhoz tartozó átlagos magasságkülönbséget. Elemzésünk jelen vizsgálatban tíz epikardiális érszegmentumra terjedt ki. A bal elülső leszálló artéria (LAD: left anterior descending artery) proximális, középső (mid) és disztális szegmentumokra került felosztásra. A proximális körbefutó artéria (CX: circumferential artery) végpontjaként a fő marginális artéria (OM: obtuse marginal artery) eredését jelöltük ki, míg a disztális CX az ér végéig tartott. A fő jobb koszorúér (RCA: right coronary artery) szintén felosztásra került proximális, középső és disztális szakaszokra. A posterolaterális (PL) és a posterior descendens (PD) ágat külön szegmentumként vizsgáltuk, ezek végpontjait azon a szinten definiáltuk, ahol az átmérőjük 2 milliméter alá csökken. Mivel a koszorúér nyomásméréseket általában nem végezzük a bal közös főtorzs szintjében (LM: left main; a LM szűkületeinek elemzése rendszerint a szenzor proximális LAD vagy CX szintjébe

való pozicionálásával történik), illetve 2 milliméternél kisebb átmérőjű ágakban, így ezeket a szegmentumokat nem vizsgáltuk. A nyomásmérő szenzor helyzetét minden esetben a koszorúér-szegmentumok disztális végpontjában határoztuk meg.

2.8. Statisztikai analízis

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

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

A tanulmány második felében klinikai karakterisztikát betegenként, lézió karakterisztikát és nyomásadatokat lézióként elemeztünk. A 2 és 3D mérések közötti összefüggés megítélésére korrelációs elemzést végeztünk. A szignifikancia szintjét minden esetben $p < 0,05$ értéknél határoztuk meg.

3. Eredmények

3.1. Beteg- és léziókarakterisztika a görbületváltozás vizsgálatában

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

3.2. A 3D technikával végzett koszorúérgörbület-elemzés eredményei

Az ív-húr arány és a hajlásszög meghatározás systoleban és diastoleban egyaránt megtörtént. A hajlásszögek tekintetében az ISR és kontroll csoport között nem volt szignifikáns különbség. A stentelés előtti ACR érték (1.06 [IQR 1.03, 1.12] vs. 1.05 [IQR 1.03, 1.07], $p=0.04$), valamint az ACR stentelés hatására bekövetkező változása (-0.02 [IQR $-0.04,-0.01$] vs. -0.01 [IQR $-0.03, 0$], $p=0.03$) azonban szignifikánsan magasabbnak bizonyult az ISR csoportban.

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

Mindkét stent típus esetében hasonló változások voltak megfigyelhetők. A magasabb kezdeti ACR összefüggést mutatott a görbület nagyobb arányú egyenesedésével (DES: $r=-0.83$, $p<0.001$; BMS: $r=-0.86$, $p<0.001$). A proximális és disztális széli hajlásszögek esetében szignifikánsan negatív korreláció volt megfigyelhető ($r= -0.7727$, $p<0.001$; $r= -0.7190$, $p<0.001$).

3.4. Hajlásszögek változása a stentelt szakasz széli részeinél

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

3.5. Logisztikus regressziós analízis az in-stent restenosis függvényében

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

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

3.6. Beteg- és lézió karakterisztika a hidrosztatikai nyomás vizsgálatában

A tanulmány második részében a vizsgálati időszak alatt 147 FFR mérés történt nyugalmi Pd/Pa méréssel szimultán azoknál a betegeknél, ahol a szűkület 50 és 90% közötti átmérőcsökkenést okozott. 57 lézió esetében volt az FFR érték 0,7 és 0,9 közötti, kilencven esetben ezen a tartományon kívül esett a mért nyomásarány. Tizenhat eset kizárásra került inkomplett hiperémia (az orificium szuboptimális kanülálása, vagy szignifikáns pauzát okozó adenozinhatás miatt), laterális DICOM felvétel hiánya, rossz, vagy a 3D rekonstrukcióhoz nem megfelelő képminőség miatt. Mindösszesen 37 beteg 41 léziója került beválasztásra a vizsgálatba. A léziók eloszlása a következők szerint alakult: 3 proximális, 18 középső és 6 disztális LAD, 1 proximális és 5 disztális CX, 2 középső és 6 disztális RCA. Általános rizikótényezőként vizsgáltuk a magasvérnyomást, diszlipidémiát, cukorbetegséget, a betegek életkorát, magasságát, testsúlyát, valamint az utóbbi kettőből számított testfelszín területet (BSA: body surface area), továbbá az echokardiográfiás paraméterek közül az ejekciós frakciót

(EF: ejection fraction) és a bal kamrai vég-diaistolés átmérőt (LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter). Az invazív fiziológiai mérések eredményei, a vizsgált ér jellemzői (a lézió legkisebb átmérője (MLD: minimum lumen diameter), átmérőcsökkenés százalékos értéke az MLD szintjében (DS: diameter stenosis)), valamint a teljes beteganyag mért nyugalmi Pd/Pa és FFR értékei egyaránt az alábbi táblázatban kerültek feltüntetésre.

Beteg- és léziókarakterisztika a hidrosztatikai nyomás vizsgálatában

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

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

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

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

3.7. A koronáriarendszer elemzése 3D rekonstrukció alapján

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

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

A magasságkülönbség mértékének meghatározásához a 3D modellt laterális projekcióba forgatva használtuk. A laterális irányú (LAO 90°, CAUD 0°) felvételtől automatikus kalibrációt követő egyszerű távolságmérés a helyi szívkatéteres laboratórium 2D kvantitatív koronária elemzésre (QCA: quantitative coronary analysis) alkalmas szoftverével (Syngo Angio; Siemens) történt. A két módszer között szoros korrelációt találtunk ($r=0,9805$, $p<0,0001$).

3.9. A katétervég és a Syntax szegmentáció alapján meghatározott koszorúér-szegmentumok közötti magasságkülönbség elemzése

A koszorúérrendszer egyéni dominanciáját a bal és jobb koszorúér 2D angiográfiás felvételeiből határoztuk meg. Ez a megközelítés a vizsgált 10 koszorúér-szegmentum pontos, a Syntax pontrendszerrel részletesebb meghatározását hivatott szolgálni. Háromszázöt mérés történt 2D laterális projekciók használatával. A szegmentumok legdisztálisabb pontja került összevetésre a katéter végének helyzetével. Az LAD esetében minden szegmentum az orificiumnál magasabban helyezkedett el (proximális LAD: $-13,69\pm 5,4$ mm; középső LAD: –

46,13±6,1 mm; disztális LAD: - 56,80±7,7 mm), az ér legmagasabb pontja pedig a csúcsnál volt mérhető. A CX szegmentumai az orificiumhoz képest alacsonyabban helyezkedtek el (proximális CX: 14,98±8,3 mm; disztális CX: 28,04±6,3 mm), míg az RCA esetében mért magasságkülönbségek kevésbé voltak kifejezettek (proximális RCA: - 6,39 ±2,9 mm; középső RCA: - 6,86±7,0 mm; disztális RCA: 17,95±6,6 mm). Az összes vizsgált PL és PD ág az RCA-ból eredt, ezek magasságkülönbsége előbbinél 29,65±6,1 mm, utóbbinál 17,53±6,6 mm-nek mutatkozott.

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

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

3.11. A testfelépítés magasságkülönbségre gyakorolt hatása

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

4. Megbeszélés

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

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

Egy nemrégiben megjelent vizsgálat azzal hangsúlyozta a 3D QCA előnyeit, hogy bemutatta a stent beültetés hatására a natív koszorúér kanyarulatos lefutásán bekövetkező változásokat, valamint a hajlásszög csökkenését, mely hozzájárul a stentelégtelenséghez kialakulásához. A szerzők a koszorúér görbületeit annak maximális és átlagos hajlásszögeinek különböző időpontokban történő mérésével fejezték ki. Vizsgálatukkal rámutattak arra, hogy az stentelést követő átlagos hajlásszög, és ennek stentelés hatására bekövetkező változása előrejelzői lehetnek a restenosis kialakulásának. Ebben a tanulmányban a maximális és az átlagos hajlásszögeket használták a target szegmentum görbületeinek leírása céljából. Véleményünk szerint nehézkes standardizálni mind a maximális, mind pedig az átlagos hajlásszög meghatározását egy igen kanyargós szegmentum esetében. Ebből az okból adódóan

az ACR paraméter használata mellett döntöttünk, mely értéke valósabb képet ad a kanyargós koszorúér szegmentum karakterisztikájáról, különösen többszörös görbületek fennállása esetén. Jelenleg tisztázatlan a stentbeültetést követő geometriai változások által indukált restenosis kifejlődése, úgy ahogy a restenosis pontos patomechanizmusa is. Tekintettel arra, hogy csúsztató feszültség hatására az entotélium képes érlemezésedést gátló ágensek termelésére (pl. nitrogén-monoxid és endothelin), általánosan elfogadott, hogy az patológiásan alacsony csúsztató feszültség jelenléte a natív koronária artériákban hozzájárul a szűkület kialakulásához. Ugyanúgy számos áramlásdinamikai számításokon alapuló modell alátámasztotta, hogy az ér görbületében bekövetkező változás jelentős hatással van a helyi haemodinamikára, az endoteliális csúsztató feszültség megváltoztatása által. A csúsztató feszültség szerepe azonban a szűkület kialakulásában stentbeültetést követő időszakra vonatkoztatva még nem kellően alátámasztott. A rendelkezésre álló adatok alapján egy közelmúltban megírt tanulmány felvetette a kérdést, miszerint az intima hiperplázia vajon része a stentbeültetést követő gyógyulási folyamatnak, vagy előre jelzője egy később kifejlődő klinikai restenosisnak. Érdeemes elemezni nem csupán az áramlási paramétereket, de a beültetett stent hatására érfalában generálódó radiális irányú feszítőerőt is. Az érfalra ható erők között nagyságrendbeli különbségek vannak. Míg egy átlagos fali csúsztató feszültség egy koszorúérben hozzávetőlegesen mindössze 1 Pa, addig a stentbeültetéskor keletkező feszítőerő ennél 3×10^5 -szer magasabb kerületi feszültséget generál.

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

Vizsgálatunkban a restenosis önálló prediktorának az ACR stentelés előtti értéke bizonyult. Amennyiben a pre-stent ACR 1,055 fölötti volt, az ISR előfordulásának gyakorisága növekedett. Bár e paraméter viszonylagosan alacsony szenzitivitása és specificitása tükrözi a

restenosis multifaktoriális voltát, eredményeink új irányt adhatnak egy kanyargós koszorúér szegmentumot érintő intervenció során a stent pozíciójának megválasztásához.

Magas ACR esetében a restenosis kialakulását a megnövekedett falifeszültség magyarázhatja. Hook törvénye alapján a stent egyenesítő hatására keletkező feszítőerő arányos a kezdeti ACR értékével. Feltételezésünk szerint a stent egyenesítő hatásának nagysága fő forrása lehet a stentelést követő falifeszültség növekedésének, mely fontos szerepet játszik a kóros intima proliferációban. Ebből kifolyólag az ACR alapján történő megfelelő stenthosszválasztása klinikai jelentőséggel bírhat.

Láthatjuk tehát, hogy a revaszkularizáció kivitelezése csak igen alapos átgondolást követően, körültekintő módon végezhető.

Pascal törvénye alapján a koszorúerekben mérhető hidrosztatikai nyomás milliméterenként 0,077 Hgmm-nek adódik a vér átlagos fajsúlyával számolva (1050 kg/m³). A CT koronária angiográfiát használó korábbi vizsgálatok leírták az anterior és posterior koronáriaterületek közötti nyomáskülönbségeket fekvő helyzetben. Ezen túlmenően egyes erek legmagasabb és legalacsonyabb pontjainál mérhető magasságok igen jelentősnek bizonyultak. Egy korábbi vizsgálatban az intrakoronáriás nyomásmérés (nyugalmi Pd/Pa és FFR) álló és fekvő helyzetben is elvégzésre került, a CT felvételek alapján pedig a magasságkülönbségek is meghatározásra kerültek. Ezek a vizsgálatok egyértelműen alacsonyabb nyugalmi Pd/Pa és FFR értékeket találtak az LAD esetében a CX, vagy RCA-ban történt mérésekhez képest.

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

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

0,044, míg a proximális CX esetében 0,012, a disztálisban 0,022-nek adódtak. Az RCA esetében a nyomásarányok és ezek korrigált értékei közötti átlagos különbségek a proximális és középső szakaszon -0,005-nek, a disztális szakaszon 0,004-nek adódtak. A nyomásarányokban a hidrosztatikai nyomással történt korrekció hatására bekövetkező változások a PL ágánál 0,023-nak, a PD ágánál 0,014-nek adódtak.

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

Az FFR mérés alapján közepesen súlyosnak ítélt koszorúérszűkület értékelésével kapcsolatban a hidrosztatikai nyomás hatását figyelembe véve hasonló arányú változásokat tapasztaltunk, mint a korábbi közlemények. A vizsgált beteganyagunkban egy 100 Hgmm-es aorta nyomás mellett történő nyomásarány-korrekciók eredményeképp a döntéshozatali határértékek az FFR esetében 5 (12%), a nyugalmi Pd/Pa esetében 11(27%) esetben kerültek átlépésre. Ez az arány - összhangban a korábbi adatokkal (12,9%) - jól mutatja a hidrosztatikai nyomás potenciális klinikai jelentőségét az aktuális irányelvek alapján ajánlott fiziológiai mérések esetében.

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

5. Összefoglalás

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

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

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

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

A doktori értekezésben szereplő új tudományos eredmények:

Eredményeink alábbi új megállapításokat támasztják alá:

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

6. Köszönetnyilvánítás

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

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

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

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

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

7. 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/466/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Üveges Áron
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

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

További közlemények

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





5. Szabó, G. T., **Üveges, Á.**, Tar, B., Ágoston, A., Dorj, A., Jenei, C., Kolozsvári, R., Csippa, B., Czuriga, D., Kószegi, Z.: The Holistic Coronary Physiology Display: calculation of the Flow Separation Index in Vessel-Specific Individual Flow Range during Fractional Flow Reserve Measurement Using 3D Coronary Reconstruction.
J Clin Med. 10 (9), 1-14, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10091910>
IF: 4.241 (2020)
6. **Üveges, Á.**, Tar, B., Jenei, C., Szabó, G. T., Kószegi, Z.: A hyperaemiás és a nonhyperaemiás intrakoronáriás nyomásarányok együttes értékelésének diagnosztikus jelentősége.
Cardiol. Hung. 49 (6), 418-423, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2019.49.6.418>

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 14,041

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

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

Debrecen, 2021.10.14.

