

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Rácz Ágnes Orsolya

**Multimodalitás létjogosultsága a kardiológiában:
a non-invazív kivizsgálástól az invazív terápiás
lehetőségekig**

**DEBRECENI EGYETEM
LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA
Debrecen, 2024**

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Multimodalitás létjogosultsága a kardiológiában:
a non-invazív kivizsgálástól az invazív terápiás
lehetőségekig**

Dr. Rácz Ágnes Orsolya

Témavezető: Dr. Kolozsvári Rudolf Viktor



**DEBRECENI EGYETEM
LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA
Debrecen, 2024**

TARTALOM

1	RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK	6
2	BEVEZETÉS ÉS IRODALMI ÁTTEKINTÉS	9
2.1	Iszkémiás szívbetegség.....	9
2.1.1	Iszkémiás szívbetegség diagnosztikai lehetőségei	11
2.2	Aorta sztenózis	18
3	CÉLKITŰZÉSEK	21
4	BETEGBEVÁLASZTÁS ÉS MÓDSZEREK	22
4.1	Akut koronária szindrómában a kulprit ér áramlásának és az érintett szegment 3D paramétereinek vizsgálata	22
4.2	Aorta sztenózis súlyosságának meghatározása CCTA vizsgálat segítségével	23
4.3	Statisztikai módszerek	27
5	EREDMÉNYEK	28
5.1	Akut koronária szindrómában a kulprit ér áramlásának és az érintett szegment 3D paramétereinek vizsgálata	28
5.2	Aorta sztenózis súlyosságának megítélése CCTA vizsgálat segítségével.....	35
6	MEGBESZÉLÉS	45
6.1	Akut koronária szindrómában a kulprit ér áramlásának és az érintett szegment 3D paramétereinek vizsgálata	45
6.2	Aorta sztenózis súlyosságának megítélése CCTA vizsgálat segítségével.....	48
6.3	A vizsgálatok korlátozó tényezői	53
6.4	Etikai megfontolások.....	54
6.5	Új tudományos eredmények	54
7	ÖSSZEGZÉS	56
8	SUMMARY	57
9	IRODALOMJEGYZÉK	58
10	PhD ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK.....	65
11	TÁRGYSZAVAK.....	67
12	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	68
13	FÜGGELÉK.....	69

1 RÖVIDÍTÉSJEYZÉK

2D – 2 dimenziós

3D – 3 dimenziós

4STJ – 4 cm-re a szinotubuláris junkciótól

AAV – 4–5 mm-rel az aorta billentyű felett

ACS (*acute coronary syndrome*) – akut koronária szindróma

AL – anulusz síkjában bal koronáriás tasaknál

AN – anulusz síkjában non-koronáriás tasaknál

AoVVTI (*aortic valve velocity time integral*) – aorta billentyű sebességének időintegrálja

AR – anulusz síkjában jobb koronáriás tasaknál

AS (*aortic stenosis*) – aorta sztenózis

AVA (*aortic valve area*) – aorta billentyű területe

CCT (*coronary computed tomography*) – koronária komputer tomográfia

CCTA (*cardiac computed tomography angiography*) – szív komputer tomográfias angiográfia

CMRI (*Cardiac Magnetic Resonance Imaging*) – szív mágneses rezonancia vizsgálat

CT (*computed tomography*) – komputer tomográfia

CV (*cardiovascular*) – kardiovaszkuláris

DSE (*dobutamin stress echocardiography*) – dobutamin stressz szívvultrahang

EKG – elektrokardiogram

FFR (*fractional flow reserve*) – frakcionált áramlási tartalék

Gr – nyomásgrádiens

GP – glikoprotein

HU – Hounsfield unit

ICC (*intraclass correlation coefficient*) – intraklassz korrelációs együttható

IDR (iodine delivery rate) – jód adagolási sebessége

ISZB – iszkémiás szívbetegség

IVUS – intravaszkuláris ultrahang

kV – kilo Voltage

LC – bal koronáriás tasak

LVEF (*left ventricular ejection fraction*) – bal kamrai ejekciós frakció

LVOT (*left ventricular outflow tract*) – bal kamrai kiáramlási pálya

LVOT VTI (*left ventricular outflow tract velocity time integral*) – bal kamrai kiáramlási traktus sebességének időintegrálja

MG (*mean gradient*) – átlaggrádiens

MLA (*minimal lumen area*) – minimális lumen terület

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

Nátrium-heparin – Na-heparin

NC – non-koronáriás tasak

NSTEMI – ST elevációval nem járó miokardiális infarktus

OAV (*open aortic valve*) – aorta billentyű nyitás

OCT – optikai koherencia tomográf

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

PG (*peak gradient*) – csúcsgrádiens

RC – jobb koronáriás tasak

RVOT (*right ventricular outflow tract*) – jobb kamrai kifolyó traktus

SAS (*serious aortic stenosis*) – súlyos aorta sztenózis

SAVR (*surgical aortic valve replacement*) – sebészi aorta billentyű csere

SPECT (*single photon emission computed tomography*) – terheléses szívizom perfúziós szcintigráfia

STEMI – ST elevációval járó miokardiális infarktus

STJ – szinotubuláris junkció

TAVR (*transcatheter aortic valve replacement*) – transzkatéteres aorta billentyű beültetés

TFC – TIMI frame count

TIMI – thrombolysis in myocardial infarction

VCCL – szinusz Valsalva középsík bal koronáriás tasak centralisan

VCN – szinusz Valsalva középsík non-koronáriás tasak centralisan

VCR – szinusz Valsalva középsík jobb koronáriás tasak centralisan

VLL – szinusz Valsalva középsík bal koronáriás tasak laterális (legszélső) pontja

VLN – szinusz Valsalva középsík non-koronáriás tasak laterális (legszélső) pontja

VLR – szinusz Valsalva középsík jobb koronáriás tasak laterális (legszélső) pontja

Vmax – aorta billentyű nyitása feletti maximális áramlási sebesség

2 BEVEZETÉS ÉS IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1 Iszkémiás szívbetegség

Az iszkémiás szívbetegség (ISZB), ezen belül az akut koronária-szindróma (ACS), amely magába foglalja az instabil angina pectoriszt, az ST-szegment elevációval nem járó miokardiális szívinfarktust (NSTEMI) és az ST-szegment elevációval járó miokardiális szívinfarktust (STEMI), még mindig az egyik vezető halálok Európában és Észak-Amerikában [1]. 2017-es adatok alapján az ISZB világviszonylatban 126 millió embert érintett, ami a világ népességének 1,72%-át teszi ki. Európában az ISZB prevalenciája 3547 százezer főre vetítve [2]. Míg Európában csökkenő, Magyarországon emelkedő tendenciát mutat az ISZB incidenciája. A STEMI előfordulása stagnál, míg az NSTEMI gyakorisága folyamatos emelkedést mutat [3].

Stabil angina pectorisz szindróma esetén, melyet legtöbbször koronária szűkület okoz, a szív oxigén igénye és ellátása közti egyensúly fokozatosan, de még reverzibilisen sérül. Ezekben az esetekben a mellkasi panaszok első lépésben terheléskor jelentkeznek, mivel a sztenotikus koronária nem képes kielégíteni a miokardium magasabb oxigén igényét. ACS esetén azonban a miokardium oxigénellátásában hirtelen és irreverzibilis zavar lép fel [3]. Az ISZB legjelentősebb rizikófaktorai közül, nem befolyásolhatóak a nem, a kor, a genetika, míg befolyásolható vagy kezelhető tényezők az elhízás, a dohányzás, az egészségtelen táplálkozás, a mozgásszegény életmód, a hipertónia, a cukorbetegség, a hiperlipidémia és a veseelégtelenség [4].

Az iszkémiás szívbetegséghez, majd esetleges ACS-hez vezető elsődleges ok az ateroszklerózis, amely egy már gyermekkorban kezdődő, élethosszig tartó lassú szubintimális gyulladós folyamat. Kialakulásában jelentős szerepet töltenek be a veleszületett immunitás tagjaként a monoklonális sejtek, melyek sejtfelszíni molekulái a további gyulladós sejtek

érfalba történő bejutását segítik, valamint a sejtek maguk is további enzimeket termelnek, amelyek a plakkok instabilitásához vezethetnek (citokinek, metalloproteáz). Az ateroszklerotikus folyamat kialakulásában jelentős szerepet töltenek be továbbá a T-helper sejtek, valamint számos vazoaktív anyag is, mint a hisztamin és a leukotriének. Bár a folyamatnak az egész érrendszerre generalizált hatása van, a koronáriák esetében mégis legtöbbször fokális eltéréseket találunk [5]. A koszorúerek legsérülékenyebb részei általában a proximális szegmensek, valamint a bifurkációs pontok [6]. A fokális megjelenésben szerepet játszik az endoteliális nyíróerő, amely hemodinamikai faktorként a fibro-ateromatózist befolyásolja, továbbá hatással van az endotél differenciálódására is. A plakkok terjedésének és növekedésének több útvonala ismert. Pozitív remodelációról beszélünk abban az esetben, ha a plakkok kifelé kezdenek el növekedni, amely az érintett érszakasz kompenzatórikus kitágulását eredményezi. Ennek a megjelenési formának, amíg el nem éri a legalább 40%-ot, nincs lumen szűkítő hatása [7]. A későbbiekben azonban a plakkok a lumen felé is elkezdenek terjedni, amely idővel hemodinamikai akadályt okozhat. A szövettani vizsgálatok alapján, a pozitív remodeláció a makrofágok, és ezzel egyidőben a nekrotikus magok számának növekedésével járnak együtt [8]. Negatív remodeláció esetén az ér teljes átmérője csökken, ezzel koronária sztenózist okozva, elsősorban cukorbetegség esetén. Több vizsgálat alátámasztotta, hogy azonos geometriai tulajdonságokkal rendelkező plakkok esetén, a pozitívan remodelált plakkok tetején elhelyezkedő fibrotikus sapkában magasabb nyírófeszültség volt jelen, amely plakk ruptúrára hajlamosít [9]. Patológiai vizsgálatok során arra is fény derült, hogy a lipidekben gazdag, általában nekrotikus maggal és vékony fibrotikus sapkával rendelkező ateróma szintén hajlamosabb a plakk ruptúrára, amely következményes miokardiális infarktushoz vezet [10].

STEMI-ben a trombusképződés oka általában a plakk megrepedése, erózió vagy meszes nodulusok jelenléte, míg NSTEMI-ben a részleges vagy teljes érelzáródás vezető oka a plakk eróziója [11]. A plakk ruptúra elsődleges oka a plakk fibrotikus sapkájának elvékonyodása a

kollagén anyagcsere zavara miatt. Ezt követően a lipidben gazdag magba vér kerül, amely vérrög képződéshez vezet. Plakk erózió során az első lépés az oxidatív stressz hatására kialakuló endotél sejtek apoptózisa, amelyet követően a fibrotikus sapka elvékonyodik, majd helyenként teljesen eltűnik [12]. A plakkok morfológiai vizsgálatában nagy segítséget nyújt a koronária komputer tomográfias (CCT) vizsgálat, amely segítségével kimutatható a jellegzetes szalvétagyűrű jel (napkin-ring) és a foltos meszesedés is, amelyek erős prognosztikai jelentőséggel bírnak ACS esetében [13].

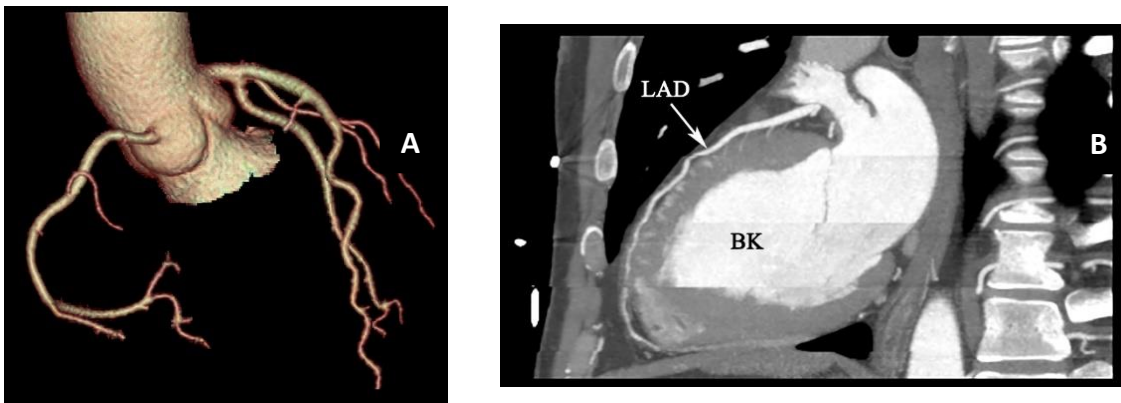
2.1.1 Iszkémiás szívbetegség diagnosztikai lehetőségei

Non-invazív technikák

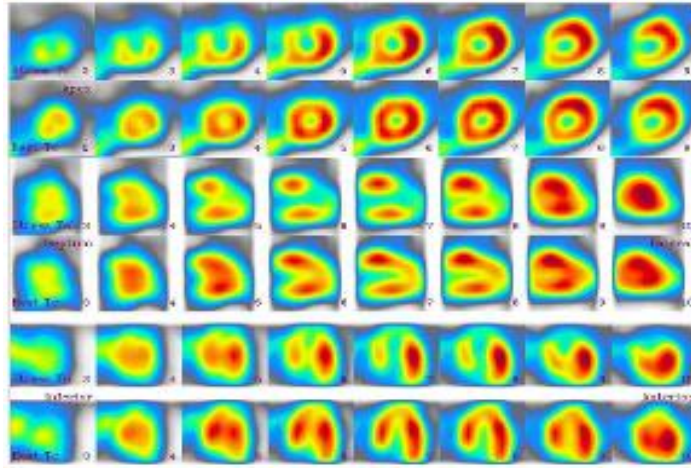
- Szívultrahang: könnyen elérhető, nem invazív, nem jár sugárterheléssel. A vizsgálat során információt nyerhetünk a szisztolés bal – és jobb kamra funkcióról, a bal kamrai szegmentumok falmozgásáról, a lehetséges billentyű eltérésekről és a szívüregek méreteitől [14].
- Terheléses elektrokardiogram: könnyen elérhető, költséghatékony, nem jár sugárterheléssel, azonban a szenzitivitása alacsony. A vizsgálat során protokoll szerint emeljük a terhelést (kerékpár, futópad), a vérnyomás, pulzus és elektrokardiogram (EKG) görbe folyamatos monitorozása mellett. Információt nyerhetünk a beteg terhelhetőségéről, vérnyomás dinamikájáról, esetleges ritmuszavarok és ISZB-re utaló EKG jelek kialakulásáról [14].

Szív komputer tomográfia (CCTA): széles indikációs kör jellemzi, a legelterjedtebb azonban továbbra is a koronária betegség. A CCTA vizsgálat működése röntgensugár alapú és a szövetek különböző röntgensugár elnyelési képességén alapszik. Natív vizsgálat során alacsony sugárdózis mellett megítélhető a koronáriák meszesedésének mértéke, amelyet az Agatston score segítségével számszerűsíthetünk, amely a

kardiovaszkuláris (CV) rizikóbecslés tekintetében nagy jelentőséggel bír. Kontrasztanyag használatával kiegészítve a vizsgálatot, megfelelő előkészítéssel (alacsony pulzus) és megfelelő CT berendezéssel, EKG vezérelt módon a koronária betegségek mértéke jó szenzitivitással diagnosztizálhatóak. A koronária CT negatív prediktív értéke közel 100%-os. Akut mellkasi panaszok esetén, amikor az ACS nem egyértelmű, „triple rule out” vizsgálat is végezhető, amely során egy CT vizsgálaton belül vizsgálhatjuk a három mellkasi katasztrófa jeleit: ACS, tüdőembólia és az aorta disszekció. A CCTA nagy felbontású morfológiai és funkcionális képalkotásra is alkalmas, amely jelentős segítség az egyre nagyobb teret hódító különböző strukturális beavatkozások, valamint elektrofiziológiai eljárások esetén [14,15].



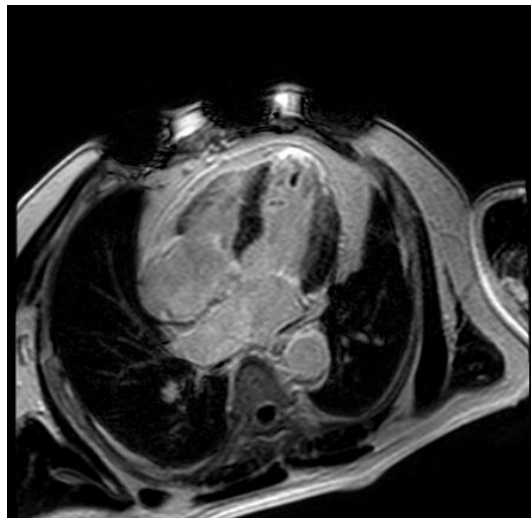
- 1. ábra:** Koronária CT vizsgálat. „A”: 3D koronária „fa”; „B”: koronária CTA (Csanádi Z, Czuriga D., A szív és a verőerek betegségei. Debreceni Egyetem Kiadó, Debrecen 2019)
- Terheléses szívizom perfúziós szcintigráfia (SPECT): sugárterheléssel járó vizsgálat, amely során a szívizom perfúziós kapacitásáról kaphatunk információt radioaktív izotóppal jelzett farmakonok bejuttatásával [3].



2. **ábra:** LAD területi reverzibilis perfúzió zavar. Az 1. 3. és 5. sorban a terheléses, a 2. 4. és 6. sorban a nyugalmi felvételek láthatóak (rövid- és hossz tengelyi metszetek). (Csanádi Z, Czuriga D., A szív és a verőerek betegségei. Debreceni Egyetem Kiadó, Debrecen 2019)

- Dobutamin stressz szívvultrahang (DSE): kétdimenziós (2D) szívvultrahang kombinációja farmakológiai terheléssel. A vizsgálat során dobutamin adagolása és EKG monitorozás mellett folyamatosan követjük a szívízom kontraktilitását. Amennyiben dobutamin hatására a bal kamrai szegmentumok hipokinetikussá válnak, feltételezhető, hogy az adott területet ellátó koronária szteotikus. A DSE hasonló diagnosztikai és prognosztikai pontossággal bír, mint a szívízom SPECT, de költséghatékonyabb és nem jár sugárterheléssel [16].
- Dobutamin stressz mágneses rezonancia vizsgálat: Hasonló elven működik, mint a DSE vizsgálat. A szív mágneses rezonancia vizsgálat (CMRI) fő diagnosztikai előnye azoknál a betegeknél van, akiknél nem nyerhető értékelhető metszet szívvultrahanggal [17].

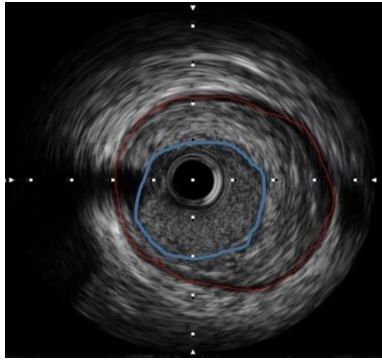
- Viabilitás vizsgálat CMRI-vel: posztinfarktusos betegek esetében információ nyerhető a koronáriák ellátási területének életképességéről. Ez a vizsgálati módszer segítséget nyújthat, többek között például egy krónikusan elzáródott koronária esetén annak eldöntésében, hogy érdemes-e megnyitni az adott eret. A módszerhez kontrasztanyag (gadolinium) használata szükséges. Egészséges szívizom esetében megtartott vaszkularizáció mellett, a kontrasztanyag csak néhány percig látható a szívizomban, ezután kimosódik. Sérült szívizom esetén azonban, a kontrasztanyag teljes kimosódása (eltűnése), akár 20-30 percet is igénybe vehet. A kontrasztanyag injektálást követően 10-15 perccel készített felvételek (késői halmozásos képek) alapján így megmondható, hogy a szívizom sérülés/hegesedés milyen mértékű [18].



3. ábra: CMRI 4 üregi felvétele, amelyen transzmurálisan kontrasztanyag halmozás (fehér) látható a csúcsban és részben a laterális szegmentum csúcsi részében. Ezek a szegmentumok nem életképesek. A csúcsban továbbá trombus látható (fekete).
(Csanádi Z, Czuriga D., A szív és a verőerek betegségei. Debreceni Egyetem Kiadó, Debrecen 2019)

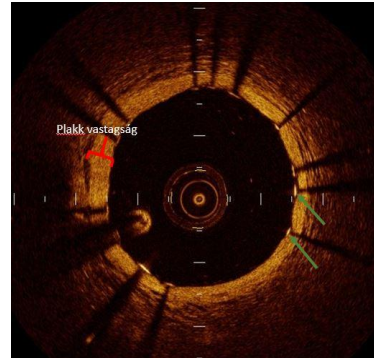
Invazív technikák

- Koronarográfia: arany standard vizsgálati módszer a koronáriák vizsgálatában. Előnye, hogy egyben diagnosztikus és ha szükséges, terápiás eljárás is. Hátránya, hogy invazív és sugárterheléssel jár. A vizsgálat artériás behatolásból történik (radiális, femorális) és azon keresztül történik a koronáriák szájadékának kanülálása, majd kontrasztanyag adását követően röntgen cső alatt kerülnek leképzésre a koronáriák. ACS esetén mihamarabb érdemes a koronarográfia és szükség szerint a perkután koronária intervenciót (PCI) elvégzése [3].
- Frakcionált áramlási tartalék (FFR): fiziológias index, mely koronarográfiás vizsgálat során, egy speciális drót segítségével maximális vazodilatáció mellett megmérhető a szűkület előtti és utáni nyomás. Az FFR értéket a disztális középnyomás és a proximális középnyomás hányadosa adja meg, amely 0,8 alatti érték esetén utal szignifikáns koronária szűkületre. Az FFR által vezérelt revaszkularizációs stratégia egyértelműen megbízhatóbb, mint a vizuális értékelés [19].
- Intravaszkuláris ultrahang (IVUS): arany standard eljárás a plakk analízisben. Koronarográfia során a koronária lumenébe vezetett ultrahang katéterrel elkülöníthetőek az érfal rétegei, valamint pontos információt kaphatunk a plakkok morfológiájáról. (4.ábra)
- Optikai koherencia tomográf (OCT): egy optikai fej a fény szóródása okozta interferencia segítségével nyújt információt az ér belső felületéről [20]. (5.ábra)



4. ábra: IVUS

(Csanádi Z, Czuriga D., A szív és a verőerek betegségei. Debreceni Egyetem Kiadó, Debrecen 2019)



5. ábra: OCT

ACS esetén az elsődlegesen választandó diagnosztikai eljárás továbbra is a koronarográfia, szükség és lehetőség szerint a PCI, ezen belül is a sztent beültetés [21]. A natív koszorúerekben végzett sztent beültetés hatásait széles körben vizsgálták. A sztent beültetés következtében a koronáriák geometriája megváltozik [22]. Korábbi tanulmányunkban azt tapasztaltuk, hogy a 2D invazív angiográfias képekből történő 3 dimenziós (3D) rekonstrukció során nyert paraméterek hasznos információt nyújthatnak. Bizonyítást nyert többek között, hogy a koronária szűkület területének százalékos értéke és a plakk térfogata jól korrelál az FFR-rel [23].

A szűkületek funkcionális értékelése során a TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) áramlás és a TIMI frame count (TFC) hasznos módszerek bizonyultak [24]. A TFC mérés alapja, hogy az injektált kontrasztanyag a beadást követően hányadik képkockánál jelenik meg a koronária eredésénél, majd mikor, hány képkocka után éri el a koronária végét. A TIMI áramlásnak három fokozata van. TIMI 0 esetén a koronáriában nincsen anterográd áramlás, TIMI 1 esetén az érben a kontrasztanyag anterográd bejut, de az ér disztális szakaszáig nem jut el, TIMI 2 esetén a kontrasztanyag az érintett koronárián csökkent sebességgel áramlik végig, míg TIMI 3 esetén a koronária áramlás megfelelő [25]. ACS esetén a TIMI 0-2 előfordulása

15-26%-ra tehető [26]. French és munkatársai vizsgálataik során megállapították, hogy 3 héttel a PCI után mért TFC érték független prediktora az ötéves túlélésnek [27], illetve, hogy SPECT vizsgálattal a perfúziós defektus kiterjedése jól korrelál a megnövekedett TFC értékével [28].

Számos tanulmány vizsgálta a koszorúér trombus és a plakkanyag embolizációjának szerepét is, mind eszközös, mind gyógyszeres prevenció formájában. Eszközös kezelés esetén, speciális katéteres technika segítségével történő trombus aspirációról, míg gyógyszeres kezelés esetén, intravénás trombocita aggregáció gátló használatáról beszélünk. Farooq és munkatársai azt feltételezték, hogy bizonyos aspirációs módszerekkel megelőzhető lenne a makroembolizáció, mikor a plakkanyag az epikardiális koronáriák szintjén embolizálódik, más módszerekkel pedig csökkenthető lenne a mikroembolizáció a kapillárisok szintjén, ezzel csökkentve az esetleges lassú vagy no-reflow mértékének kialakulását [29]. Tanaka és munkatársai a lassú koronária áramlás vagy no-reflow jelenségének kialakulását, egyértelműen a koszorúér-mikroembolizációnak tulajdonítják. No-reflow esetén az adott szegmens koronária áramlása elégtelen, azonban egyértelmű mechanikai akadály nem azonosítható [30]. A legtöbb korábbi vizsgálatot 3D rekonstrukciók felhasználásával modelleken és stabil koszorúér-betegségben végezték, nem pedig ACS-es betegeken.

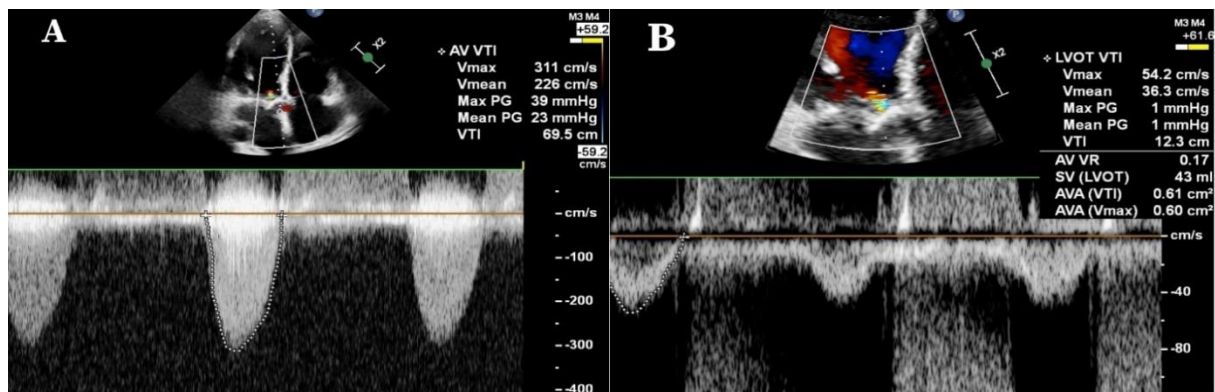
2.2 Aorta sztenózis

9/

A szívtultrahangos paraméterek alapján négy csoportba osztható az AS: magas grádiensű AS, alacsony áramlású/alacsony grádiensű AS megtartott szisztolés bal kamra funkcióval, alacsony áramlású/alacsony grádiensű AS csökkent szisztolés bal kamra funkcióval és normál áramlású/alacsony grádiensű AS megtartott szisztolés bal kamra funkcióval [36].

A betegek közel egyharmadánál, akiknél bár az $AVA \leq 1 \text{ cm}^2$, a V_{\max} és a nyomásgrádiensek értékei nem szignifikánsak, nem feltétlenül korrelálnak az AVA-val.

A 6. ábra egy transztorakális szívtultrahang vizsgálat felvételeit mutatja, amelyen alacsony áramlás és alacsony nyomásgradiens mellett, az aorta billentyű területe szignifikánsan beszűkült.



6. ábra: Transztorakális szívtultrahanggal kimutatott alacsony áramlású/alacsony grádiensű szignifikáns AS. A folyamatos hullámú Doppler alacsony grádiens és áramlási sebességet mutat a meszes aorta billentyűn. (A): átlagos és csúcsgradiens 23 Hgmm és 39 Hgmm; maximális sebesség 3,11 m/s - nem szignifikáns értékek. (B): a bal kamrai kiáramlási sebesség időintegrálja 12,3 cm; a számított aorta billentyű-terület 0,61 cm^2 - szignifikáns és kritikus értékek. (AV: aorta billentyű; V_{\max} : maximális sebesség; V_{mean} : átlagos sebesség; VTI: sebesség időintegrál; PG: nyomásgradiens; LVOT: bal kamrai kiáramlási gradiens; VR: sebességarány; SV: verővolumen; AVA: aorta billentyű területe).

A fenti jelenség gyakran okoz nehézséget a billentyűcsere megfelelő időpontjának kiválasztásában, ami felveti egy másik diagnosztikai módszer szükségességét, a súlyosság pontos megítélésének céljából [37].

A legújabb CCTA vizsgálatok, amelyek a sztenotikus/elmeszesedett aorta billentyűre fókuszálnak, segítséget nyújthatnak a diagnózisban, ha a szívtultrahangos eredmények nem egyértelműek [38-40].

In vitro és *in vivo* vizsgálatok is azt mutatták, hogy egészséges aorta billentyű esetén a végszisztolés retrográd áramlás spirális jellegű azokon a területeken, ahol a vér kinetikus energiája magas. Ez a jelenség elsősorban a felszálló aorta legnagyobb görbületénél figyelhető meg [41,42]. A spirális jelleg az áramlás optimalizálása miatt létfontosságú, hogy ne alakuljon ki áramlási instabilitás az aortán [43]. Súlyos aorta sztenózis (SAS) esetén a véráram sebessége megnő, az aorta billentyű felett excentrikus áramlást hoz létre, így az áramlás a fiziológiástól eltérő lesz [44]. Az áramlási viszonyok változása miatt a felszálló aorta dilatációja, akár disszekciója következhet be, míg sejtszinten a trombocita aktivációra és ezáltal trombus képződésre hajlamosíthat [45,46].

A SAS kezelésére, régen kizárólag a mellkas feltárással járó sebészi aorta billentyű csere (SAVR) volt a megoldás, azonban a közelmúltban alternatív módszereként, speciális esetekben és betegcsoporton belül, bevezették a transzkatéteres aorta billentyű beültetést (TAVR), amelyet elsősorban magas műtéti rizikójú betegcsoporton végeznek [47]. TAVR mellett szól a beteg magas életkora, valamint a műtéti rizikót növelő társbetegségek jelenléte: veseelégtelenség, szívelégtelenség, cukorbetegség, súlyos tüdőbetegség [48]. A TAVR részesítendő továbbá előnyben a fent említettekén túl, korábbi szívűtét, mellkas besugárzás, porcelán aorta vagy súlyos mellkas deformitás esetén is [36]. A beavatkozás előtt minden esetben kötelező CCTA vizsgálat elvégzése, ennek segítségével határozható meg az aorta billentyű anatómiája, anulusz mérete és alakja, a szinusz Valsalva, a szinotubuláris junkciók,

az aortagyök mérete, a meszesedés mértéke, a koszorúerek eredésének helyzete. Ugyancsak szükséges a behatolási kapu megtervezése miatt aorta és alsó végtagi CTA is, amelyre leggyakrabban a femorális artériát választják, azonban jelentős meszesedés és sztenózis esetén szóba jöhet transzaortikus, transzapikális vagy karotisz artérián történő behatolás is [49]. A CCTA vizsgálatok bevezetésével számos szövődmény elkerülhetővé vált, amelyek közül a leggyakoribbak a perifériás érsérülések voltak [50].

3 CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálataink első részében 2D koronarogramokból az érintett szegmentről 3D rekonstrukciókat készítettünk, amelyeket megvizsgáltunk STEMI-ben és NSTEMI-ben

Hipotézisünk az volt, hogy a koronária szűkület, valamint a plakk/lézió 3D paraméterei, különösen a legkisebb lumen paraméterek, mint például a terület és az átmérő, előre jelezhetik az ACS-ben bekövetkező áramlási változásokat

Ugyancsak feltételeztük, hogy az ACS két fő formájában (STEMI és NSTEMI), PCI-t követően áramlási különbségek lehetnek, mivel a plakkok morfológiája, összetétele eltérő a két csoport között.

Végül, de nem utolsó sorban korrelációt valószínűsítettünk a PCI-t követő TFC változások mértéke és a 3D paraméterek között.

Továbbá megvizsgáltuk, hogy a betegek mely alcsoportja igényelhet kiegészítő terápiát a PCI-t követő koronária áramlás javításához, akár eszközös, akár farmakológiai, azaz glikoprotein (GP) IIb/IIIa receptor gátló szer használata révén.

Vizsgálataink második részében hipotézisünk az volt, hogy SAS-ban szenvedő betegeknél a bevezetőben említett hemodinamikai változások befolyásolhatják a CCTA vizsgálatban a kontrasztanyag-sűrűség mértékét a perivalvuláris régiókban, azaz a denzitás értékek eltérnek a SAS-ban szenvedő betegek és normál aorta billentyűvel (NAB) rendelkező betegek között.

Másodsorban feltételeztük, hogy SAS esetében a CCTA során mért denzitás értékek korrelációt mutathatnak a szívtultrahanggal mért paraméterekkel.

4 BETEGBEVÁLASZTÁS ÉS MÓDSZEREK

4.1 Akut koronária szindrómában a kulprit ér áramlásának és az érintett szegment 3D paramétereinek vizsgálata

Vizsgálataink első részében a DEKK Kardiológiai és Szívsebészeti Klinikán kezelt, akut miokardiális infarktuson átesett betegek kerültek beválasztásra: 71 STEMI és 73 NSTEMI. Az összes beválasztott betegnek az akut esemény kapcsán koronarográfia és PCI, azon belül is sztent implantáció történt. Figyelembe vettük továbbá a betegek demográfiai adatait (kor, nem), releváns kardiovaszkuláris rizikófaktorokat (dohányzás, túlsúly, hipertónia, diabétesz, korábbi akut miokardiális infarktus, PCI), valamint a préhoszpitális ellátás során alkalmazott gyógyszeres terápián belül a nátrium-heparin (Na-heparin) használatát. Az adatokat a klinikai információs rendszerből (MedSolution, T-Systems, Frankfurt, Germany) gyűjtöttük ki.

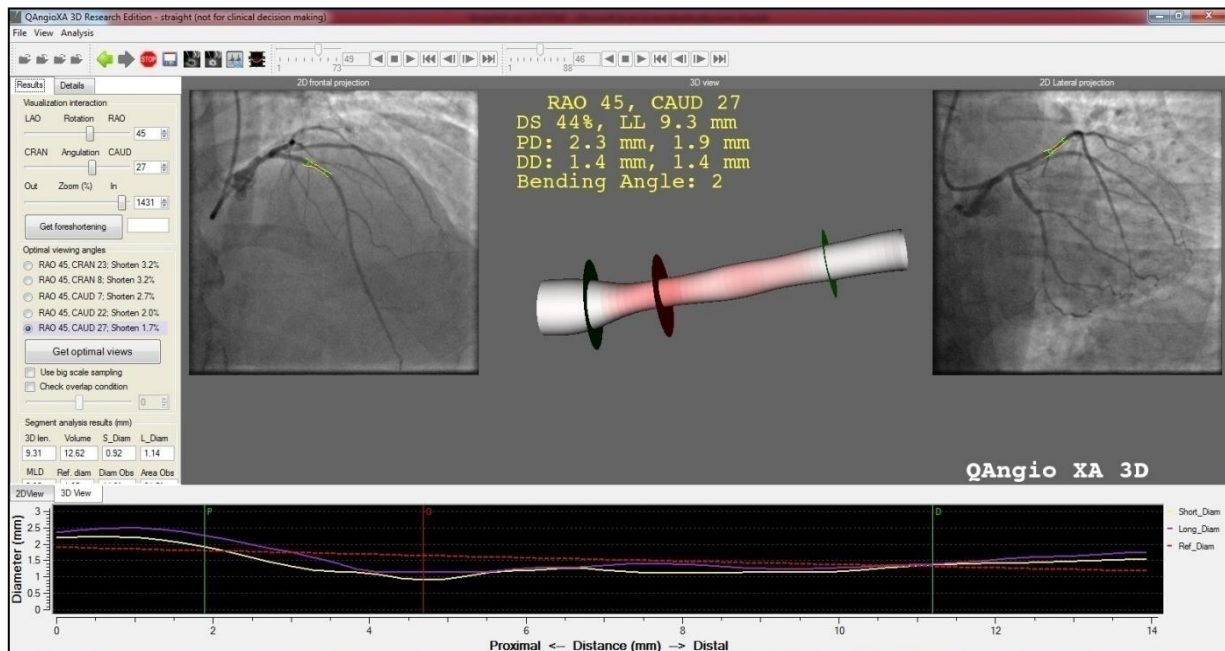
Az összes koronarográfias vizsgálat Klinikánk hemodinamikai laborjában, GE Innova System (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) berendezés segítségével történt, a felvételek sebessége 15/sec-ra volt állítva. A beavatkozáshoz Omnipaque 350 mg/mL (GE Healthcare, USA) vagy Visipaque 300 mg/mL (GE Healthcare, USA) típusú kontrasztanyagot használtunk 3mL/sec sebességgel, 6mL mennyiséggel. A beválasztáskor a TIMI 0-1 áramlás kizárási kritérium volt.

Első lépésben a koszorúér áramlási sebességének objektív mérésére TFC-t használtunk. A TFC méréseket a koronária intervenció előtt és után is három-három alkalommal végeztük el és a kapott értékek átlagával számoltunk.

Második lépésben, a kulprit érszakasról a koronarográfias felvételekből kiválasztottunk két koronarogramot, ahol a szögelfordulás minimum 25 fokos volt. Mindkét felvételen megjelöltük a lézióhoz legközelebb eső proximális és disztális ép érszakaszt, majd a két pont közti területről 2D és 3D koronária és plakk rekonstrukció történt a QAngioXA 3D

(QAngio®XA 3D Research 1.0 kiadás, Medis Specials bv, Leiden, Hollandia) program segítségével.

Harmadik lépésben a TFC és a 3D paraméterek közötti korrelációt vizsgáltuk meg a STEMI és az NSTEMI alcsoportokon belül és a csoportok között.



7. ábra: QAngioXA 3D programmal rekonstruált érszakasz 2D-s és 3D-s képe. A rekonstruált képen a két szélső korong jelöli a proximális és disztális ép érszakaszt, ami a legközelebb van a lézióhoz. A középső korong a legkisebb lumenátmérőt jelöli.

4.2 Aorta sztenózis súlyosságának meghatározása CCTA vizsgálat segítségével

Minden beválasztott beteg először a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika ambulanciáján jelent meg, ahol demográfiai adatgyűjtés, anamnézis felvétel és fizikális vizsgálatot követően szívultrahang történt. Az anamnézis tartalmazta a beteg előzményeit, jelentősebb figyelmet fordítva a kardiológiai/belgyógyászati betegségekre (h, cukorbetegség, verőérbetegség, iszkémiás szívbetegség, kardiomiopátiák, hiperlipidémia, pitvarfibrilláció, pacemaker beültetés) valamint rizikó faktorokra (dohányzás, elhízás).

Rögzítésre kerültek a beteg pontos panaszai, mint a mellkasi fájdalom, nehézlégzés, szédülés, eszméletvesztés, csökkent terhelhetőség, fáradékonyság, ödéma.

Az 1. csoportba olyan betegek kerültek beválasztásra, akiknél szívultrahanggal az $AVA \leq 1 \text{ cm}^2$ volt, tehát SAS-ban szenvedtek. Társbetegségeik és egyéb paramétereik alapján megoldásként TAVR indikáció állt fenn, így protokoll szerint CCTA vizsgálatot végeztünk. Az első csoport megnevezése a továbbiakban: SAS.

A 2. csoport esetében a felvételi és kizárási kritériumok ugyanazok voltak, mint az 1. csoport esetében, kivéve, hogy az $AVA > 1 \text{ cm}^2$ és a transzvalvuláris csúcssebesség $\leq 2,5 \text{ m/s}$ volt. Ezek a betegek korábban CCTA-n estek át koszorúér vizsgálat céljából. A második csoport megnevezése a továbbiakban: NAB (normál aorta billentyű).

Kizáráásra azon betegek kerültek, akik 18 év alattiak voltak, nem járultak hozzá a CCTA elvégzéséhez, vagy a szívultrahangvizsgálat alapján bikuszipidális aorta billentyűvel rendelkeztek, vagy az AS alacsony áramlású, alacsony grádiensű volt.

A fentiek alapján 40, illetve 15 beteget vontunk be a SAS és NAB csoportba. A szívultrahang és a CCTA között minden esetben kevesebb, mint 6 hónap telt el.

Az aorta sztenózis súlyosságát a standard szívultrahangos mérésekkel határoztuk meg [51]. Az AVA meghatározására a következő kontinuitási egyenletet használtuk:

$$AVA = \frac{LVOT VTI \cdot \pi \cdot (LVOTd/2)^2}{AoVVTI}$$

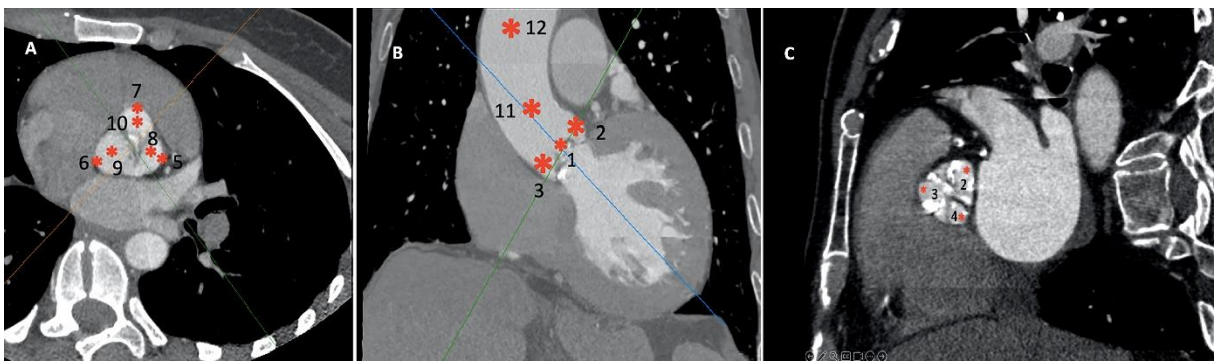
ahol az LVOT VTI a bal kamrai kiáramlási traktus sebességének időintegrálja, az LVOTd a bal kamrai kiáramlási traktus átmérője, és az AoVVTI az aorta billentyű sebességének időintegrálja. A billentyű felett mért MG és PG értékeket folyamatos hullámú Doppler-technikával kaptuk meg. Az aorta regurgitáció fokát vizuális értékeléssel (0-4), míg a bal kamrai ejekciós frakciót (LVEF) Simpson-féle biplan módszerrel határoztuk meg.

A CCTA vizsgálatokat GE Lightspeed 64 detektoros VCT berendezéssel (GE Healthcare, Boston, MA, USA) végeztük, helikális üzemmódban, retrospektív módon EKG-vezérlés mellett. A vizsgálatokhoz a csőfeszültség 100 kV-ra volt állítva, automatikusan beállított áramerősséggel és 0,625 mm-es szeletvastagsággal. A vizsgálatokhoz Omnipaque 350 mg/ml (GE Healthcare, Boston, MA, USA) kontrasztanyagot használtunk. A SAS-ben szenvedő betegcsoport 40 ml kontrasztanyagot kapott 2,5 ml/s sebességgel, míg a másik csoport tagjai 50 ml kontrasztanyagot kaptak 5 ml/s sebességgel. Mindkét csoportban a kontrasztanyag beadása után 50 ml normál sóoldat került befecskendezésre 5 ml/s-os sebességgel. A vizsgálatokhoz a jobb könyök vénába helyezett 18G-s perifériás kanült használtuk. A képrekonstrukciót 20%-os RR-intervallumnál végeztük, mivel a billentyű maximális nyitása és ezzel együtt a legnagyobb áramlás körülbelül 200 msec-mal a QRS kezdete után következik be. A kontrasztsűrűségek (denzitás) mérését Hounsfield-egységben (HU) egy radiológus és egy képalkotó kardiológus egymástól függetlenül végezte el a 8. ábra alapján az AW Server munkaállomás (GE Healthcare, Boston, MA, USA) segítségével tizenkét különböző régióban, 3D rekonstrukciót követően:

- a. 4-5 mm-rel a nyitott aorta billentyű felett (AAV)
- b. a jobb (AR), bal (AL) és non-koronáriás (AN) tasakokban az anulusz szintjén

- c. a jobb, bal és non-koronáriás tasakokban a szinusz Valsalva középvonalában centrálisan (VCR, VCL, VCN) és laterálisan (VLR, VLL, VLN)
- d. a szinotubuláris junkcióban (STJ)
- e. 4 cm-rel a szinotubularis junkció felett (4STJ)

Minden vizsgált régió 3-5 mm² területű volt. Kizárásra kerültek azok a betegek, akiknél a kiértékelés korlátozott volt a súlyos meszesedés miatt.



8. ábra: Mérési régiók a CCTA alapján: 1: AAV; 2: AR; 3: AN; 4: AL; 5: VLL; 6: VLN; 7: VLR; 8: VCL; 9: VCN; 10: VCR; 11: STJ; 12: 4SJT. Az A és C panel ferde, a B panel frontális nézet. A C panelről a jobb láthatóság érdekében a szálkeresztet eltávolítottuk.

Az eredményeket négy lépésben értékeltük:

1. A 12 régióban mért denzitás értékek vizsgálata a csoportok között és csoporttól függetlenül
2. A két csoport közötti denzitás különbségek az egyes régiók esetében
3. Lehetséges korreláció a szívultrahangos paraméterek és a CCTA denzitás értékei között a SAS-ban szenvedő csoporton belül
4. CCTA denzitás értékek a demográfiai adatok tükrében

4.3 Statisztikai módszerek

A statisztikai elemzést az *IBM SPSS Statistics 22.0* (IBM, Armonk, NY, USA) szoftverrel végeztük.

A folyamatos változók eloszlásához a Kolmogorov-Smirnov-tesztet használtuk, normális eloszlásnál kétmintás t-próbával, nem normális eloszlásnál Man-Whitney teszttel értékeltük. Az adatokat folyamatos változók esetében átlag \pm SD értékben fejeztük ki.

A kategorikus változókat a csoportok között a khi-négyzet vagy alacsony esetszám esetén Fisher-féle egzakt teszt segítségével hasonlítottuk össze. Esetszámmal, illetve százalékkal fejeztük ki.

A CCTA-mérések során a két független vizsgáló által mért értékek közötti variabilitást az intraklassz korrelációs együttható (ICC) és a Bland-Altman-analízis segítségével vizsgáltuk. Az összefüggéseket Spearman-féle korrelációs analízissel határoztuk meg.

A CCTA, mint diagnosztikus eszköz specificitását és érzékenységet ROC (receiver operating characteristic curve) analízis és a Youden-index segítségével határoztuk meg. A számításokhoz a *MedCalc Version 13.3.3.0* (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium) szoftvert használtuk.

A szignifikanciaszintet minden esetben $p < 0,05$ értéknél határoztuk meg.

5 EREDMÉNYEK

5.1 Akut koronária szindrómában a kulprit ér áramlásának és az érintett szegment 3D paramétereinek vizsgálata

A demográfiai adatok értékelése során jelentős különbségeket találtunk a STEMI és az NSTEMI csoport betegei között, az eredményeket az 1. számú táblázatban láthatjuk.

STEMI esetén szignifikánsan több beteg részesült Na-heparin terápiában préhoszpítálishoz (79 vs. 22%, $p < 0,001$). Az NSTEMI-n átesett betegek között szignifikánsan gyakrabban fordult elő diabétesz (21 vs. 45%, $p = 0,002$), diszlipidémia (18 vs. 56%, $p < 0,001$) valamint korábbi szívinfarktus (11 vs. 37%, $p < 0,001$).

	STEMI (n=71)	NSTEMI (n=73)	p
Kor	64,90±10,80	65,10±9,99	0,911
Nem			
-férfi	46 (65%)	51 (70%)	0,516
-nő	25 (35%)	22 (30%)	
Hipertónia	39 (55%)	51 (70%)	0,064
Diabétesz	15 (21%)	33 (45%)	0,002
Diszlipidémia	13 (18%)	41 (56%)	<0,001
Dohányzás	36 (51%)	35 (48%)	0,741
Korábbi szívinfarktus	8 (11%)	27 (37%)	<0,001
Na-heparin a mentőben	56 (79%)	16 (22%)	<0,001

1. táblázat: Demográfiai adatok összehasonlítása STEMI és NSTEMI betegcsoportok között. A szignifikanciaszintet $p < 0,05$ értéknél határoztuk meg, a szignifikáns eltéréseket félkövér kiemeléssel jelöltük.

A PCI előtt és után mért TFC értékeket a 2. táblázat mutatja, mely alapján a csoportok közötti összehasonlításban STEMI esetén a PCI előtti TFC értékek számottevően, bár nem szignifikánsan magasabbnak bizonyultak ($32,42 \pm 14,49$ vs. $28,34 \pm 10,57$; $p=0,056$), a PCI utáni TFC értékekben nem találtunk szignifikáns különbséget.

A csoportokon belüli összehasonlítás során azt tapasztaltuk, hogy intervenciót követően STEMI-ben a koronária áramlás jelentős javulást mutatott, tehát a TFC értékek szignifikánsan csökkentek ($32,42$ vs. $24,37$; $p<0,001$), míg NSTEMI esetén a TFC csökkenésében nem találtunk jelentős változást ($28,34$ vs. $26,89$; $p=0,324$).

	STEMI (n=71)	NSTEMI (n=73)	p
TFC PCI előtt	$32,42 \pm 14,49$	$28,34 \pm 10,57$	0,056
TFC PCI után	$24,37 \pm 9,21$	$26,89 \pm 13,16$	0,184
Δ TFC	$p<0,001$	$p=0,324$	

2. táblázat: A csoportokon belül és csoportok közötti TFC értékek PCI előtt és után. A szignifikanciaszintet $p<0,05$ értéknél határoztuk meg, a szignifikáns eltéréseket félkövér kiemeléssel jelöltük.

A STEMI és NSTEMI csoportok között a 3D paraméterek vizsgálatában nem találtunk szignifikáns eltérést, az eredményeket a 3. számú táblázatban láthatjuk.

	STEMI (n=71)	NSTEMI (n=73)	p
3D lézió hossza (mm)	18,90±13,64	20,54±18,79	0,551
Minimális lumenátmérő (MLD) (mm)	0,92±0,32	0,95±0,29	0,561
Referenciaátmérő az MLD-nél (mm)	2,17±0,47	2,20±0,52	0,726
Lézió hosszának százalékos aránya az MLD-nél (%)	56,99±13,05	55,87±12,65	0,602
Lézió százalékos területe az MLD-nél (%)	68,83±14,38	64,47±12,65	0,106
Minimális lumen területe (mm ²)	1,05±0,55	1,20±0,62	0,126
Referencia terület az MLA-nál (mm ²)	3,81±1,72	4,02±1,20	0,484
Lézió területe az MLA-nál (%)	70,52±13,3	67,50±14,94	0,201
Lézió átlagos átmérője (mm)	1,79±0,35	1,89±0,42	0,127
Lézió térfogata (mm ³)	58,29±61,27	77,38±117,05	0,224
Plakk térfogata (mm ³)	23,90±27,08	24,78±33,84	0,863
Lézió referencia térfogata (mm ³)	79,32±81,93	97,72±141,50	0,343
Lézió átlag referencia átmérő (mm)	2,17±0,45	2,21±0,52	0,624
Ív-húr arány	1,07±0,09	1,10±0,19	0,180
Lézió excentricitási indexe	0,27±0,15	0,23±0,12	0,106

3. táblázat: 3D paraméterek összehasonlítása a csoportok között. A szignifikanciaszintet $p < 0,05$ értéknél határoztuk meg.

A vizsgálat második részében a betegeket két csoportra osztottuk aszerint, hogy a PCI után milyen mértékben változott a TFC. Az első csoportba azok a betegek kerültek, akiknél a TFC legalább három képkockával nőtt ($\Delta \geq 3$ csoport), ami nagymértékben romló koronária áramlást jelez. A másik csoportba pedig azok a betegek kerültek, akiknél a TFC egy/két képkockával nőtt, vagy nem változott, vagy csökkent ($\Delta < 3$ csoport), ami enyhén romló, változatlan vagy javuló koronária áramlást jelent.

Megfigyelésünk alapján, szignifikánsan több beteg került a $\Delta \geq 3$ csoportba az NSTEMI-n átesett betegek közül (12 vs. 59 a STEMI és 26 vs. 47 az NSTEMI esetén $p=0,010$), míg a Na-heparin terápiában részesülő betegek közül a $\Delta < 3$ csoportba kerültek szignifikánsan többen (13 vs. 59; $p=0,023$).

A fenti osztályozás alapján létrehozott két csoport között ($\Delta \geq 3$; $\Delta < 3$) ismét megvizsgáltuk a 3D paramétereket, amelynek eredményeit a 4. számú táblázat mutatja. A $\Delta \geq 3$ csoportban szignifikánsan magasabb értékeket találtunk az MLD ($1,06 \pm 0,311$ vs. $0,89 \pm 0,29$; $p=0,002$), MLA ($1,36 \pm 0,66$ vs. $1,04 \pm 0,54$; $p=0,003$) és az MLD referencia átmérőjének ($2,21 \pm 0,510$ vs. $2,17 \pm 0,49$; $p=0,031$) esetében, ezzel szemben a lézió százalékos aránya az MLD esetén ($51,23 \pm 13,04$ vs. $58,8 \pm 12,27$; $p=0,003$), a lézió területének százalékos értéke az MLD-nél ($59,76 \pm 19,05$ vs. $69,08 \pm 14,29$; $p=0,002$) és a lézió területe az MLA-nál ($63,42 \pm 15,70$ vs. $70,99 \pm 12,99$; $p=0,004$) a $\Delta < 3$ csoportban volt szignifikánsan magasabb.

	$\Delta \geq 3$ (n=38)	$\Delta < 3$ (n=106)	p
3D lézió hossza (mm)	18,98±19,45	20,00±15,28	0,744
Minimális lumenátmérő (MLD) (mm)	1,06±0,311	0,89±0,29	0,002
Referenciaátmérő az MLD-nél (mm)	2,21±0,510	2,17±0,49	0,031
Lézió hosszának százalékos aránya az MLD-nél (%)	51,23±13,04	58,8±12,27	0,003
Lézió százalékos területe az MLD-nél (%)	59,76±19,05	69,08±14,29	0,002
Minimális lumen területe (mm²)	1,36±0,66	1,04±0,54	0,003
Referencia terület az MLA-nál (mm ²)	4,05±1,86	3,87±1,87	0,617
Lézió területe az MLA-nál (%)	63,42±15,70	70,99±12,99	0,004
Lézió átlagos átmérője (mm)	1,91±0,40	1,82±0,39	0,220
Lézió térfogata (mm ³)	73,89±131,5 6	65,84±76,85	0,652
Plakk térfogata (mm ³)	21,01±27,33	25,54±31,72	0,435
Lézió referencia térfogata (mm ³)	90,88±150,3 4	87,84±101,7 5	0,890
Lézió átlag referencia átmérő (mm)	2,20±0,47	2,19±0,49	0,868
Ív-húr arány	1,10±0,17	1,08±0,14	0,553
Lézió excentricitási indexe	0,23±0,13	0,26±0,14	0,331

4. táblázat: 3D paraméterek összehasonlítása a $\Delta \geq 3$ és a $\Delta < 3$ csoportok között. A szignifikanciaszintet $p < 0,05$ értéknél határoztuk meg, a szignifikáns eltéréseket félkövér kiemeléssel jelöltük.

Vizsgálatainkat ezután a STEMI és NSTEMI csoportokon belül folytattuk a $\Delta \geq 3$ és $\Delta < 3$ függvényében. A STEMI csoporton belüli vizsgálatainkat az 5. számú táblázat mutatja, sem a demográfiai adatokban, sem a 3D paraméterekben nem találtunk szignifikáns eltéréseket.

	$\Delta \geq 3$ (n=12)	$\Delta < 3$ (n=59)	p
3D lézió hossza (mm)	14,18±6,69	19,86±14,51	0,421
Minimális lumenátmérő (MLD) (mm)	1,01±0,29	0,90±0,32	0,262
Referenciaátmérő az MLD-nél (mm)	2,16±0,43	2,17±0,48	0,812
Lézió hosszának százalékos aránya az MLD-nél (%)	52,67±10,80	57,86±13,38	0,220
Lézió százalékos területe az MLD-nél (%)	68,93±12,22	68,81±14,87	0,794
Minimális lumen területe (mm ²)	1,09±0,54	1,04±0,56	0,667
Referencia terület az MLA-nál (mm ²)	3,80±1,44	3,81±1,78	0,724
Lézió területe az MLA-nál (%)	69,39±12,22	70,74±13,39	0,629
Lézió átlagos átmérője (mm)	1,78±0,27	1,79±0,37	0,896
Lézió térfogata (mm ³)	37,87±19,25	62,45±66,01	0,560
Plakk térfogata (mm ³)	18,11±13,79	25,07±29,00	0,471
Lézió referencia térfogata (mm ³)	54,22±30,65	84,42±88,13	0,443
Lézió átlag referencia átmérő (mm)	2,15±0,36	2,18±0,47	0,939
Ív-húr arány	1,05±0,05	1,07±0,10	0,454
Lézió excentricitási indexe	0,31±0,14	0,26±0,16	0,200

5. táblázat: 3D paraméterek összehasonlítása a $\Delta \geq 3$ és a $\Delta < 3$ csoportok között STEMI-n átesett betegek esetén. A szignifikanciaszintet $p < 0,05$ értéknél határoztuk meg.

Az NSTEMI csoporton belüli vizsgálatoknál, szintén nem volt különbség a demográfiai adatokban a $\Delta \geq 3$ és $\Delta < 3$ csoportokat összehasonlítva. A 3D paraméterek eredményeit a 6. számú táblázatban láthatjuk. Szignifikánsan magasabb értékeket találtunk az MLD ($1,07 \pm 0,32$ vs. $0,87 \pm 0,24$; $p = 0,007$) és az MLA ($1,49 \pm 0,68$ vs. $1,04 \pm 0,52$; $p = 0,002$) esetében a $\Delta \geq 3$ csoportban. A lézió százalékos aránya az MLD esetében ($50,57 \pm 14,11$ vs. $58,80 \pm 10,85$; $p = 0,007$), a lézió területének százalékos értéke az MLD-nél ($55,52 \pm 20,31$ vs. $69,42$

$\pm 13,68$; $p = 0,001$) és a lézió területe az MLA-nál ($60,66 \pm 16,55$ vs. $71,29 \pm 12,61$; $p = 0,003$) a $\Delta < 3$ csoportban mutatott szignifikánsan magasabb értéket.

	$\Delta \geq 3$ (n=26)	$\Delta < 3$ (n=47)	p
3D lézió hossza (mm)	21,19 \pm 22,89	20,17 \pm 10,35	0,826
Minimális lumenátmérő (MLD) (mm)	1,07\pm0,32	0,87\pm0,24	0,007
Referenciaátmérő az MLD-nél (mm)	2,24 \pm 0,55	2,17 \pm 0,50	0,600
Lézió hosszának százalékos aránya az MLD-nél (%)	50,57\pm14,11	58,80\pm10,85	0,007
Lézió százalékos területe az MLD-nél (%)	55,52\pm20,31	69,42\pm13,68	0,001
Minimális lumen területe (mm²)	1,49\pm0,68	1,04\pm0,52	0,002
Referencia terület az MLA-nál (mm ²)	4,16 \pm 2,03	3,95 \pm 2,00	0,663
Lézió területe az MLA-nál (%)	60,66\pm16,55	71,29\pm12,61	0,003
Lézió átlagos átmérője (mm)	1,97 \pm 0,44	1,85 \pm 0,41	0,250
Lézió térfogata (mm ³)	90,51 \pm 156,66	70,11 \pm 89,19	0,480
Lézió plakk térfogata (mm ³)	22,35 \pm 31,87	26,13 \pm 35,14	0,651
Lézió referencia térfogata (mm ³)	107,80 \pm 179,15	92,14 \pm 117,50	0,654
Lézió átlag referencia átmérő (mm)	2,23 \pm 0,51	2,20 \pm 0,53	0,851
Ív-húr arány	1,12 \pm 0,20	1,09 \pm 0,18	0,508
Lézió excentricitási indexe	0,20 \pm 0,10	0,25 \pm 0,13	0,064

6. táblázat: 3D paraméterek összehasonlítása a $\Delta \geq 3$ és a $\Delta < 3$ csoportok között NSTEMI-n átesett betegek esetében. *A szignifikanciaszintet $p < 0,05$ értéknél állapítottuk meg, a szignifikáns eltéréseket félkövér kiemeléssel jelöltük.*

Megvizsgáltuk továbbá a mortalitást, valamint a GP IIb/IIIa receptor gátló használatát. A kórházi halálozás NSTEMI esetén egy, míg STEMI esetén három esetben fordult elő. A hosszútávú (6 éves) követés eredményeiben nem volt szignifikáns különbség a halálozásban a

STEMI és NSTEMI csoportok között ($p = 0,789$). A GP IIb/IIIa receptor gátló használatának esetén nem volt szignifikáns különbség azok között, akik GP IIb/IIIa receptor gátló kezelésben részesültek és azok között, akik nem, azonban tendenciaszerűen jobb túlélést tapasztaltunk GP IIb/IIIa receptor gátló kezelés mellett.

Továbbá érdemes megemlíteni, hogy a STEMI-csoporton belül a tendencia ugyanez volt ($p = 0,170$), és egyetlen IIb/IIIa receptor gátlót kapó beteg sem halt meg a 6 éves követés során, amely a gyógyszer biztonságosságát jelzi.

5.2 Aorta sztenózis súlyosságának megítélése CCTA vizsgálat segítségével

Első lépésben a demográfiai adatokat hasonlítottuk össze a két csoport között, amelynek eredménye a 7. számú táblázatban látható. A SAS-ban szenvedő betegek életkora szignifikánsan magasabb volt. A két csoport között nem találtunk szignifikáns különbséget hipertóniában, diabéteszben, diszlipidémiában, előzetes pacemaker implantációban, iszkémiás szívbetegségben (PCI vagy koronária műtét), valamint ismert pitvarfibrillációban. A beválasztás során igyekeztünk figyelembe venni a szisztolés balkamra funkciót is, így az összes betegnek közel normál bal kamrai ejekciós frakciója (LVEF) volt.

Az aorta regurgitáció előfordulása csak enyhe/mérsékelt formában volt jelen, de a SAS-ban szenvedő betegek között még így is szignifikánsan magasabb értékeket találtunk ($0,875 \pm 1,018$ vs, $0,077 \pm 0,277$, $p = 0,006$).

	SAS	NAB	<i>p</i>
Kor (év)	79,33 ± 6,32	57,00 ± 10,47	<0,001
Nem (férfi/nő)	24/16 (60/40%)	3/12 (20/80%)	0,014
Hipertónia	34 (85%)	9 (60%)	0,068
Diabétesz	14 (35%)	3 (20%)	0,344
Diszlipidémia	12 (30%)	5 (33%)	1,000
Pacemaker implantáció	6 (15%)	1	0,660
PCI vagy bypass műtét	14 (35%)	2	0,184
Pitvarfibrilláció	12 (30%)	1 (6%)	0,086
Bal kamrai ejekciós frakció (%)	50,25 ± 8,90	54,53 ± 7,05	0,093
Aorta regurgitáció	0,875 ± 1,018	0,077 ± 0,277	0,006
0 fokú	20	14	
1.fokú	8	1	
2.fokú	9	0	
3.fokú	3	0	

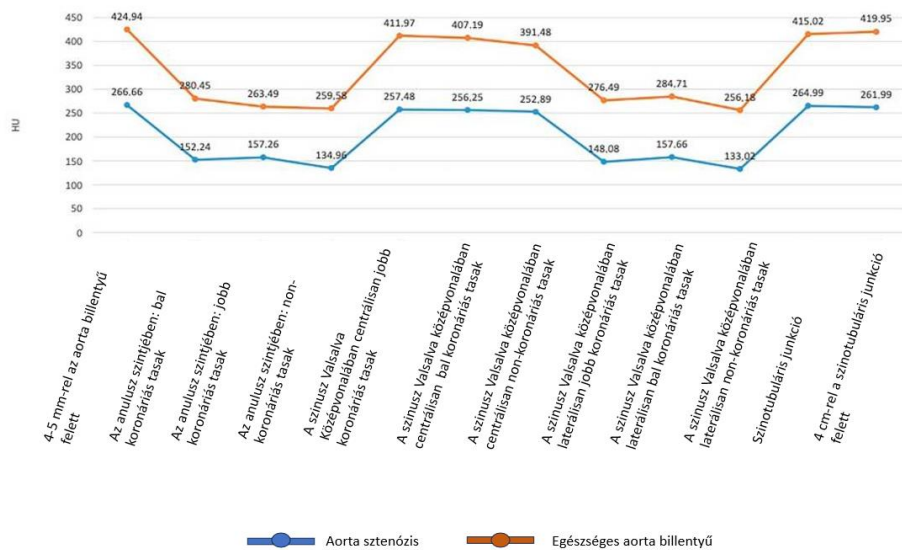
7. táblázat: Demográfiai adatok összehasonlítása a SAS és NAB csoportok között. A szignifikanciaszintet $p < 0,05$ értéknél állapítottuk meg, a szignifikáns eltéréseket félkövér kiemeléssel jelöltük.

Második lépésben, mind a két csoportban méréseket végeztünk a CCTA felvételeken a „Betegbeválasztás és módszerek” fejezetben kifejtett 12 mérési pontnak megfelelően. Az eredményeket a 8. számú táblázat és 9. számú ábra mutatja. Csoporttól függetlenül, minden beteg esetében szignifikánsan magasabb denzitás értékeket kaptunk a centrális részekben (AAV, VCR, VCL, VCN, 4STJ) a laterális mérési területekhez képest. Megfigyeltük továbbá,

hogy a NAB csoportban minden régióban a denzitások szignifikánsan magasabbak voltak a SAS csoporttal szemben.

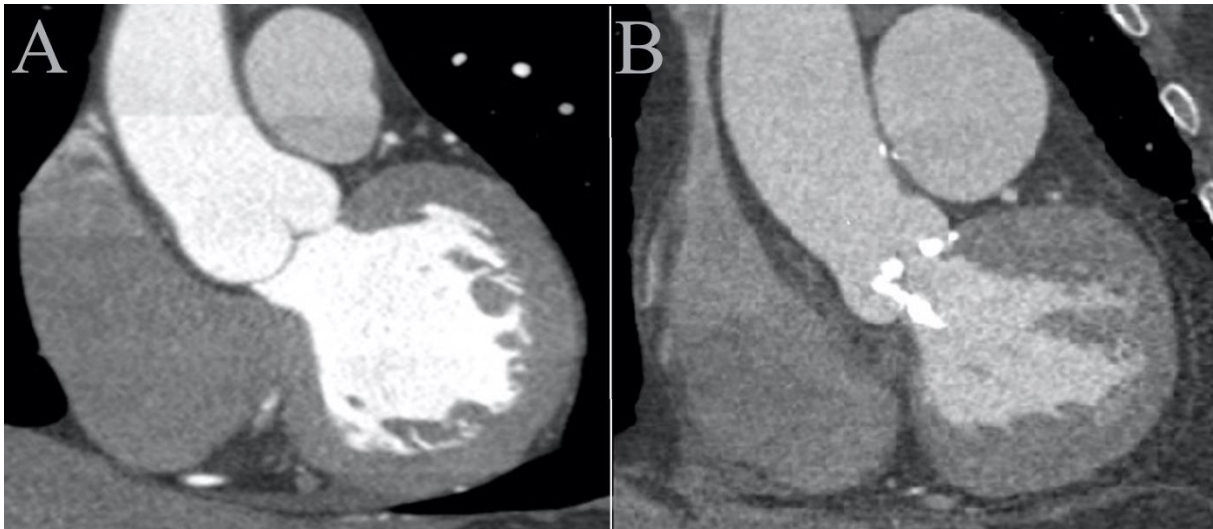
	SAS	NAB	<i>p</i>
4–5 mm-rel az aorta nyitása felett	266 ± 58	424 ± 91	<0,001
Az anulusz szintjén			
• jobb	152 ± 48	280 ± 65	<0,001
• bal	157 ± 50	263 ± 72	<0,001
• non-koronáriás	134 ± 49	259 ± 63	<0,001
A szinusz Valsalva középvezetékében centrálisan	257 ± 60	411 ± 88	<0,001
• jobb			
• bal	256 ± 60	407 ± 94	<0,001
• non-koronáriás	252 ± 62	391 ± 89	<0,001
A szinusz Valsalva középvezetékében oldalt	148 ± 47	276 ± 78	<0,001
• jobb			
• bal	157 ± 52	284 ± 83	<0,001
• non-koronáriás	133 ± 42	256 ± 87	<0,001
Szinotubuláris junkció	264 ± 54	415 ± 87	<0,001
Szinotubuláris junkciótól 4 cm-re	261 ± 55	419 ± 94	<0,001

8. táblázat: A 12 ponton mért denzitás értékek HU-ban mind a két csoportban. A szignifikanciaszintet $p < 0,05$ értéknél állapítottuk meg, a szignifikáns eltéréseket félkövér kiemeléssel jelöltük.



9. ábra: A két csoport átlagos denzitás értékeinek grafikus ábrázolása. Minden régió esetében a normál aorta billentyűs csoportban magasabb denzitásokat mértünk.

A 10. számú ábrán (A és B) egy-egy frontális metszetű kontrasztanyagossal készített CCTA kép látható, amelyen mérések nélkül is szembevetendő a denzitás különbség. A jelentősen magasabb denzitású „A” ábra egy normál aorta billentyűvel rendelkező páciens felvételét, míg az alacsonyabb denzitású „B” ábra egy súlyos aorta sztenózisban szenvedő beteg felvételét mutatja.



10. ábra: Frontális metszetű kontrasztanyagossal készített CCTA-felvételek. „A” ábra: normál aorta billentyű; „B” ábra: sztenotikus aorta billentyű. CCTA: szív komputertomográfiás angiográfia

A CCTA-n a méréseket két különböző szakorvos (képalkotó kardiológus és radiológus) végezte el. A 9. számú táblázatban láthatjuk a mérési eredmények közötti egyezések mértékét. Két módszerrel is megerősítettük, hogy a mérések közötti megbízhatóság, szinte minden régióban, elfogadható, bizonyos esetekben kifejezetten megbízható.

Az intraklassz korrelációs együttható (ICC) számítása minden régióban szignifikáns egyezést mutatott a vizsgálók által mért értékek között.

A Bland–Altman analízis alapján a mérések eredményei között az AN, VLN és VLR régiók kivételével megfelelő egyezés igazolódott. Megfigyelhető továbbá, hogy az AN és 4STJ régiók kivételével az egyik vizsgáló minden esetben magasabb denzitás értéket határozott meg.

	ICC	<i>p</i>	Bias	Bias SD	Az elfogadott érték 95%	
					-tól	-ig
4–5 mm-rel az aorta nyitása felett	0,878	<0,001	5,38	42,19	-77,31	88,07
Az anulusz szintjén						
• jobb	0,455	<0,001	94,03	56,89	-17,46	205,50
• bal	0,623	<0,001	75,31	42,05	-7,11	157,70
• non-koronáriás	0,411	<0,001	108,40	47,48	15,31	201,40
A szinusz Valsalva középvezetékében centrálisan						
• jobb	0,930	<0,001	-0,60	30,63	-60,62	59,43
• bal	0,947	<0,001	6,12	25,67	-44,20	56,45
• non-koronáriás	0,874	<0,001	15,09	42,14	-67,50	97,68
A szinusz Valsalva középvezetékében laterálisan						
• jobb	0,421	<0,001	96,96	43,78	11,16	182,80
• bal	0,382	<0,001	89,46	46,62	-2,308	181,2
• non-koronáriás	0,371	<0,001	102,6	44,89	14,61	190,60
Szinotubuláris junkció	0,978	<0,001	1,95	17,22	-31,80	35,70
Szinotubuláris junkciótól 4 cm-re	0,981	<0,001	-6,40	13,69	-33,24	20,43

9. táblázat: A két egymástól független vizsgáló által mért denzitás értékek közti korreláció. A bal oldali két oszlop az ICC- és *p*-értékeket mutatja; a jobb oldali négy oszlop a Bland-Altman-analízis eredményeit tartalmazza. *ICC*: intraklassz korrelációs együttható; *p*: a szignifikanciát jelenti; *SD*: szórás.

Harmadik lépésben megvizsgáltuk a szívvultrahanggal mért paraméterek (MG, PG, AVA, V_{\max} , LVEF, aorta regurgitáció) és a CCTA vizsgálattal mért denzitás értékek közötti korrelációt, amelynek eredményét a 10.számú táblázatban láthatjuk.

Az AVA és a denzitások között szignifikáns összefüggést találtunk nyolc régióban, az AR ($p=0,020$), AL ($p=0,044$), VLR ($p=0,006$), VLN ($p=0,060$), VCR ($p=0,006$), VCN ($p<0,001$), STJ ($p=0,011$) és 4SJT ($p=0,004$) esetében. Az AAV, VLL, és VCL nem mutatott korrelációt az AVA értékével.

A VLR régióban mért denzitás érték, minden AS-t meghatározó szívvultrahangos paraméterrel szignifikáns összefüggést mutatott (MG: $p=0,004$; PG: $p=0,024$; V_{\max} : $p=0,008$; AVA: $p=0,009$).

Az AN régióban mért denzitás esetén kiemelhető, hogy nagymértékű, de nem szignifikáns összefüggést mutatott ($p=0,06$) az AVA-val, azonban a többi AS-t meghatározó szívvultrahangos paraméterrel szignifikáns korreláció igazolódott (MG: $p=0,027$; PG: $p=0,037$; V_{\max} : $p=0,031$).

Az LVEF és az aorta billentyű regurgitációja nem mutatott összefüggést a denzitás értékekkel.

A jobb kamrai kifolyótraktusban mért denzitás értékekben nem volt különbség a két csoport között: $151,93 \pm 58,33$ vs. $144,67 \pm 65,20$, $p=0,607$. A bal kamrai kifolyó traktusban azonban a SAS csoportban a denzitás értékek szignifikánsan magasabb értékeket mutattak: $374,36 \pm 118,99$ vs. $269,48 \pm 61$, $p=0,001$.

	MG (Hgmm)	PG (Hgmm)	V _{max} (m/s)	AVA (cm ²)	LVEF (%)	Aorta regurgitáció
4–5 mm-rel az aorta nyitása felett	R = 0,073	R = 0,034	R = 0,035	R = -0,302	R = 0,136	R = 0,167
	p = 0,652	p = 0,837	p = 0,829	p = 0,058	p = 0,404	p = 0,303
Az anulusz szintjén	R = 0,164	R = 0,149	R = 0,239	R = -0,366	R = -0,168	R = 0,251
	• jobb	p = 0,311	p = 0,359	p = 0,137	p = 0,020	p = 0,301
• bal	R = 0,050	R = -0,015	R = -0,048	R = -0,320	R = -0,119	R = 0,372
	p = 0,760	p = 0,927	p = 0,768	p = 0,044	p = 0,463	p = 0,018
• non-koronáriás	R = 0,349	R = 0,332	R = 0,341	R = -0,300	R = 0,023	R = 0,263
	p = 0,027	p = 0,037	p = 0,031	p = 0,060	p = 0,890	p = 0,101
A szinusz Valsalva középvezetékén centrálisan	R = 0,127	R = 0,123	R = 0,197	R = -0,430	R = 0,207	R = 0,093
	• jobb	p = 0,434	p = 0,449	p = 0,227	p = 0,006	p = 0,201
• bal	R = 0,058	R = 0,057	R = 0,075	R = -0,216	R = 0,192	R = 0,190
	p = 0,724	p = 0,728	p = 0,647	p = 0,180	p = 0,236	p = 0,240
• non-koronáriás	R = 0,240	R = 0,210	R = 0,247	R = -0,523	R = 0,255	R = -0,013
	p = 0,135	p = 0,193	p = 0,124	p = 0,001	p = 0,113	p = 0,937
A szinusz Valsalva középvezetékén laterálisan	R = 0,448	R = 0,355	R = 0,412	R = -0,407	R = -0,076	R = 0,273
	• jobb	p = 0,004	p = 0,024	p = 0,008	p = 0,009	p = 0,642
• bal	R = 0,072	R = 0,053	R = -0,026	R = -0,224	R = 0,131	R = 0,220
	p = 0,661	p = 0,744	p = 0,873	p = 0,165	p = 0,421	p = 0,173
• non-koronáriás	R = 0,269	R = 0,253	R = 0,243	R = -0,535	R = -0,030	R = 0,136
	p = 0,093	p = 0,116	p = 0,131	p < 0,001	p = 0,854	p = 0,404
Szinotubuláris jukció	R = 0,072	R = 0,083	R = 0,130	R = -0,399	R = 0,219	R = 0,092
	p = 0,657	p = 0,611	p = 0,425	p = 0,011	p = 0,176	p = 0,574
Szinotubuláris jukciótól 4 cm-re	R = 0,166	R = 0,139	R = 0,181	R = -0,442	R = 0,324	R = 0,165
	p = 0,305	p = 0,393	p = 0,265	p = 0,004	p = 0,042	p = 0,307

10. táblázat: A szívultrahangos paraméterek és CCTA-denzitás értékek közötti korreláció SAS-ban. *MG*: átlagos nyomásgrádiens; *PG*: csúcs nyomásgrádiens; *V_{max}*: maximális sebesség a billentyű felett; *AVA*: aorta billentyű nyitási területe; *LVEF*: bal kamrai ejekciós frakció; *SD*: szórás. A szignifikanciaszintet $p < 0,05$ értéknél állapítottuk meg, a szignifikáns eltéréseket félkövér kiemeléssel jelöltük.

Az 11. táblázat bemutatja az egyes régiók határértékeinek szenzitivitását, specificitását, Youden indexét és AUC értéket. A Youden-index esetében a legmagasabb érték az AR régióban (0,8167), a legalacsonyabb a VLL régióban (0,6833) volt. Az AUC az AR esetén a legmagasabb, a legalacsonyabb pedig a VCN mérési pontban: 0,930 és 0,857. A denzitás küszöbértékénél mért p érték minden régióban szignifikáns prognosztikai értékkel bírt.

	AUC	<i>p</i>	Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)	Youden index	Küszöbérték (HU)
4–5 mm-rel az aorta nyitása felett	0,897	<0,001	97,5	80	0,7750	377
Az anulusz szintjén	0,930	<0,001	95,0	86,67	0,8167	236,3
• jobb						
• bal	0,877	<0,001	92,5	80,0	0,7250	221,9
• non-koronáriás	0,915	<0,001	90,0	86,67	0,7667	206,8
A szinusz Valsalva középvonalában centrálisan	0,892	<0,001	95,0	80,0	0,7500	357,5
• jobb						
• bal	0,884	<0,001	85,0	86,67	0,7167	319,4
• non-koronáriás	0,857	<0,001	90,0	80,0	0,7000	339,1
A szinusz Valsalva középvonalában oldalt	0,887	<0,001	92,5	80,0	0,7250	211,6
• bal	0,895	<0,001	95,0	73,33	0,6833	231,8
• non-koronáriás	0,902	<0,001	90,0	80,0	0,7000	180,2
Szinotubuláris junkció	0,887	<0,001	92,5	80,0	0,7250	346,3
Szinotubuláris junkciótól 4 cm-re	0,920	<0,001	92,5	80,0	0,7250	334,3

11. táblázat: Minden régióban magas szenzitivitást, specificitást és AUC értékeket mértünk a küszöbértékeknél. *AUC: görbe alatti terület; p a szignifikancia; HU: Hounsfield-egység*

6 MEGBESZÉLÉS

6.1 Akut koronária szindrómában a kulprit ér áramlásának és az érintett szegment 3D paramétereinek vizsgálata

A demográfiai adatok értékelése során, NSTEMI esetén szignifikánsan több társbetegségben szenvedtek a páciensek (hipertónia, diabétesz, korábbi szívinfarktus), STEMI esetén pedig szignifikánsan több esetben alkalmaztak Na-heparint a mentőkben, amely nem meglepő, hiszen ez a STEMI ellátási protokolljának fontos része.

A csoportok közötti összehasonlításban, STEMI-ben számottevően, de nem szignifikánsan magasabb PCI előtti TFC értékeket találtunk, amely oka feltehetőleg a nagyobb tömegű trombus következménye lehetett.

A csoportokon belüli összehasonlításban STEMI esetén az áramlás jelentősen javult a koronária intervenciót követően, tehát a TFC értékek szignifikáns csökkenést mutattak. NSTEMI esetén a TFC csökkenése nem volt szignifikáns, amelyre magyarázatként szolgálhat, hogy NSTEMI-ben a plakkok mikroembolizációja nagyobb mértékben ronthatja a kapilláris keringést.

Umman és munkatársai bizonyították, hogy PCI után a TFC csökkenése és ezzel együtt az FFR növekedése, együttesen igazolják az intervenció sikerességét [23,28,52]. Hayiroğlu és munkatársai kardiogén sokkal szövődött STEMI-n átesett betegek PCI utáni TFC változását vizsgálták. Eredményeik alapján, ha a TFC érték kettővel vagy többel nő (tehát az áramlás jelentősen romlik) az független prediktora a mortalitásnak [53]. A fenti tanulmányokat figyelembe véve megállapíthatjuk, hogy a funkcionális paraméterek, mint például az FFR és a TFC, jól korrelálnak számos 3D paraméterrel és a mortalitással. Korábbi tanulmányunkban bebizonyítottuk, hogy stabil koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél a 3D paraméterek, mint a szűkület területe és plakk térfogata jól korrelálnak az FFR-rel [23].

A 3D paraméterek vizsgálata során, nem találtunk szignifikáns eltérést a két csoport között, ami meglehetősen hasonló plakk morfológiai jellemzőkre utalhat, ami részleges választ ad kérdésünkre a plakk jellemzőivel kapcsolatban az ACS különböző formáiban, STEMI és NSTEMI esetén.

A TFC $\Delta \geq 3$ és TFC $\Delta < 3$ csoportok kialakítása során az NSTEMI csoportból szignifikánsan több beteg került a $\Delta \geq 3$ csoportba, míg a Na-heparin terápiában részesülő betegek szignifikánsan nagyobb arányba kerültek a $\Delta < 3$ csoportba.

A 3D paraméterek vizsgálatakor szignifikánsan magasabb értékeket találtunk a $\Delta \geq 3$ csoportban az MLD, MLA és az MLD referencia átmérőjének esetében. Felmerül a kérdés, hogy a nagyobb lumen, tehát a kisebb plakk-térfogat, miért okoz intervenciót követően csökkenő koronária áramlást. Ez feltehetőleg annak köszönhető, hogy a hemodinamikailag nem szignifikáns, de többszörös lézióval rendelkező plakkok esetén nagyobb mennyiségű plakk törmelék keletkezik, mint egy súlyosabb, de "magányos" lézióval rendelkező plakk esetében.

Vizsgálatainkat ezután külön a STEMI és NSTEMI csoportokon belül folytattuk a $\Delta \geq 3$ és $\Delta < 3$ tükrében. A STEMI csoporton belül nem találtunk szignifikáns eltérést. Az NSTEMI vizsgálatakor azonban az eltérések hasonlóak voltak, mint a $\Delta \geq 3$ csoportban az ACS formájától függetlenül, hiszen a $\Delta \geq 3$ betegek jelentős hányadát az NSTEMI csoport tagjai alkották. A nagyobb MLD és MLA magasabb kockázatot jelentett az intervenciót követő jelentősen romló koronária áramlásra ($\Delta \geq 3$). A legerősebb független prognosztikai tényező a lézió területének százalékos aránya lett az MLD esetén.

A kórházi halálozás NSTEMI esetén egy, míg STEMI esetén három esetben fordult elő. Az alacsony kórházi halálozás azzal magyarázható, hogy egyetlen beteg sem érkezett kardiogén

sokkban, valamint, hogy TIMI 0 és I. esetén a betegek kizárásra kerültek. A hosszútávú követés során kapott eredményeink hasonlóak voltak az irodalmi adatokkal [54].

A GP IIb/IIIa receptor gátló alkalmazásában nem volt szignifikáns különbség azok között, akik GP IIb/IIIa receptor gátló kezelésben részesültek és azok között, akik nem, azonban tendencia szerűen jobb túlélést tapasztaltunk azon betegek között, akik kaptak GP IIb/IIIa receptor gátlót. STEMI esetén a tendencia ugyanez volt, és egyetlen IIb/IIIa receptor gátlót kapó beteg sem halt meg a 6 éves követés során, amely a gyógyszer biztonságossága mellett szól.

Az eredmények tekintetében felmerül a kérdés, hogy mivel lehetne javítani a PCI utáni koronária áramlást azoknál a betegeknél, akiknél a fent említett paraméterek fennállnak. Egyik megoldásként szóba jöhetne GP IIb/IIIa receptor gátló használata, azonban az elmúlt húsz évben az irányelvek alapján jelentősen lecsökkent a GP IIb/IIIa receptor gátlók szerepe ACS-ben.

Az NSTEMI-t illetően Tricoci és munkatársai megállapításai szerint a GP IIb/IIIa receptor gátló használata szignifikáns, de mérsékelt iszkémiás előnyt jelentett [55], míg Sciahbasi és munkatársai szerint a GP IIb/IIIa receptor gátlók korai adása, NSTEMI-ben az ismételt iszkémiás események jelentős csökkenésével járt együtt [56].

A STEMI és a GP IIb/IIIa receptor gátlók kapcsolatában de Luca és munkatársai egyik kutatásukban a 30 napos mortalitást vizsgálva arra a megállapításra jutottak, hogy magas iszkémiás kockázatú betegeknél az alkalmazása erősen ajánlott [57], egy másik vizsgálatuk során pedig azt bizonyították, hogy a GP IIb/IIIa receptor-gátlók korai adása STEMI-ben intervenció során jelentős előnyökkel járt a vaszkuláris végpontok és az ST eltérések normalizálódásában. Mindent összevetve azonban irodalmi adatok alapján csak az abciximab esetében volt egyértelmű javulás a mortalitásban. [58].

6.2 Aorta sztenózis súlyosságának megítélése CCTA vizsgálat segítségével

A demográfiai adatok összehasonlításában a SAS-ban szenvedő betegek életkora szignifikánsan magasabbnak bizonyult, mely abból adódik, hogy az AS leggyakoribb oka, a kalcifikáció egy hosszú progresszív folyamat, így ez a betegség leginkább az idősebb populációt érinti.

Vizsgálataink során megfigyeltük, hogy az aorta billentyű állapotától függetlenül minden esetben a centrális régiókban a denzitás értékek magasabbak voltak, mint a laterális régiókban.

A hipotézisünk szerint a súlyosan sztenotikus aorta billentyűn keresztül áramló vér megnövekedett sebessége befolyásolhatja a kontrasztsűrűséget a perivalvuláris régióban. Az egészséges aorta billentyűvel élő páciensek esetében a denzitás értékek az összes perivalvuláris régióban magasabb értéket mutattak.

A szakirodalomban számos folyadékdinamikai modell sikeresen vizsgálta az áramlás és a nyomás változásait AS esetén. [59]. *In vivo és vitro* mérések alapján, normál aorta billentyű esetén a bal kamrából a felszálló aortába áramló vér paraméterei nem változnak, így az energia állandó marad. Azonban, AS esetén az aorta billentyű nyitási területe lecsökken, ezzel arányosan a vér áramlási sebessége, valamint egyidőben az áramlás mozgási energiája nőni fog. Ahogy a véráramlás eléri a szinusz Valsalva laterális részeit, valamint a felszálló aorta ívét, a véráramlás lelassul és statikus energiává alakul. Traeger és munkatársai azt vizsgálták, hogy a nyomásváltozásért milyen mértékben felelős a billentyű szűkülete. Ezt nevezték a billentyű ellenállási indexének (IVR), amely alapján egy $0,9 \text{ cm}^2$ -es AVA esetén az IVR 0,9 lesz, azaz a nyomásesés 90%-a, a billentyű szűkületéből adódik [60]. Hoeijmakers és munkatársai egy számítógépes szoftver segítségével számszerűsíteni is tudták a sztenotikus billentyűből adódó ellenállását, amely a fent említett nyomásváltozást eredményezi [61].

Mindezek ismeretében érthetővé válik, hogy a „jet”-hez közeli régiókban, minden szisztolés fázis alkalmával az áramlás növekedni fog, így ezekben a régiókban a denzitás gyorsan nő, míg a távolabbi, laterális régiókban az áramlás lassulása miatt, a denzitás növekedése hosszabb időt vesz igénybe.

Fontos tényező továbbá, hogy a denzitás értékei folyamatosan változnak, mivel a kontrasztanyag injektálása 10-15 mp-ig tart. Ebből kiindulva, feltételezhető, hogy a denzitás különbségek az idő múlásával megszűnnek, és egy állandósult állapot alakul ki.

A két csoportban különböző indikációk miatt végeztük el a CCTA vizsgálatokat, így a protokollok, ezen belül a jó adagolási sebessége (IDR) nem egyeztek meg. Kérdéses, hogy a két csoport között a denzitásbeli különbségek, ennek köszönhetőek-e? Lell és munkatársai különböző protokollok és beállítások mellett vizsgálták a kontraszt denzitások változásait a pulmonális törzstől az aorta ágaiig. Változó mértékben módosították az injektálási sebességet, csőfeszültséget, IDR-t. Eredményeik alapján protokolltól függetlenül a pulmonális törzs esetén nem találtak szignifikáns eltérést a denzitások között, azonban a felszálló aortában a legnagyobb IDR és a legalacsonyabb csőfeszültség (70kV) mellett, szignifikánsan magasabb denzitás értékek igazolódtak, átlagosan 120-130 HU különbséggel [62]. Vizsgálataink során, mi minden CCTA esetén, ugyanazt a csőfeszültséget (100 kV) használtuk, különböző IDR-ek mellett (0,75 g/s sztenotikus billentyű esetén és 1,5 g/s normál billentyűknél), ami körülbelül 130 és 150 HU különbséget eredményezett a két csoport között. Ebből azt feltételezzük, hogy azonos injekciós protokoll (azonos csőfeszültség és IDR) alkalmazása mellett is fennállnának ezek a különbségek mindkét csoport esetében.

Továbbá feltételeztük, hogy SAS esetén a denzitás változás korrelálhat a szívtultrahangos vizsgálatok során mért paraméterekkel, amelyek a billentyű betegség súlyosságát határozzák meg. A szívtultrahangos paramétereken belül csak az AVA mutatott szignifikáns korrelációt szinte az összes régióban mért denzitás értékkel. Ennek legvalószínűbb

magyarázata, hogy a degenerált aorta billentyűn belüli kalcifikáció mértéke és eloszlása nem egységes. A billentyűk változó degenerációja miatt az aorta billentyű felett mért nyomásgrádiensek és a V_{\max} esetén eltérő értékek születhetnek, mivel a kamrából érkező turbulens áramlás iránya nagy variabilitást mutathat. Az AVA azonban a legstabilabb paraméter, mivel időintegrálok, az LVOTVI és az AOV VTI alapján számítjuk, így kisebb szórást mutathat a betegek között. A szakirodalomban nem találtunk olyan közleményt, amely az aorta billentyű meszesedési mintázatát tárgyalta volna. A mi betegpopulációnkban, minden betegnek három tasakos aorta billentyűje volt és mind a három tasak jól mozgott. A kalcium-pontszámítás egy lehetséges módja lenne annak, hogy számszerűsíteni tudjuk a billentyűk kalcifikációjának mértékét.

Az összes AS súlyosságára utaló szívultrahangos paraméter és a CCTA-n mért denzitás értékek között kizárólag a VLR esetén találtunk szignifikáns korrelációt. Ennek magyarázata az, hogy a felszálló aorta nagyobb görbülete jobb oldali irányba esik és a „jet” így arra tart, és ebben a régióban stabilabb, mint a másik oldalon [61].

Mérsékleten távol az aorta billentyűtől, ahol a legnagyobb a vér sebessége, az STJ és 4STJ régiókban még mindig magas denzitásokat mértünk, amelynek oka feltehetőleg az, hogy a vér áramlási sebessége nem csökkent olyan mértékben, ami denzitásbeli különbséget okozott volna.

Az RVOT régióban, nem volt különbség a denzitásokban a két csoport között, amelynek az oka valószínűleg az, hogy a kontrasztanyag hígulása itt már olyan mértékű, hogy gyakorlatilag a vérrel egyezik meg. Az LVOT esetében azonban a SAS csoportban szignifikánsan magasabb denzitás igazolódott, ami magyarázza az alacsonyabb denzitásokat a perivalvuláris régiókban SAS esetén.

Mivel a CCTA az aorta sztenózis tekintetében egy új diagnosztika megközelítés lehetne, a hatékonyságát a ROC analízis és a Youden-index segítségével vizsgáltuk, amely a specificitás és szenzitivitás függvényében mutatják meg a diagnosztikai értékét egy vizsgálómódszernek. A Youden-index 0,5 feletti érték esetén a diagnosztikai eljárást megfelelőnek értékeli. Esetünkben a legalacsonyabb érték is 0,6833 volt, tehát a CCTA, mint alternatív vizsgálómódszer, ígéretes lehetőség lehet a SAS diagnosztizálásában.

Az összes régió közül az AAV esetében igazolódott a legjobb statisztikai eredmény. Ennek az lehet az oka, hogy a véráramlás itt a leginkább hasonló a betegek között a geometriai stabilitás miatt. Ez alapján a SAS diagnosztizálásának szempontjából ez a régió lehetne a legoptimálisabb.

A 12. táblázat a legnagyobb mintaszámú, hasonló beteganyaggal és vizsgálati módszerekkel rendelkező vizsgálatokat mutatja be. Az eredmények egybehangoznak a mi eredményeinkkel [63-67].

	AUC		Szenzitivitás (%)		Specifititás (%)	
	Nő	Férfi	Nő	Férfi	Nő	Férfi
Katagiri et al,	0,93	0,88	91,50	84,80	89,30	83,30
Pawade et al,	0,92	0,89	87	80	84	82
Messika-Zeituon et al,	0,89		93		83	
Clavel et al,	0,91	0,90	86	89	89	80
Ouchi et al,	0,957	0,955	87,10	84,60	93,20	97,10

12. táblázat: Az aorta billentyű meszesedés és szívtultrahangos paraméterek közti korrelációk vizsgálata. *AUC: a görbe alatti terület.*

Az eredmények alapján, a CCTA egy ígéretes kiegészítő diagnosztikai lehetőség lehetne SAS esetén. Amint azt fentebb említettem, az esetek egyharmadában a SAS diagnózisa nem egyértelmű, mivel a szívtultrahanggal mért paraméterek között ellentmondás lehet. Ezekben az esetekben a kiváló reprodukálhatóságú CCTA paraméterek segítséget nyújthatnának a szignifikáns és nem szignifikáns AS elkülönítésében, különösen akkor, ha a CMRI nem áll rendelkezésre a kérdés tisztázására [68-69]. Az eredményektől függetlenül, a szívtultrahang továbbra is az elsőként választandó vizsgálati módszer, hiszen a legköltséghatékonyabb, leggyorsabb, legkönnyebben elérhető, nagyon érzékeny és specifikus az AS diagnosztizálására és követésére.

6.3 A vizsgálatok korlátozó tényezői

A TFC értékek mérésénél a szívfrekvencia, a szívciklus aktuális fázisa a kontrasztanyag injektálásakor és a beadott nitrát mennyisége mind befolyásoló tényezők lehetnek [63]. Vizsgálataink során a szívfrekvencia standardizálása nem történt meg.

A CCTA mérések során a vizsgálat egyik fő korlátja az alacsony mintaszám volt, amelynek oka, hogy a méréseket abban a fázisban végeztük (20%-os RR-intervallum), ahol az aorta billentyű teljesen nyitott állapotban volt. Ez a rekonstrukció azonban kizárólag retrospektív módon elvégzett vizsgálat esetén érhető el, amely nagyobb sugárterheléssel jár, ezzel ártva az ALARA (megfelelő képminőség a lehetséges legalacsonyabb sugárdózissal) elvnek. Az új és továbbfejlesztett CCTA-technikák ezt a problémát feloldhatnánk.

A két betegcsoportot az eltérő indikáció miatt, más-más protokoll szerint vizsgálatuk, amely során a különbség a kontrasztanyag mennyiségében és az injektálás sebességében volt. Bár a szakirodalom szerint a különböző protokollok nem feltétlenül változtatják meg az eredményeket, az objektivitás érdekében a vizsgálat során ugyanazokat a paramétereket/beállításokat lenne érdemes használni.

A vizsgálat elvégzéséhez a könyökvéna kanülálása nem minden esetben volt kivitelezhető, ilyenkor kénytelenek voltunk az alkarból (vagy akár a másik karból) származó, kisebb lumenű vénát biztosítani, amely esetében a szívhez vezető út hosszának változása a denzitás értékét befolyásolhatta.

Vizsgálataink során kizárásra kerültek azok a betegek a SAS csoportból, akiknek nem magas grádiensű SAS-uk volt.

A CCTA vizsgálat, mint diagnosztikai eljárás mérlegelendő a szívultrahanggal szemben a sugárterhelés miatt, azonban a legújabb dóziscsökkentő technikák mellett az effektív sugárzás gyakorlatilag minimálisra csökkenthető.

A jövőben, a lehetőségekhez mérten a meszes aorta billentyű Agatston-pontszáma és denzitás mérése, vagy akár a kettő kombinálása még jobb prediktív értéket adhatna az AS diagnosztikájában. Jelenleg azonban nem áll rendelkezésre ehhez szoftveres háttér Centrumunkban.

6.4 Etikai megfontolások

A kutatás minden része megfelelt az intézményi etikai bizottság engedélyének: DE RKEB/IKEB 6284/2022.

Az adatok felhasználását az 1964-es Helsinkai Nyilatkozatban és annak későbbi módosításaiban meghatározott etikai normáknak megfelelően végeztük.

A vizsgálatainkhoz szükséges beteg adatokat a helyi etikai bizottság szabályai és előírásai alapján, a betegek engedélyével gyűjtöttük össze. A vizsgálat során a betegek azonosítására alkalmas személyes adatokat nem használtunk.

6.5 Új tudományos eredmények

Kutatásunk első részében (ACS):

- Akut koronária szindrómában az infarktusért felelős érszakasz áramlási értékei (TFC) és 3D jellemzői a revaszkularizáció kimenetelét megbízhatóan előre jelzik
- A 3D paraméterek közül minél nagyobb a minimális lumen átmérője és területe (a lézió legszűkebb pontja), annál nagyobb az esély az intervenció utáni koronária áramlás csökkenésére.

Kutatásunk második részében (AS):

- CCTA vizsgálattal igazoltuk, hogy a 12 mérési régióban a centrális részeken a denzitás értékek szignifikánsan magasabbak
- SAS esetén mind a 12 mérési régióban szignifikánsan alacsonyabb denzitást mértünk a normál billentyűű esetekhez képest
- SAS-ban a CCTA segítségével mért perivalvuláris denzitások jelentős része korrelációt mutatott a szívultrahanggal mért aorta billentyű nyitási területtel, valamint az egyik régió denzitás értéke szignifikáns összefüggést mutatott az összes szívultrahangos paraméterrel.

7 ÖSSZEGZÉS

Kutatásunk első részében STEMI-n és NSTEMI-n átesett betegek koronária áramlásának változását vizsgáltuk intervenció előtt és után felhasználva az érintett érszakasz 3D rekonstrukcióját. Eredményeink alapján az érintett érszakasz áramlási értékei és 3D jellemzői a revaszkularizáció kimenetelét jól megjósolhatják. Minél nagyobb a lézió legszűkebb részének átmérője és területe, annál nagyobb az esély az intervenció utáni koronária áramlás csökkenésére. A hemodinamikai laborban egy személyre szabott szoftverrel néhány perc alatt kapott 3D paraméterek és a TFC mérésével együtt jó becslést adhatnánk a revaszkularizáció sikerességéről. Azokban az esetekben, amikor az intervenció után az áramlás jelentősen romlik (több, mint 3 képkockával nő a TFC), illetve a minimális lumen átmérő és terület kevésbé „szűk”, úgy GP IIb/IIIa receptor gátló kezelés pozitív hatású lehet.

Kutatásunk második részében SAS-ban szenvedő és normál aorta billentyűjű pácienseket vizsgáltunk CCTA segítségével, mérve a kontraszthalmozódást (denzitást) a szinusz Valsalvában és a felszálló aortában. Az aorta billentyű állapotától függetlenül a 12 mérési régióban a centrális részekben szignifikánsan magasabb denzitások igazolódtak. SAS esetén mind a 12 mérési régióban szignifikánsan alacsonyabb kontraszthalmozódást mértünk. SAS-ban a CCTA segítségével mért perivalvuláris denzitások jelentős része korrelációt mutatott a szívultrahanggal mért aorta billentyű nyitási területtel, valamint az egyik régió denzitás értéke szignifikáns összefüggést mutatott az összes szívultrahangos paraméterrel. Azokban az esetekben, amikor az AS súlyossága szívultrahangos vizsgálattal nem egyértelmű, a CCTA kiegészítő képalkotó módszerként szolgálhatna, illetve akkor is, ha nem billentyű betegség miatt készül a CCTA, és információ szükséges a billentyű állapotáról.

Kutatásaink alapján elmondhatjuk, hogy a szívbetegségek diagnosztikájában nem feltétlenül szükséges megelégedni egy vizsgálómódszer eredményeivel, mivel a technika fejlődésével lehetőség nyílt további képalkotó eszközök segítségével a lehető legmegbízhatóbb diagnózis felállítására.

8 SUMMARY

In the first part of our investigation, the flow changes of the culprit segment before and after the intervention in STEMI and NSTEMI patients using 3D reconstruction were investigated. Based on the results, several characteristics of the culprit region can determinate the outcome of the revascularization: the greater the diameter and area at the narrowest point, the lesser chance there is to have improved flow after the intervention. Based on these results, in the catheterization laboratory with a specialized software, in a few minutes one can get 3D coronary parameters, and with the TFC measurements possible success of the revascularization can be predicted. In those cases, when the post-in intervention flow decrease significantly ($TFC \Delta \geq 3$), or the minimal lumen diameter and area are „less” narrow, than GP IIb/IIIa receptor inhibitor might have a positive effect on the flow.

In the second part of the research, patients with normal and significantly diseased aortic valve have been investigated with CCTA, registration the contrast densities in the Valsalva sinus and the ascending aorta. In both groups, for all 12 regions, the densities were significantly higher in the central aortic jet area. In the SAS group, in all 12 regions the densities were significantly lower, and most of the perivalvular densities showed good correlation with the aortic valve opening area by echocardiography, highlighting one region that provided significant correlation with all echocardiography parameters. In those cases, when the severity of the aortic valve stenosis is not clear, CCTA can be and adjunctive investigation, or can provide details about the aortic valve in cases when the indication of CCTA is not of valvular.

Based on our investigation, it can be concluded, that in the diagnosis of heart disease one should not necessary be satisfied with a single investigation method. With the rapid improvement of medical soft- and hardware, it became possible to apply more imaging method the secure the most accurate diagnosis.

9 IRODALOMJEGYZÉK

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association,” *Circulation*, 2015. vol. 131, no. 4, pp. e29–e322
2. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, Alblooshi FMK, Almatrooshi MEAH, Alzaabi MEH, Al Darmaki RS, Lootah SNAH. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020 Jul 23;12(7): e9349.
3. Merkely B., Becker D. Szív-és érgyógyászat. Semmelweis Kiadó, Budapest. 2020. 174, 254.
4. Zhidkova EA, Shlipakov SV, Zaborova VA, Krikheli NI, Drapkina OM, Barnard RT, Gurevich KG. Risk Factors for Heart Disease in Working Railwaymen. *Am J Mens Health*. 2022 Nov-Dec;16(6):15579883221136983.
5. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Sep;32(9):2045-51.
6. Wang JC, Lise S, Normand T, Mauri L, Kuntz RE. Coronary artery spatial distribution of acute myocardial infarction occlusions. *Circulation* 2004, 110:278-84
7. Glagov S, Weisenberg E, Zarins C, Stankunavicius R, Kolettis GJ: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987, 316:1371-5
8. Maurovich-Horvat, P. et al. *Nat. Rev. Cardiol.* advance online publication 2014; doi:10.1038/nrcardio.2014.60
9. Cilla M, Peña E, Martínez MA, Kelly DJ. Comparison of the vulnerability risk for positive versus negative atheroma plaque morphology. *J Biomech* 2013. 26;46(7):1248-54
10. Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C13-8
11. Madder RD, Goldstein JA, Madden SP, Puri R, Wolski K, Hendricks M, Sum ST, Kini A, Sharma S, Rizik D, Brilakis ES, Shunk KA, Petersen J, Weisz G, Virmani R, Nicholls SJ, Maehara A, Mintz GS, Stone GW, Muller JE. Detection by near-infrared spectroscopy of large lipid core plaques at culprit sites in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol Interv* 2013, 6:838-46
12. Ylä-Herttuala S, Bentzon JF, Daemen M, Falk E, Garcia-Garcia HM, Herrmann J, Hoefler I, Jauhiainen S, Jukema JW, Krams R, Kwak BR, Marx N, Naruszewicz M, Newby A, Pasterkamp G, Serruys PW, Waltenberger J, Weber C, Tokgözoğlu L; ESC

Working Group of Atherosclerosis and Vascular Biology. Stabilization of atherosclerotic plaques: an update. *Eur Heart J.* 2013 Nov;34(42):3251-8.

13. Song FX, Zhou J, Zhou JJ, Shi YX, Zeng MS, Zhi-Yong Zhang ZY, Lv P, Sheng RF. The diagnosis of coronary plaque stability by multi-slice computed tomography coronary angiography. *J Thorac Dis* 2018Apr;10(4):2365-2376
14. Csanádi Z, Czuriga D. A szív és a verőerek betegségei. Debreceni Egyetemi Kiadó, Debrecen. 2019. 56-57; 73
15. Gallagher MJ, Raff GL. Use of multislice CT for the evaluation of emergency room patients with chest pain: the so-called "triple rule-out". *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008 Jan 1;71(1):92-9.
16. Picano E. Stress echocardiography. *Minerva Cardioangiol.* 2005 Jun;53(3):195-210.
17. Sechtem U, Baer FM, Voth E, Theissen P, Schneider CA. Stress functional MRI: detection of ischemic heart disease and myocardial viability. *J Magn Reson Imaging.* 1999 Nov;10(5):667-75.
18. Al-Sabeq B, Nabi F, Shah DJ. Assessment of myocardial viability by cardiac MRI. *Curr Opin Cardiol.* 2019 Sep;34(5):502-509.
19. Matsuo H, Kawase Y. FFR and iFR guided percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Interv Ther.* 2016 Jul;31(3):183-95.
20. Iannaccone M, Vadalà P, D'ascenzo F, Montefusco A, Moretti C, D'amico M, Gaita F, Clinical Perspective of Optical Coherence Tomography and Intravascular Ultrasound in STEMI Patients, *J Thorac Dis*, 2016 May;8(5):754-6
21. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018 Jan 7;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
22. Uveges A, Jenei C, Kiss T, Szegedi Z, Tar B, Szabo GT, Czuriga D, Koszegi Z: Three-dimensional Evaluation of the Spatial Morphology of Stented Coronary Artery Segments in Relation to Restenosis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019 Oct;35(10):1755-1763
23. Koložsvári R, Tar B, Lugosi P, Santa J, Beres Z, Ungvari T, Polgar P, Koszegi Z. Plaque volume derived from three-dimensional reconstruction of coronary angiography predicts the fractional flow reserve. *Int J Cardiol.* 2012 Oct 4;160(2):140-4
24. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at

presentation—an intravenous NPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*, 102 (2000), pp. 2031-2037

25. Tomoaki Hinohara, John B Simpson, Harry R Phillips, Richard S Stack, Transluminal intracoronary reperfusion catheter: A device to maintain coronary perfusion between failed coronary angioplasty and emergency coronary bypass surgery, *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 11, Issue 5, 1988, Pages 977-982
26. Lee SY, Mintz GS, Kim SY, et al. Attenuated plaque detected by intravascular ultrasound: clinical, angiographic, and morphologic features and post-percutaneous coronary intervention complications in patients with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:65-72
27. French J.K., Hyde T.A., Straznicki I.T., Andrews J., Lund M., Amos D.J., Zambanini A., Ellis C.J., Webber B.J., McLaughlin S.C., et al. Relationship between corrected TIMI frame counts at three weeks and late survival after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35:1516–1524.
28. Sahin M., Basoglu T., Canbaz F., Elcik M., Kosus A. The value of the TIMI frame count method in the diagnosis of coronary no-reflow: A comparison with myocardial perfusion, S.P.ECT in patients with acute myocardial infarction. *Nucl. Med. Commun.* 2002; 23:1205–1210.
29. Farooq V, Serruys PW, Mustafa AHS, Mamas AM, Nadim Malik, Alhous HA, El-Omar M, Hendry C, Rana DN, Shelton D, Wright PK, Narine N, Clarke B, Keavney B, Fath-Ordoubadi F, Fraser DG. Forward and Back Aspiration During ST-elevation Myocardial Infarction: A Feasibility Study. *EuroIntervention* 2016 Apr 8;11(14): e1639-48
30. Tanaka A, Kawarabayashi T, Nishibori Y, et al. No-reflow phenomenon and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105:2148-52
31. Eveborn, G.W.; Schirmer, H.; Heggelund, G.; Lunde, P.; Rasmussen, K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart* 2013, 99, 396–400.
32. Kanwar A, Thaden JJ, Nkomo VT, Management of Patients With Aortic Valve Stenosis, *Mayo Clin Proc*, 2018 Apr;93(4):488-508,
33. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, Pibarot P, Calcific aortic stenosis, *Nat Rev Dis Primers*, 2016 Mar 3;2:16006
34. (Grimard BH, Safford RE, Burns EL, Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment, *Am Fam Physician*, 2016 Mar 1;93(5):371-8
35. Baumgartner, H.; Hung, J.; Bermejo, J.; Chambers, J.B.; Edvardsen, T.; Goldstein, S.; Lancellotti, P.; LeFevre, M.; Miller, F.; Otto, C.M. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: A focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 2017, 18, 254–275.

36. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 12;43(7):561-632.
37. Eleid, M.F.; Sorajja, P.; Michelena, H.I.; Malouf, J.F.; Scott, C.G.; Pellikka, P.A. Flow-gradient patterns in severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: Clinical characteristics and predictors of survival. *Circulation* 2013, 128, 1781–1789.
38. Angelillis, M.; Costa, G.; de Backer, O.; Mochi, V.; Christou, A.; Giannini, C.; Spontoni, P.; De Carlo, M.; Søndergaard, L.; Miccoli, M.; et al. Threshold for calcium volume evaluation in patients with aortic valve stenosis: Correlation with Agatston score. *J. Cardiovasc. Med.* 2021, 22, 496–502.
39. Cartlidge, T.R.; Bing, R.; Kwiecinski, J.; Guzzetti, E.; Pawade, T.A.; Doris, M.K.; Adamson, P.D.; Massera, D.; Lembo, M.; Peeters, F.E.C.M.; et al. Contrast-enhanced computed tomography assessment of aortic stenosis. *Heart* 2021, 107, 1905–1911.
40. Baumgartner, H.; Falk, V.; Bax, J.J.; De Bonis, M.; Hamm, C.; Holm, P.J.; Iung, B.; Lancellotti, P.; Lansac, E.; Rodriguez Muñoz, D.; et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J*. 2017, 38, 2739–2791.
41. Liu, X.; Sun, A.; Fan, Y.; Deng, X. Physiological significance of helical flow in the arterial system and its potential clinical applications. *Ann. Biomed. Eng.* 2015, 43, 3–15.
42. Kilner, P.J.; Yang, G.Z.; Mohiaddin, R.H.; Firmin, D.N.; Longmore, D.B. Helical and retrograde secondary flow patterns in the aortic arch studied by three-directional magnetic resonance velocity mapping. *Circulation* 1993, 88, 2235–2247.
43. Morbiducci, U.; Ponzini, R.; Rizzo, G.; Cadioli, M.; Esposito, A.; de Cobelli, F.; Del Maschio, A.; Montevecchi, F.M.; Redaelli, A. In vivo quantification of helical blood flow in human aorta by time-resolved three-dimensional cine phase contrast magnetic resonance imaging. *Ann. Biomed. Eng.* 2009, 37, 516–531.
44. Youssefi, P.; Gomez, A.; He, T.; Anderson, L.; Bunce, N.; Sharma, R.; Figueroa, C.A.; Jahangiri, M. Patient-specific computational fluid dynamics-assessment of aortic hemodynamics in a spectrum of aortic valve pathologies. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017, 153, 8–20. e3.
45. Hedayat, M.; Asgharzadeh, H.; Borazjani, I. Platelet activation of mechanical versus bioprosthetic heart valves during systole. *J. Biomech.* 2017, 56, 111–116.
46. Markl, M.; Draney, M.T.; Miller, D.C.; Levin, J.M.; Williamson, E.E.; Pelc, N.J.; Liang, D.H.; Herfkens, R.J. Time-resolved three-dimensional magnetic resonance velocity

mapping of aortic flow in healthy volunteers and patients after valve-sparing aortic root replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005, 130, 456–463.

47. Shreenivas, S.; Kaneko, T.; Tang, G.H.L. Predicting the future of TAVR: An obituary to open aortic valve replacement? *Curr. Opin. Cardiol.* 2019, 34, 112–123
48. Zhang X, Puehler T, Frank D, Sathananthan J, Sellers S, Meier D, Both M, Blanke P, Seoudy H, Saad M, Müller OJ, Sondergaard L, Lutter G. TAVR for All? The Surgical Perspective. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022 Jul12;9(7):223.
49. Vinod H. Thourani RL. Use of Transaortic, Transapical and Transcarotid Transcatheter Aortic Valve Replacement in Inoperable Patients. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 1349–57.
50. Francone, M.; Budde, R.P.J.; Bremerich, J.; Dacher, J.N.; Loewe, C.; Wolf, F.; Natale, L.; Pontone, G.; Redheuil, A.; Vliegthart, R.; et al. CT and MR imaging prior to transcatheter aortic valve implantation: Standardisation of scanning protocols, measurements and reporting-a consensus document by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR). *Eur. Radiol.* 2020, 30, 2627–2650.
51. Ring, L.; Shah, B.N.; Bhattacharyya, S.; Harkness, A.; Belham, M.; Oxborough, D.; Pearce, K.; Rana, B.S.; Augustine, D.X.; Robinson, S.; et al. Echocardiographic assessment of aortic stenosis: A practical guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Res. Pract.* 2021, 8, G19–G59.
52. Umman B., Nisanci Y., Sezer M., Umman S., Yilmaz E., Oflaz H., Ozsaruhan O. The relationship between corrected TIMI frame count and myocardial fractional flow reserve. *J. Invasive Cardiol.* 2002; 14:125–128.
53. Hayiroğlu M.İ., Keskin M., Uzun A.O., Yıldırım D.İ., Kaya A., Çinier G., Bozbeyoğlu E., Yıldırım Türk Ö., Kozan Ö., Pehlivanoglu S., et al. Predictors of In-Hospital Mortality in Patients With, S.T.-Segment Elevation Myocardial Infarction Complicated With Cardiogenic Shock. *Heart Lung Circ.* 2019; 28:237–244.
54. Bouisset F., Ruidavets J.-B., Dallongeville J., Moitry M., Montaye M., Biasch K., Ferrières J. Comparison of Short- and Long-Term Prognosis between, S.T.-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *J. Clin. Med.* 2021; 10:180.
55. Tricoci P., Newby L.K., Hasselblad V., Kong D.F., Giugliano R.P., White H.D., Théroux P., Stone G.W., Moliterno D.J., Van de Werf F., et al. Upstream use of small-molecule glycoprotein iib/iiiA inhibitors in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: A systematic overview of randomized clinical trials. *Circ. Cardiovasc. Qual Outcomes.* 2011; 4:448–458.
56. Sciahbasi A., Biondi-Zoccai G., Romagnoli E., Valgimigli M., Rasoul S., van't Hof A., Lioy E., Stone G.W. Routine upstream versus selective downstream administration of glycoprotein Iib/IIIa inhibitors in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: A meta-analysis of randomized trials. *Int. J. Cardiol.* 2012; 155:243–248.

57. De Luca G., Navarese E., Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with, S.T.-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: A meta-regression analysis of randomized trials. *Eur. Heart J.* 2009;30:2705–2713.
58. De Luca G., Gibson C.M., Bellandi F., Murphy S., Maioli M., Noc M., Zeymer U., Dudek D., Arntz H.R., Zorman S. Early glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in primary angioplasty (EGYPT) cooperation: An individual patient data meta-analysis. *Heart.* 2008;94:1548–1558.
59. Weese J., Lungu A., Peters J., Weber F.M., Waechter-Stehle I., Hose D.R. CFD- and Bernoulli-based pressure drop estimates: A comparison using patient anatomies from heart and aortic valve segmentation of CT images. *Med. Phys.* 2017; 44:2281–2292.
60. Traeger, B.; Srivatsa, S.S.; Beussman, K.M.; Wang, Y.; Suzen, Y.B.; Rybicki, F.J.; Mazur, W.; Miszalski-Jamka, T. Methodological inaccuracies in clinical aortic valve severity assessment: Insights from computational fluid dynamic modeling of CT-derived aortic valve anatomy. *Theor. Comput. Fluid Dyn.* 2016, 30, 107–128.
61. Hoeijmakers, M.J.M.M.; Silva Soto, D.A.; Waechter-Stehle, I.; Kasztelnik, M.; Weese, J.; Hose, D.R.; de van Vosse, F.N. Estimation of valvular resistance of segmented aortic valves using computational fluid dynamics. *J. Biomech.* 2019, 94, 49–58
62. Lell, M.M.; Jost, G.; Korporaal, J.G.; Mahnken, A.H.; Flohr, T.G.; Uder, M.; Pietsch, H. Optimizing contrast media injection protocols in state-of-the art computed tomographic angiography. *Investig. Radiol.* 2015, 50, 161–167.
63. Ouchi, K.; Sakuma, T.; Nojiri, A.; Kano, R.; Higuchi, T.; Yakabe, H.; Hasumi, J.; Suzuki, T.; Fujioka, H.; Ogihara, A.; et al. Optimal threshold score of aortic valve calcification for identification of significant aortic stenosis on non-electrocardiographic-gated computed tomography. *Eur Radiol.* 2023, 33, 1243–1253
64. Messika-Zeitoun, D.; Aubry, M.; Detaint, D.; Bielak, L.F.; Peyser, P.A.; Sheedy, P.F.; Turner, S.T.; Breen, J.F.; Scott, C.; Tajik, A.J.; et al. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2004, 110, 356–362.
65. Katagiri, Y.; Yamasak, K.; Hatanaka, N.; Bota, H.; Tani, T.; Koga, T.; Setogawa, Y.; Misawa, M.; Ueda, T.; Yamazaki, S. Revisiting the Aortic Valve Calcium Score in Evaluating the Severity of Aortic Stenosis in Japanese Patients—A Single-Center Study. *Circ. Rep.* 2022, 4, 274–284
66. Pawade, T.; Clavel, M.; Tribouilloy, C.; Dreyfus, J.; Mathieu, T.; Tastet, T.; Renard, C.; Gun, M.; Jenkins, W.S.A.; Macron, L.; et al. Computed Tomography Aortic Valve Calcium Scoring in Patients With Aortic Stenosis. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 2018, 11, e007146.
67. Clavel, M.; Messika-Zeitoun, D.; Pibarot, P.; Aggarwal, S.R.; Malouf, J.; Araoz, P.A.; Michelena, H.I.; Cuffe, C.; Larose, E.; Capoulade, R.; et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: New insights from combined

Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013, 62, 2329–2338

68. Garcia, J.; Kadem, L.; Larose, E.; Clavel, M.-A.; Pibarot, P. Comparison between cardiovascular magnetic resonance and transthoracic Doppler echocardiography for the estimation of effective orifice area in aortic stenosis. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2011, 13, 25.
69. Chun, E.J.; Choi, S.I.; Lim, C.; Park, K.-H.; Chang, H.-J.; Choi, D.-J.; Kim, D.H.; Lee, W.; Park, J.H. Aortic stenosis: Evaluation with multidetector CT angiography and MR imaging. *Korean J. Radiol.* 2008, 9, 439–448.



**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/474/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Rácz Ágnes
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10037203

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Rácz, Á.**, Szabó, G. T., Papp, T., Csippa, B., Gyurki, D., Kracsó, B., Kószegi, Z., Kolozsvári, R.: Potential Clinical Usefulness of Post-Valvular Contrast Densities to Determine the Severity of Aortic Valve Stenosis Using Computed Tomography. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 10 (10), 1-14, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcdd10100412>
IF: 2.4 (2022)
2. **Rácz, Á.**, Rácz, I., Szabó, G. T., Üveges, Á., Kószegi, Z., Penczu, B., Kolozsvári, R.: The Effects of Percutaneous Coronary Intervention on the Flow in Acute Coronary Syndrome Patients-Geometry in Focus. *J. Pers. Med.* 12 (8), 1-11, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jpm12081264>
IF: 3.4

További közlemények

3. Nagy, L. T., Jenei, C., Papp, T. B., Urbancsek, R., Kolozsvári, R., **Rácz, Á.**, Ráduly, A. P., Veisz, R., Csanádi, Z.: Three-dimensional transesophageal echocardiographic evaluation of pulmonary vein anatomy prior to cryoablation: validation with cardiac CT scan. *Cardiovasc Ultrasound.* 21 (1), 1-11, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12947-023-00305-9>
IF: 1.9 (2022)
4. **Rácz, Á.**, Szabó, G. T., Erdei, N., Győry, F., Kolozsvári, R.: Heart failure caused by Takayasu's arteritis in the time of COVID-19: a case report. *ESC Heart Fail.* 9 (5), 3602-3607, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ehf2.14054>
IF: 3.8





5. Kolozsvári, R., Bakk, S., Tar, B., **Rácz, Á.**, Szabó, G. T., Kőszegi, Z.: Fractional Flow Reserve-Guided Stenting of Epicardial Collateral Channel in Chronic Left Main Total Occlusion. *Cardiovasc Revasc Med.* 33, 68-69, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carrev.2021.08.013>
6. Pápai, G., Csató, G., Rácz, I., Szabó, G. T., Bárány, T., **Rácz, Á.**, Szokol, M., Sárman, B., Édes, I., F., Czuriga, D., Kolozsvári, R., Édes, I.: The transtelephonic electrocardiogram-based triage is an independent predictor of decreased hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J. Telemed. Telecare.* 26 (4), 216-222, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.1177/1357633X18814335>
IF: 6.184
7. Kurczina, A., Kracsó, B., Balogh, L., **Rácz, Á.**, Vágó, H., Clemens, M., Csanádi, Z., Borbély, A.: Non-compact cardiomyopathy, avagy a baljós trabekuláltság. *Cardiol. Hung.* 49 (2), 65-70, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2019.49.2.124>

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 17,684

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 5,8

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, 2023.10.24.



11 TÁRGYSZAVAK

Háromdimenziós koronária plakk karakterisztika

Akut koronária szindróma

Koronária áramlás

Transzkatóéteres aorta billentyű csere

Aorta sztenózis, komputer tomográfia

Kontraszt denzitás

Szívultrahang

Tárgyszavak angolul:

Three dimensional coronary plaque characteristics

Acute coronary syndrome; coronary flow

Transcatheter aortic valve replacement

Aortic valve stenosis

Computed tomography

Contrast density

Echocardiography

12 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Elsősorban szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Kolozsvári Rudolfnak, aki PhD munkám kezdete óta támogatott, segített. Bármikor fordulhattam hozzá, mind emberileg, mind szakmailag maximálisan segítette a munkámat és szakmai fejlődésemet.

Köszönöm Édes István Professzor Úrnak és Csanádi Zoltán Professzor Úrnak, akik megteremtették a lehetőséget, hogy a DEKK Kardiológiai és Szívsebészeti Klinikán végezhessem a kutatásaimat.

Külön köszönet a közvetlen kollégáimnak: Kőszegi Zsolt Tanár Úrnak, Dr. Rác Ildikónak, Dr. Üveges Áronnak, Penczu Bencének, Dr. Kracsó Bertalannak, Dr. Papp Tamásnak, Csippa Benjáminnak, Gyürki Dánielnek. Továbbá Hodosi Katalinnak és Dr. Kardos Lászlónak a statisztikai számításokban való segítségükért. Köszönettel tartozom Dr. Szabó Gábor Tamásnak, aki mindvégig támogatott a PhD munkám során.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni a családomnak, legfőbbképpen Édesanyámnak és Édesapámnak, hogy végig támogattak szeretettel és türelemmel nem csak a PhD munkám, hanem egész életem során.

13 FÜGGELÉK

Saját munkám a kutatásban: betegek beválasztása, adatok elemzése, rekonstrukciós képek szerkesztésében való részvétel, képalkotó kardiológusként a CCTA vizsgálatok jelentős részének elvégzése, felügyelete, képanyag feltöltése, elemzése. A mérésekben való részvétel Dr. Kolozsvári Rudolf és Dr. Papp Tamás kollégák mellett.

A függelék az értekezés alapjául szolgáló in extenso közlemények különlenyomatait tartalmazza.