

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Szabó Gábor Tamás

**Funkcionális és fiziológiai kardiológiai vizsgálatok akut és
krónikus koszorúér betegségben**

DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2021

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Funkcionális és fiziológiai kardiológiai vizsgálatok akut és
krónikus koszorúér betegségben**

Dr. Szabó Gábor Tamás

Témavezető: Dr. Kőszegi Zsolt



DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2021

1. Tartalomjegyzék

1. Tartalomjegyzék – 2
2. Rövidítések listája – 4
3. Bevezetés és irodalmi áttekintés – 6
 - 3.1. Az iszkémiás szívbetegség és kórformái – 6
 - 3.2. Az akut koszorúér szindróma kimenetelét meghatározó időtényezők – 6
 - 3.3. Kardiogén sokk – 8
 - 3.3.1. Intraaortikus ballonpumpa – 8
 - 3.3.2. A kardiogén sokk prognózisát befolyásoló tényezők – 9
 - 3.4. A háromdimenziós képalkotás jelentősége a koronarográfiában – 10
 - 3.5. A koszorúerek fiziológiai vizsgálatai – 11
 - 3.5.1. A koszorúérleziók kialakulása és fiziológiai relevanciája – 11
 - 3.5.2. A koszorúérleziókhoz tartozó balkamrai ellátási terület – 14
 - 3.5.3. Frakcionált áramlási rezerv – 14
 - 3.5.4. Koronária áramlási rezerv – 16
 - 3.5.5. Frakcionált áramlási rezerv és koronária áramlási rezerv együttes meghatározása – 17
4. Célkitűzések – 19
5. Betegek és módszerek – 20
 - 5.1. Betegpopuláció – 20
 - 5.2. Telemedicinális úton történt EKG konzultáció – 21
 - 5.3. Iszkémiás idők – 21
 - 5.4. Echokardiográfia – 22
 - 5.5. Koronarográfia, perkután koronária intervenció – 22

- 5.6. Háromdimenziós koszorúér rekonstrukció – 23
- 5.7. Balkamrai ellátási terület meghatározása – 23
- 5.8. A balkamra perfúziós vizsgálata – 24
- 5.9. Frakcionált áramlási rezerv – 25
- 5.10. Koronária áramlási rezerv – 25
- 5.11. Áramlási szeparációs index – 28
- 5.12. Statisztikai feldolgozás – 29
6. Eredmények – 31
 - 6.1. Mortalitást meghatározó tényezők kardiogén sokkban – 31
 - 6.2. Intrakoronáriás fiziológiai paraméterek és összefüggéseik vizsgálata – 37
7. Megbeszélés – 42
 - 7.1. Mortalitást meghatározó tényezők prediktív szerepének értékelése kardiogén sokkban – 42
 - 7.2. Az intrakoronáriás fiziológiai paraméterek és összefüggéseik jelentősége – 44
8. Összefoglalás – 48
9. Új megállapítások – 49
10. Summary – 50
11. Key observations – 51
12. Irodalomjegyzék – 52
13. Tárgyszavak – 58
14. Keywords – 59
15. Köszönetnyilvánítás – 60
16. Függelék – 61

2. Rövidítések listája

2D – kétdimenziós

3D – háromdimenziós

AAR – vérellátás szempontjából veszélyeztetett terület (area at ischemic risk)

ACS – akut koszorúér szindróma (acute coronary syndrome)

BMS – csupasz fém sztent (bare metal stent)

CABG – koszorúér artéria áthidaló graft (coronary artery bypass graft)

CFR – koszorúér áramlási rezerv (coronary flow reserve)

CFR_{p-3D} – 3D koronarográfia adatok és intrakoronáriás nyomásadatokból kalkulált CFR

CI – konfidencia intervallum (confidence interval)

CK_{max} – kreatinin kináz maximális értéke

CO – perctérfogat (cardiac output)

COVID-19 – koronavírus betegség 2019 (coronavirus disease 2019)

CV – kardiovaszkuláris (cardiovascular)

DES – gyógyszer kibocsátó sztent (drug-eluting stent)

EF – ejekciós frakció

EKG – elektrokardiogram

FFR – frakcionált áramlási rezerv (fractional flow reserve)

FS_i – áramlási szeparációs index (flow separation index)

GFR – glomeruláris filtrációs ráta

GpIIb/IIIa – glikoprotein IIb/IIIa

HCC – Holistic Coronary Care szoftver (Coronart Kft., Debrecen, Magyarország)

HF – szívelégtelenség (heart failure)

IABP – intraaortikus ballonpumpa (intra-aortic balloon pump)

ic – intrakoronáriás (intracoronary)

ISZB – iszkémiás szívbetegség

KKSz – krónikus koszorúér szindróma

KS – kardiogén sokk

LAD – bal elülső leszálló koszorúér (left anterior descending coronary artery)

LCx – bal körbefutó koszorúér (left circumflex artery)

LM – bal közös koszorúér törzs (left main coronary artery)

LV – bal kamra (left ventricle)

MLA – legkisebb érkeresztmetszeti felszín (minimal lumen area)

NSTEMI – ST elevációval nem járó miokardiális infarktus

OMSZ – Országos Mentőszolgálat

OR – esélyhányados (odds ratio)

PAD – perifériás verőérbetegség (peripheral arterial disease)

PCI – perkután koronária intervenció (percutaneous coronary intervention)

QuBE – Quantitative Blush Evaluator program (University Medical Center Groningen, Hollandia)

RCA – jobb koszorúér (right coronary artery)

RF – rizikófaktor

ROC – hatásfokmérő karakterisztika (receiver operating characteristic)

STEMI – ST elevációval járó miokardiális infarktus

WSS – csúsztató feszültség (wall shear stress)

3. Bevezetés és irodalmi áttekintés

3.1. Az iszkémiás szívbetegség és kórformái

Az iszkémiás szívbetegség (ISZB) és szövődményei a számos új diagnosztikus, terápiás és prevenció eljárás, valamint alkalmazási gyakorlat ellenére továbbra is a halálozási statisztikák élén állnak a világ fejlett országaiban (1-3). Az ISZB kialakulásához a szívkoszorúerek generalizált ateroszklerotikus folyamata vezet, mely a diszlipidémia és az érfali gyulladással indukálta artériás remodelláció következtében eredményez szűkületet okozó fokális érfali plakk képződést (4).

Az ISZB megjelenési formái között a tünetek és a különböző vizsgálati módszerek együttes értékelésével differenciálhatunk. A krónikus koszorúér szindróma (KKSz) döntően effort panaszokat okoz. Az ISZB hirtelen fellépő mellkasi diszkomforttal jellemezhető kórformája az akut koszorúér szindróma (ACS, acute coronary syndrome), mely igen széles klinikai megjelenési képpel bír. Patológiai megfontolásból, figyelembe véve az elektrokardiogramon (EKG) látható repolarizációs eltéréseket is 3 fő ACS típus különíthető el: az ST elevációval járó miokardiális infarktus (STEMI), az ST elevációval nem járó miokardiális infarktus (NSTEMI), valamint a miokardium definitív károsodását nem okozó instabil angina (5; 6).

3.2. Az akut koszorúér szindróma kimenetelét meghatározó időtényezők

Számos paraméter befolyásolja az ACS kimenetelét, melyek között kritikus jelentőségű a diagnózis mihamarabbi felállítása és ezzel az adekvát terápia megkezdése (7). Az ACS prognózisát meghatározó időfaktorok az ellátás minőségi mutatói és részben a

betegek egészséggel kapcsolatos tájékozottságának jellemzői. Ezen időfaktorok között az akut fájdalom megjelenésétől az első egészségügyi ellátó értesítéséig számított hezitációs idő független a betegellátó rendszer működés szervezésétől. Az első egészségügyi ellátó mellkasi panasz esetén a beteg észlelésekor mihamarabb EKG regisztrátumot készít és értékeli a diagnózis felállításához. Az első észleléstől a kórházba érkezésig és felvételig (ajtóig) tartó intervallum adható meg a prehospitális ellátási és transzport időként, mely a mentőszolgálat szakmai és irányításszervezési minőségi mutatója. A kórházi felvételtől (ajtótól) több időintervallum is meghatározható, melyek a kórházi szervezést és ellátást jellemzik, ezek között a betegség szempontjából legmeghatározóbb a felvételtől az infarktusért felelős ér megnyitásáig tartó időintervallum (ajtó-ballon idő). A panaszok kezdetétől az infarktusért felelős ér első ballonos tágításáig tartó időintervallum a teljes iszkémiás idő, ez alatt az idő alatt az érintett miokardium nem kap megfelelő vérellátást, így az ACS prognózisa szempontjából ebben az értékben adható meg a teljes késlekedési idő (8).

A diagnózis felállításához tehát az első egészségügyi ellátó által készített, így legtöbb esetben prehospitálisan készült EKG szükséges. A standard 12 elvezetéses EKG mellett az ellátási irányelvek a telemedicinális eszközök alkalmazását is támogatják (5; 6). Erre vonatkozólag több vizsgálat támasztja alá, hogy a telemedicina keretein belül készült és direkt kardiológiai konzultációval értékelt EKG pozitív hatással van az ACS prognózisára (9; 10). Ennek okaként a gyorsan, validáltan történő EKG értékelés, az optimális betegútszervezés, a betegellátást végző kórház előzetes tájékoztatása és ezzel felkészülése az esetleges speciális ellátási igényű beteg fogadására, valamint az individuális terápia egyeztetése és prehospitális megkezdése jelölhető meg.

3.3. Kardiogén sokk

Az ACS legsúlyosabb komplikációja a kardiogén sokk (KS), mely jelentősen növeli az ACS mortalitását. A KS oka a hirtelen kialakuló kardiális diszfunkció, mely a perctérfogat (CO, cardiac output) csökkenéséhez vezet, és így hipotenzió, valamint szöveti hipoperfúzió útján okoz végeredményben többszervi elégtelenséget. Az akutan kialakuló KS hátterében ACS esetén jellemzően STEMI áll (11; 12). KS esetén is elsődleges a diagnózis gyors felállítása, ennek részeként EKG és szívultrahang vizsgálat. A KS diagnosztikájához hozzátartozik a sürgős koronarográfia és – ACS-hez társult KS esetén – definitív oki terápiaként a koszorúér revaszkularizáció, preferálandóan perkután koronária intervencióval (PCI, percutaneous coronary intervention). A gyógyszeres terápia célja KS-ben a szöveti perfúzió javítása a CO és a vérnyomás emelésével. Ehhez a folyadék háztartás rendezése mellett pozitív inotróp és vazopresszor hatású gyógyszerek alkalmazása javasolt. Megfigyelések támogatják KS-ben a levosimendan adásának pozitív hatását (13).

3.3.1. Intraaortikus ballonpumpa

A KS kezelésében a mechanikus keringéstámogató eszközök alkalmazása is megfontolandó (12; 14; 15). Az intraaortikus ballonpumpa (IABP, intra-aortic balloon pump) kezelés volt az első, széles körben elterjedt, a vizsgálatunk idején a terápiás protokoll részeként használt keringéstámogató eszköz. Az IABP növeli a szívizom perfúziót és indirekt módon a CO-t az utóterhelés csökkentése révén. Az eszköz használatának előnyeiről 1962-ben számoltak be először. A primer PCI alkalmazásának széleskörű elterjedése előtt az IABP hatása jelentősebb volt a koszorúér perfúzió és a miokardium oxigenizáció javításában. Az IABP kezelés során egy poliuretán anyagból készült ballont helyezünk a leszálló aortába

úgy, hogy annak proximális vége a baloldali arteria subclavia eredése alatt kb. 20 mm-nél helyezkedjen el. A ballont hélium gázzal töltjük meg a diasztole elején és a szisztolében leengedjük. A diasztole alatt a ballontól proximálisabban elhelyezkedő érpályában, így a koszorúerekben is javul a véráramlás, és ezzel az ellátott szövetek perfúziója. A ballon héliummal való feltöltését és leengedését a csatlakoztatott készülék EKG által vezérelve, vagy a nyomásváltozások mintázata alapján végzi (16).

Az aktuális ajánlások alapján a KS fennállásakor korábban rutinszerűen alkalmazott IABP csak speciális esetekben javasolt, mint pl. mechanikus szövődmény fellépésekor áthidaló terápiaként alkalmazva a szívműtétig (14). A korábbi irányelvekhez képest ezt a változást az IABP-SHOCK II (Intra-aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II, NCT00491036) klinikai vizsgálat eredménye indikálta, amelyben ACS-hez társult KS-ben az egyéves túlélést nem javította a PCI-t követő IABP kezelés (17). A vizsgálattal kapcsolatban számos kritika merült fel, így pl. az is, hogy a randomizációban klinikai paramétereket vettek csak figyelembe és az adatok értékelésénél nem súlyoztak a koszorúér eltérések kiterjedtségével, a veszélyeztetett balkamra (LV, left ventricle) terület és LV izomtömeg nagyságával, valamint a PCI hatására kialakult szívizom perfúziós változásokkal.

3.3.2. A kardiogén sokk prognózisát befolyásoló tényezők

A KS-sel szövődött ACS betegcsoport prognózisa a széles körben elterjedt PCI, valamint gyógyszeres és eszközös lehetőségek alkalmazásának köszönhetően az elmúlt években jelentősen javult (14). A mortalitást számos tényező befolyásolja, melyek között kiemelendő az életkor, a hipoxiás agykárosodás kialakulása, a jelentősen csökkent LV funkció, vagy az ellátás során szükségessé váló újraélesztés (14; 15). A mortalitási mutatók további javítása érdekében a betegség kimenetelét meghatározó újabb prediktorok feltárása

szükséges. Amennyiben ezek a faktorok módosíthatóak, vagy felismerésük módosítható tényezőhöz vezet, úgy beépíthetők a terápiás irányelvekbe. A KS potenciálisan rapid lefolyása miatt a randomizált klinikai vizsgálatok lehetőségei korlátozottak, így számos prediktor obszervációs tanulmányok során került felismerésre.

A diagnózis minél korábbi felállítása KS esetén is kritikus jelentőségű, a telemedicina szerepe azonban ennek vonatkozásában egyelőre nem került feltárásra. Továbbá, a vizsgálatok a legtöbb esetben nem terjednek ki az ACS szövődményeként jelentkező KS esetén az infarktusért felelős koszorúér eltérés lokalizációjának, illetve az általuk ellátott LV terület és ezzel a LV izomtömeg meghatározására, következésképpen ezen paraméterek mortalitást befolyásoló szerepére sem. Minthogy az ACS során az LV iszkémia szempontjából veszélyeztetett szívizom terület (AAR, area at ischemic risk) nagysága az ACS mortalitásának független prediktora (18), így feltételezhetően KS esetén is jelentőséggel bír. Ezen logika mentén, mint ahogy az ACS esetén a revaszkularizáció következtében kialakuló szívizom perfúzió javulás befolyásolja a betegség kimenetelét (6), ez az összefüggés a KS kezelésében is meghatározó lehet, még ha ennek szerepe a komplex állapotot figyelembe véve eltérhet.

3.4. A háromdimenziós képalkotás jelentősége a koronarográfiában

Úgy az ACS, mint a KKSz kivizsgálásának része az invazív koronarográfiás vizsgálat, mely során a panaszokért felelős koszorúér és az eltérés kiterjedtsége azonosítható. A koszorúerek anatómiai viszonyainak és patológiás elváltozásainak invazív feltárásában a standard kétdimenziós (2D) koronarográfia széles körben elterjedt, mely során több nézetből, kontrasztanyag alkalmazásával, átvilágító röntgen készülék alatt vizualizálható az érhálózat (19). Az eredmény pontosításában, az érlefutás részletesebb meghatározásában a

háromdimenziós (3D) kvantitatív koronarográfiás leképzés segíthet, mely a standard 2D koronarográfiás felvételek 3D rekonstrukciójával érhető el. A 2D és 3D koszorúér elemzés összevetésében az utóbbi bizonyult a léziók funkcionalitásának megítélésében előnyösebbnek. További előnye a 3D rekonstrukciónak, hogy segítségével a koszorúerek anatómiai szerkezete mellett az áramlási modellezéshez is adatokat nyújt (20).

3.5. A koszorúerek fiziológiai vizsgálatai

Az ACS sok esetben az ISZB első megjelenési formája. Terápiája során az akut állapot kezelésén túl a felismert ISZB háttérében álló ateroszklerózis progressziójának befolyásolása elsődleges cél. ACS-ben az infarktusért felelős ér azonosítása az esetek többségében nem jelent kihívást, mivel egy koszorúér akut okklúziója egyértelmű irányt adhat. Ugyanakkor gyakran előfordul, hogy több további koronária szűkület is ábrázolódik az ACS invazív vizsgálata során. KKSz miatt végzett koronarográfia esetén is több koszorúérlézió együttes fennállásával is találkozhatunk. A különböző koszorúérléziók szerepe a miokardiális iszkémia háttérében a nem-invazív vizsgálati eredmények alapján kérdéses lehet. Egy lézió intervenciójának indikálásában így további kiegészítő vizsgálat, invazív koszorúér fiziológiai megítélés válhat szükségessé.

3.5.1. A koszorúérléziók kialakulása és fiziológiai relevanciája

Az érhálózaton belül olyan predilekciós helyeken alakulnak ki a szűkületek, ahol az áramlás által az érfalra ható csúsztató feszültség, vagy más néven áramlási fali nyírófeszültség (WSS, wall shear stress) fokozza az érfal remodellációját (21; 22). A WSS az áramló vér által az érfalra párhuzamos irányban kifejtett hatásából ébredő nyírófeszültség. Az értéke az

érfallal paralel sebességgrádiens növekedésével arányosan nő, viszont fordítottan arányos a viszkozitással és az érfaltól való vertikális távolsággal. Pontosabb modellezések esetén figyelembe kell venni, hogy a vér nem newtoni folyadék, valamint mind az érfalnak, mind a vérnek a fizikai paraméterei dinamikusan is változnak, így az összefüggések közelítő jelleggel adhatóak meg. A WSS-t hemodinamikai faktorként vizsgálva a PREDICTION (Prediction of Progression of Coronary Artery Disease and Clinical Outcome Using Vascular Profiling of Shear Stress and Wall Morphology, NCT01316159) klinikai vizsgálatban a minél alacsonyabb WSS a plakk progresszió független prediktorának bizonyult (23).

Az érfali geometria változása következtében az ideális lamináris áramlás helyett a vér kaotikus nyomás- és sebességváltozásaival jellemezhető turbulens áramlás alakul ki. A turbulens áramlás lokálisan alacsony és oszcilláló WSS-t eredményez, mely endotél diszfunkcióhoz vezet. Ennek következtében lipid akkumuláció indul el, melyet gyulladós folyamatok kísérnek. A gyulladós folyamatok jelentőségét az ateroszklerózis és a gyulladós biomarkerek összefüggései bizonyítják. A gyulladós folyamatokban kiemelt szerepe van a mononukleáris sejtek plakkokban történő megjelenésének és az általuk termelt citokineknek (24). Emellett a plakkokban található T-helper sejtek által termelt interferon szintén felelős a gyulladós folyamatok aktiválásáért (25). Protektív hatással bír viszont a B sejtek jelenléte, amennyiben oxidált alacsony denzitású lipoprotein elleni antitestek képződését eredményezik (26). Az áramlás változása következtében jelentkező endotél diszfunkció tehát összetett gyulladós folyamatok útján gyorsítja fel az ateroszklerózist (27).

A koszorúerszklerózis progressziója a koronáriákon átáramló vérmennyiséggel, ezáltal a miokardium perfúziójával és következményesen a szívizomzat kontraktilis képességének megváltozásával közvetlenül összefügg. A koronáriákon igazolt 50-90%-os érátmérő csökkenés a koszorúérhálózat felépítése és a rezisztenciaerek képezte áramlási rezerv miatt nyugalomban még nem okoz perfúziós zavart, viszont terhelésre, vagy diagnosztikus

vizsgálatok kapcsán gyógyszerrel indukált koszorúér vazodilatáció következtében akár kisebb mértékű szűkületek esetén is csökkenhet a perfúzió az ellátási területben, így miokardium iszkémia alakulhat ki. A miokardium iszkémia okozta csökkenő miokardium oxigenizáció a celluláris energiatermelési folyamatok hatékonyságát rontja, ezáltal a szív kontraktilis funkcióját gátolja. Az ISZB súlyosságának és prognózisának megítélésére a jelenlévő szűkületek feltérképezése, valamint a nyomás- és áramlási viszonyok alapján a perfúzió kvantifikálása szükséges (28).

Az aktuális ajánlások az ISZB súlyosságának objektív megítélésében, ezáltal az optimális terápia kiválasztásában a koszorúerek koronarográfia során igazolt anatómiai sajátosságai mellett az invazív fiziológiai vizsgálatok szükségességét is hangsúlyozzák (19; 29). Megjegyzendő, hogy a koszorúérkeringés és a szűkületek okozta áramlásváltozások fizikai leírása nem egyszerű, mivel az általános áramlásdinamikai tételek adaptálására van szükség, figyelembe véve a koszorúerek és a vér változó élettani paramétereit (30-32). Az invazív fiziológiai vizsgálatok során az intrakoronáriás (ic., intracoronary) nyomás- és áramlási viszonyokról kaphatunk információt, melyek teljesebb képet adnak az ISZB aktuális súlyosságáról, sőt a számított fiziológiai paraméterek a plakk képződés progressziójával is összefüggést mutatnak. Az alacsony és oszcilláló WSS és a mellette ébredő turbulens áramlás fokozza az ateroszklerózist, elősegítve az érfali plakkok folyamatos, lassú progresszióját (21). Viszont a magas WSS, illetve annak dinamikus növekedése a sebesség fokozódása révén a plakkokat destabilizálhatja és ezzel ACS kialakulásához vezethet (33). A léziók fiziológiai vizsgálata így nem csak az ISZB aktuális állapotát írja le pontosabban, hanem előre jelezheti a szűkület progressziójának a valószínűségét és a kritikus, potenciálisan ACS-hez vezető eltérések azonosításában is segíthet.

3.5.2. A koszorúérléziókhöz tartozó balkamrai ellátási terület

A koszorúér ágakhoz rendelhető, ill. a betegség során kialakult léziókhöz tartozó szívizom ellátási területek meghatározása az ISZB kimenetele szempontjából fontos, független prognosztikai tényező. Az erek és szűkületek anatómiai jellemzése mellett az ellátási területek meghatározása értékes információt nyújthat a terápiás döntéshozatalban (34). Erre a koronarográfia több nézetből történő értékelése is lehetőséget biztosít, segítségével a klinikai gyakorlat számára megfelelő pontossággal megadható az egyes epikardiális ágak által ellátott LV területek nagysága (35).

3.5.3. Frakcionált áramlási rezerv

A fiziológiai paraméterek között prognosztikai jelentőségű a frakcionált áramlási rezerv (FFR, fractional flow reserve). Az FFR értékét az invazív kardiológiai vizsgálat során az érbe vezetett, nyomá szenzorral ellátott vezetődrót segítségével határozhatjuk meg. Az FFR a szűkülettől disztálisan mérhető nyomás (P_d) és az aortában mért nyomás (P_a) hányadosaként adható meg, gyógyszeresen indukált maximális vazodilatáció mellett (36). Az aktuális irányelvek középsúlyos szűkületek esetén a PCI indikációját az FFR érték alapján állítják fel több koszorúérlézió esetén, amennyiben a vizsgált lézió szerepe az ellátási terület iszkémiájában nem egyértelműen igazolható nem-invazív vizsgálati technikával. Az FFR prognosztikai szerepét az ISZB-ben bekövetkező kardiovaszkuláris (CV, cardiovascular) végpontesemények vonatkozásában több randomizált vizsgálat igazolta (37; 38), ezek eredményeit alapul véve az aktuális ajánlásokban a 0,80-as érték alatti FFR tekinthető hemodinamikailag relevánsnak, így ez esetén javasolt a revaszkularizáció elvégzése. A léziók iszkémiát okozó hatásának és az ISZB prognózisának megállapításában az FFR több

összehasonlításban is egyértelműen jobbnak bizonyult a standard 2D koronarográfia során vizuálisan történő megítéléssel, vagy kvantitatív 2D koronarográfiával szemben (29).

Ugyan az ajánlásban az FFR egy határértékhez kötött, bizonyított, hogy az FFR mint folyamatos változó áll kapcsolatban a CV eseményekkel (39). Erre utal az is, hogy a FAME 2 (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation 2, NCT01132495) tanulmányban azon betegek több, mint 10%-nál, akiknél a határérték, azaz 0,80 feletti FFR miatt nem történt revaszkularizáció a randomizációkor, a vizsgálat utánkövetési időszaka alatt a vizsgált lézió beavatkozását el kellett végezni. Ugyanebben a tanulmányban az FFR megbízhatóságát elemezve szintén érdekes adat, hogy az utánkövetési idő alatt, a 0,80-as értéknél kisebb FFR-rel rendelkező betegek több mint 50%-ánál, akiket a gyógyszeres terápiás karra soroltak, azaz nem történt PCI, nem alakult ki CV végpontesemény. Ezeket figyelembe véve, a 0,8-as értéknél meghatározott FFR az adverz eseményeket mindössze 50%-os szenzitivitással jelezte előre a FAME 2 vizsgálatban (38).

Az FFR értéket ic. adott maximális vazodilatátor hatás mellett határozhatjuk meg, viszont értékes információt adhat a hiperémia nélküli nyomásgradiens meghatározása, mint a diasztolében, nyugalmi áramlási körülmények mellett mért instantenous wave-free ratio (iFR). A mérés elméleti alapját az biztosítja, hogy a szív ciklus egy bizonyos szakaszában a mikrovaszkuláris rezisztencia nyomást befolyásoló hatásától el lehet tekinteni. Dedikált szoftverre van szükség a méréshez, mely EKG ellenőrzés mellett választja ki a megfelelő diasztolés időszakot. Egyes aritmiák (kamrai extraütések, pitvarfibrilláció) nehezíthetik az optimális mérési periódus kiválasztását, ezzel csökkentik a módszer értékelhetőségét. Továbbá mikrovaszkuláris koszorúérbetegség fennállása szintén bizonytalanná teheti az iFR megbízhatóságát (40). Az iFR alkalmazhatóságát és prognosztikai szerepét ISZB-ben több vizsgálat igazolta (41; 42). A vizsgálatokban az iFR 0,89-es határértéke alapján indikált PCI melletti végpont események azonosak voltak a 0,80 FFR határérték alapján végzett PCI-

vel. Az iFR előnye, hogy ic. vazodilatátor adása nélkül határozható meg, mellyel az esetleges mellékhatások és a vizsgálat ideje csökkenthető. A jelenlegi intervenciós irányelvek szerint az iFR szintén használható minden olyan esetben, ahol PCI szükségességének eldöntésében FFR vizsgálatot végeznénk (19).

3.5.4. Koronária áramlási rezerv

A koszorúérleziók súlyosságának megítélésében a koszorúér áramlási rezerv (CFR, coronary flow reserve) meghatározása is segíthet. Ehhez a vizsgálathoz termodilúciós, vagy Doppler ic. technika alkalmazása szükséges. Definíció szerint a CFR a koszorúér volumetriás áramlás maximális vazodilatáció melletti értékének és a nyugalmi értéknek a hányadosa. A hiperémiát az FFR-hez hasonlóan gyógyszeresen érhetjük el, melyhez a mai klinikai gyakorlatban az adozin alkalmazása a legelterjedtebb. Emellett vazodilatátorként ic. papaverin és nitroprusszid-nátrium alkalmazására is elérhető terápiás protokoll, újabban pedig a hosszabb felezési idejű és jobb mellékhatás profilú regadenozon is használható. Hemodinamikailag szignifikáns koszorúérlezióra utal, ha a CFR értéke kisebb, mint 2 (43). Míg az FFR egy vizsgált koszorúérlezió következtében kialakuló epikardiális szintű hemodinamikai változásokat fejezi ki, addig a CFR előnye, hogy a vizsgált koszorúér teljes ellátási területének áramlási kapacitásáról, így a mikrocirkulációs viszonyokról is adatot kaphatunk (44). A CFR az ISZB mortalitásának független prediktora, sőt biztosabban jelezheti előre az adverz CV eseményeket, bizonyos esetekben akár normál FFR esetén is (45).

3.5.5. Frakcionált áramlási rezerv és koronária áramlási rezerv együttes meghatározása

Az FFR és CFR mérőben más megközelítést használ a koszorúérleziók leírására az ISZB prognózisának vonatkozásában, így együttes megadásuk javíthatja a koszorúérleziók pontosabb funkcionális megítélését, ezáltal a szükséges terápia, illetve revaszkularizációs mód megválasztását. A technikai kivitelezhetőség kedvezőbb, amennyiben egy vizsgálat során meghatározott fizikai paraméterek felhasználásával adjuk meg a szükséges indexeket. Sőt, mivel azonos időpontban végzett vizsgálatban meghatározott hemodinamikai értékekkel számolunk, csökkenthető a dinamikus élettani paraméterek vizsgálati értékekre gyakorolt hatásából eredő variabilitás és hiba. Az erre irányuló eddigi vizsgálatok azonban rámutattak több nehézségre. Köztük arra is, hogy a CFR értékét nem lehetséges kizárólag nyomás adatokból származtatni (46-51).

A koszorúér rendszerben az erek normális anatómiai szerkezete mellett döntően lamináris áramlás figyelhető meg. A szűkületek kialakulásával párhuzamosan azonban egyre nagyobb mértékben jön létre a turbulens áramlásnak is nevezett áramlási szeparáció jelensége (48). Míg a lamináris volumenáramlással egyenesen arányos az áramlási súrlódásból keletkező nyomásesés, addig az áramlási szeparációt mutató volumenárammal négyzetes arányban keletkezik nyomásesés. Az irodalmi adatok alapján az áramlási szeparációból adódó alacsony és oszcilláló WSS elsősorban a szűkületek disztális szélénél kedvez az ateroszklerotikus plakkok növekedésének (21). Ugyan nagy jelentőséggel bír az áramlási szeparáció, ennek ellenére a koronária fiziológiai kutatásokban eddig számszerű módon történő megadása nem került kidolgozásra és leírásra.

Ezzel szemben több közlemény a nyomáshoz rendelt CFR meghatározását javasolja. Ennek a módszernek az alkalmazásával azonban nem írható le a leziók jelentős hányada, így

nem mindig származik előnyünk a számításból (50; 51). Tehát a koronárialéziók funkcionális leírása egy invazív mérési technikával egyelőre nem megoldott. Így felmerül az igény olyan metodikára, amely megfelelő súllyal veszi figyelembe a különböző áramlási módozatokat, valamint a lézió lokális hatásán túl a teljes éren, azaz mikrovaszkulaturával együtt vizsgálja a szűkület jelentőségét.

4. Célkitűzések

A kutatásunk során két különböző, de a koronáriakeringés funkcionális megítélése szempontjából szorosan összefüggő kórforma vizsgálatát tűztük ki célul.

Egyrészt az ACS miatt kialakult KS-ben szenvedő betegpopuláció mortalitását befolyásoló tényezőket terveztük vizsgálni, köztük a prehospitalis ellátás paramétereit, a demográfiai faktorokat, valamint a társbetegségek és rizikófaktorok szerepét. Kiemelt cél volt az ACS-ért felelős koszorúér ellátási területének, azaz az AAR-nek és a PCI-t követő szívizom perfúzióinak a vizsgálata, valamint a mortalitással való összefüggésük feltárása.

Ezt követően megvizsgáltuk, hogy milyen módon lehetséges minél nagyobb biztonsággal meghatározni a nem akut koszorúérleziók funkcionális jelentőségét és a revaszkularizáció szükségességét. Így egy olyan hemodinamikai számítási módszer kidolgozását és validálását tűztük ki célul, amely invazív koszorúérvizsgálat kapcsán folyamatos nyomásmérés mellett a koronarográfiás felvételek 3D rekonstrukciójával lehetőséget nyújt mind az FFR, mind a CFR egyidejű meghatározására. Célunk volt továbbá az ic. turbulens áramlást is kifejező áramlási szeparációs index (FS_i , flow separation index) kiszámításának leírása, valamint az FS_i -nek a prognosztikai jelentőségű FFR-rel és CFR-rel való összefüggésének a feltárása.

5. Betegek és módszerek

5.1. Betegpopuláció

A KS-sel szövődött ACS mortalitási prediktorainak vizsgálatába mindazon 287 beteget bevontuk, akik 2009. január 1. és 2012. december 31. között a Debreceni Egyetem Kardiológiai és Szívsebészeti Klinikára ACS miatt kerültek felvételre, Killip IV. fokú (52) funkcionális stádiumban, vagy már felvételkor alkalmazott gépi lélegeztetéssel, ill. hipotenzióval (90 Hgmm alatti szisztolés vérnyomás érték) és a szöveti hipoperfúzió jeleivel. Azokat a betegeket nem választottuk be a vizsgálatba, akiknél felvételkor echokardiográfiával sebészeti ellátási igényű mechanikus szövödményt észleltünk. A betegek ellátása a felvételkor hatályos kezelési irányelveknek megfelelően történt. Ez alapján a revaszkularizációt illetően KS-ben a koszorúérkeringés teljes helyreállítása volt az elsődleges cél. Ez vagy PCI, vagy sürgős koszorúér artéria áthidaló graft (CABG, coronary artery bypass graft) műtét elvégzésével történt. Eszközös keringéstámogatásként az akut fázisban IABP-t használtunk. Az alkalmazott gyógyszeres terápia vonatkozásában a szöveti hipoperfúzió javítása volt az elsődleges cél, melyet az akut fázisban vazopresszorok és inotrópok adásával végeztünk (53; 54). Emellett a kezelés legkorábbi időszakában megkezdjük az ACS szekunder prevenciók terápia beállítását.

Vizsgálataink másik részében, az FFR, CFR és FS_i koronária fiziológiai számítási módszereket 16 olyan páciens koronarográfiás felvételei felhasználásával tanulmányoztuk, ahol a vizsgálat indikációja KKSz volt. Fő beválasztási kritérium a 2D kvantitatív koronarográfiával igazolt, egyik fő epikardiális éren lévő közepes súlyosságú koszorúér-lézió jelenléte volt. Azon betegek nem kerülhettek be a tanulmányba, akiknél több koszorúeret involváló KKSz, koszorúér eredési lézió, a bal közös koszorúér főtrzs (LM) érintettsége

igazolódott, vagy ha a koronarográfia akut indikációban történt, illetve amennyiben az anamnézisben CABG szerepelt.

Vizsgálatainkat a Helsinki Deklaráció szellemében végeztük, a vizsgálati protokoll az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet általi jóváhagyásával (OGYÉI/61148/2018). A vizsgálatokban a betegek a kórállapotnak megfelelő, irányelv szerinti, standard betegellátást kaptak, az adatok későbbi tudományos feldolgozása nem befolyásolta a betegek kórházi kezelését.

5.2. Telemedicinális úton történt EKG konzultáció

Az ACS miatt felvett betegek egy részében a prehospitális ellátás során transztelefonikus EKG segítségével az első egészségügyi ellátó regisztrátumot küldött intézetünkbe. Az EKG küldésről a vizsgálat idején érvényben lévő Országos Mentőszolgálat (OMSZ) belső szabályozás alapján az ellátóegység vezetője döntött. Az EKG-k továbbítását, valamint a regisztrátum alapján történő telemedicinális konzultációt az OMSZ és a Kardiológiai Klinika közötti rádió alapú kommunikációs csatorna biztosította. A konzultáció során az EKG értékelés validálása, a beteg terápiájának egyeztetése, valamint a betegútszervezés pontosítása történt meg.

5.3. Iszkémiás idők

A KS kimenetelére vonatkozólag, az ACS betegpopulációban az iszkémiás időintervallumok közül kalkuláltuk a típusos mellkasi panasz fellépésének kezdetétől a kórházi felvételig tartó időt (fájdalom-ajtó idő), valamint a kórházi felvételtől az ACS-ért

felelős érben végzett első tágításig tartó időt (ajtó-ballon idő). A két adat összege határozza meg a teljes iszkémiás időt.

A felvétel és a ballonos tágítás időpontja a forrásdokumentumokban pontosan rögzített, a mellkasi fájdalom kezdeti ideje a beteg elmondása alapján került a felvételi dokumentációban.

5.4. Echokardiográfia

Az ACS betegcsoportban minden betegnél felvételkor echokardiográfiás vizsgálatot végeztünk Acuson-Sequoia (Siemens Healthineers, Erlangen, Németország) ultrahang készülékkel, 3.5 MHz harmonikus transzducser alkalmazásával. A vizsgálatokat az intenzív osztályra aktuálisan beosztott, szívultrahangos licenc vizsgával rendelkező kolléga végezte. A vizsgálat során vált észlelhetővé a kizárási kritériumként megadott, felvételkor fennálló sebészeti ellátási igényű mechanikus szövődmény. Az echokardiográfiás vizsgálat további paramétereit közül kutatásomban a Simpson formula segítségével meghatározott LV ejekciós frakció (EF) értéket használtam fel.

5.5. Koronarográfia, perkután koronária intervenció

Invazív koronarográfiát mindkét vizsgálatban megfelelő indikáció birtokában végeztünk. Az ACS betegcsoportban akut szindróma okán, KKSz esetén pedig effort anginás panaszok miatt, amennyiben nem-invazív vizsgálatokkal a szignifikáns ISZB fennállásának esélye magas volt. A vizsgálatot helyi érzéstelenítés mellett, az ACS populációban arteria femoralis punkciót követően, míg a KKSz betegcsoportban arteria radialis behatolásból végeztük. A vizsgálatához Integris CV készülék (Philips, Amsterdam, Hollandia) került

alkalmazásra, standard fluoroszkopos beállításokkal, a felvételeket 15 frame/s sebességgel rögzítettük, ic. kontrasztanyag adása mellett. A kontrasztanyagként iobitridol (Xenetix 300) került alkalmazásra. A diagnosztikus vizsgálatot az aktuális irányelvek alapján revaszkularizáció követte, amennyiben az indokolt volt. Az ACS csoportban a betegek zöme csupasz fém sztentet (BMS, bare metal stent) kapott. A KKSz betegcsoportban az intervenciót gyógyszerkibocsátó sztenttel (DES, drug-eluting stent) végeztük. Az alkalmazott sztent típusáról az intervenciót vező hemodinamikus kolléga döntött.

5.6. Háromdimenziós koszorúér rekonstrukció

A koronarográfiás felvételek 3D rekonstrukcióját erre dedikált program (QAngio XA Research Edition 1.0, Medis Specials bv, Leiden, Hollandia) segítségével végeztük. A 3D rekonstrukcióhoz két, jó felbontású, legalább 25°-ban eltérő projekciójú, angiográfiás felvételt használtunk. A vizsgált ereket eredésüktől az érbe helyezett vezetődrot nyomásmérő szenzorral ellátott részének szintjéig elemeztük. A 3D modellezés kapcsán három részre osztottuk a vizsgált koszorúeret: a szűkületet tartalmazó érszakasz mellett az ettől proximálisan, illetve disztálisan elhelyezkedő ép koszorúér szegmenseket jelöltük ki. A 3D rekonstrukció segítségével a szegmensek keresztmetszeti felszínéről, illetve hosszáról nyertünk adatot, mely értékeket az áramlás kalkulációjához használtuk. A koszorúérszűkület mértékének meghatározásánál a 3D eredményeket vettük figyelembe.

5.7. Balkamrai ellátási terület meghatározása

Az ACS betegpopulációban az invazív vizsgálat felvételei alapján minden egyes koszorúér vonatkozásában meghatároztuk az ellátott LV területet. Ezen kívül az infarktusért

felelős, ún. kulprít léziók esetén az ellátási területet AAR-ként rögzítettük, megadtuk LV szegmentum számban és az LV százalékában kifejezve. A számítást a Holistic Coronary Care (HCC, Coronart Kft., Debrecen, Magyarország) program felhasználásával végeztük, amelyben a különböző koszorúér szegmensek a 17 LV szegmentumhoz rendelhetőek, ezzel az ellátási, vagy veszélyeztetett LV terület megadható szegmentum számban, illetve kifejezhető százalékban is. A HCC-ben 12 koszorúér keringési típus különböztethető meg, ennek köszönhetően figyelembe vehetőek az individuális koszorúér keringési különbségek, ami pontosabbá teszi az ellátási területek meghatározását (35).

5.8. A balkamra perfúziós vizsgálata

Az ACS betegpopulációban a miokardium vérellátásának, illetve perfúziós változásának megítélésére a Quantitative Blush Evaluator (QuBE, University Medical Center Groningen, Groningen, Hollandia) szoftver használatával végeztünk PCI utáni elemzést. A program a szívizom perfúziót egy számmal fejezi ki a megadott ellátási területen, melyet a vizsgálathoz használt kontrasztanyag miokardiális áramlásából adódó denzitásváltozás alapján számít ki. A módszer ACS populációban validált (55; 56).

Mindhárom fő epikardiális koszorúér ellátási területét kirajzolva enként határoztuk meg a perfúziós értéket. Az LV teljes perfúziós értékét (LV QuBE) a három fő koszorúér területén mért érték összege adja, súlyozva az ellátott LV szegmentumok számával. Az AAR vonatkozásában külön kalkuláltuk a perfúziós értéket (AAR QuBE), valamint az így mért érték és az AAR szegmentumszámának hányadosával az egy szegmentumra vonatkoztatott perfúziós mutatót képeztük (1 AAR szegmentum QuBE).

5.9. Frakcionált áramlási rezerv

A KKSz betegek esetén az FFR koronarográfiát követően RadiAnalyzerTM (St. Jude Medical, Saint Paul, USA) készülék és nyomásszenzorral ellátott vezetődrót (PressureWireTM CertusTM, St. Jude Medical, Saint Paul, USA) alkalmazásával került meghatározásra. A drót kalibrálása után, a nyomások kiegyenlítésre kerültek a vizsgálathoz használt 6F vezetőkatéter hegyénél. A léziókat követő nyomásértékek felvételéhez a vezetődrótot olyan pozícióba vezettük, hogy a szenzor régió a szűkülettől legalább 20 mm-re disztálisan helyezkedjen el. A nyugalmi nyomásértékeket ic. nitroglicerinnel adása után határoztuk meg. Maximális vazodilatációt ic. adott 200 µg adozinnal adásával értük el. Egy szűkületet az irányelveknek megfelelően FFR <0,80 esetén tartottunk szignifikánsnak, és ekkor sztent implantációt végeztünk az aktuális irányelveknek megfelelően.

5.10. Koronária áramlási rezerv

A CFR meghatározásához a koronarográfiás felvételek 3D rekonstrukciója során mért koszorúér anatómiai paramétereket és az FFR vizsgálat során, nyugalomban és farmakológiailag indukált maximális vazodilatációval rögzített nyomásértékeket használtuk (CFR_{p-3D}). A CFR-t definíció szerint a hiperémia alatti áramlás (Q_{act}) és a nyugalmi kondíciók között megadott áramlási érték (Q_{rest}) hányadosa adja (44).

Az áramlás meghatározásához a teljes nyomásváltozással (Δp) való összefüggését vettük alapul (50; 51), miszerint

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

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

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

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

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

A turbulens áramlást leíró, szeparációhoz rendelt súrlódási együtthatót (s) a Borda-Carnot formula alkalmazásával kaptuk meg:

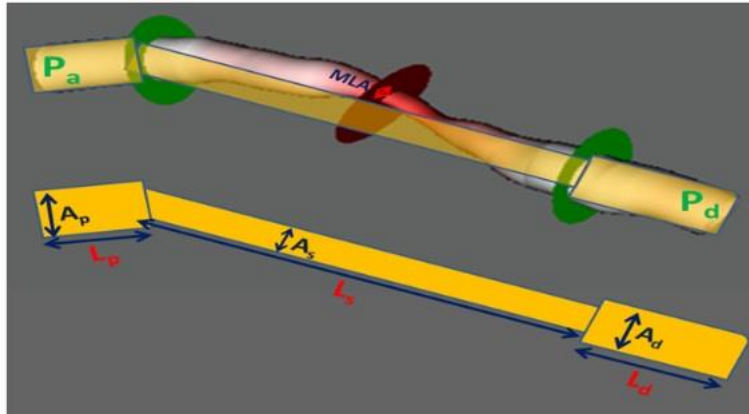
$$s = k_{sep} \frac{\rho}{0.266} \times \left(\frac{1}{MLA} - \frac{1}{A'_d} \right)^2$$

ahol számításainkat egy empirikus korrekciós faktorral pontosítottuk (k_{sep}), mivel az eredeti képlethez képest a szeparációs együttható esetén mindössze a szűkült szakasz kezdeti és végpontjain kialakult áramlásváltozásokkal kalkulálunk (57). A vér denzitását (ρ) 1055 kg/m³-nek vettük. A szűkület legkisebb keresztmetszeti felszínét (MLA, minimal lumen area), valamint a vizsgált szegmentum kiáramlásaként felvett ponton meghatározott keresztmetszeti felszín (A'_d) szintén a 3D koronária rekonstrukció során kaptuk meg.

Ezen paraméterek segítségével a nyomás és áramlás összefüggés átalakításával számítható a volumetriás áramlási érték (Q), az alábbiak szerint:

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

Az 1. ábrán a koszorúér 3D rekonstrukciós képen jelöltem be az ér meghatározott szegmentumainak határait, valamint az anatómiai (A , L , MLA) és nyomás (P) paramétereket, továbbá egyszerűsítve részleteztem a számítási képletet.



$$\Delta p = P_a - P_d = fQ + sQ^2 \rightarrow Q = \frac{-s + \sqrt{s^2 - 4s\Delta p}}{2s}$$

$$f = f_{\text{prox}} + f_{\text{sten}} + f_{\text{dist}}$$

$\Delta p = \Delta p$ friction (proximal) + Δp friction (stenosis) + Δp flow separation + Δp friction (distal)

$$\Delta p = [8\pi\eta \times L_p / A_p^3 \times Q] + [8\pi\eta \times L_s / A_s^3 \times Q] + [(k\rho/2) \times (1/AML A^2 - 1/A_d^2) \times Q^2] + [8\pi\eta \times L_d / A_d^2 \times (A_d/A_p) \times Q]$$

f_{prox}

f_{sten}

s

f_{dist}

1. ábra. A CFR_{p-3D} kalkulálási modellje.

A modellben három szegmentumot különböztettünk meg: proximális (p; prox), sztenózist tartalmazó (s; sten) és disztális szegmentumokat (d; dist) a 3D rekonstrukció alapján kijelölve. A nyomásadatok felhasználásával a képlettel megadható az érszegmentumban számított áramlás értéke. Az ábra a jelen disszertációt megalapozó, Szabó és mtsi JCM 2021 közleménye nyomán készült.

Rövidítések: P_a : proximális szakaszban mért nyomás; MLA: a szűkület minimális felszíne; P_d : a szűkülettől disztálisan mért nyomás; A_p : a proximális szakasz keresztmetszeti felszíne; A_s : a szűkület átlagos keresztmetszeti felszíne; A_d : a szűkülettől disztális érszakasz keresztmetszeti felszíne; L_p : a proximális szakasz hossza; L_s : a szűkület hossza; L_d : a disztális érszakasz hossza; Δp : teljes nyomásesés a vizsgált érben; Q : volumetriás áramlás; f : lineáris együttható; s : szeparációhoz rendelt koefficiens; η : a vér viszkozitása; ρ : a vér denzitása; k : empirikus korrekciós faktor; f_{prox} : lineáris együttható a proximális szakaszban; f_{sten} : lineáris együttható a sztenózisos szakaszban; f_{dist} : lineáris együttható a distális szakaszon.

Ha a nyomás és az áramlás összefüggését olyan koordinátarendszerben szemléltetem, amelyben az X tengelyen a nyugalmi áramláshoz (Q_{rest}) viszonyított aktuális áramlásarányt

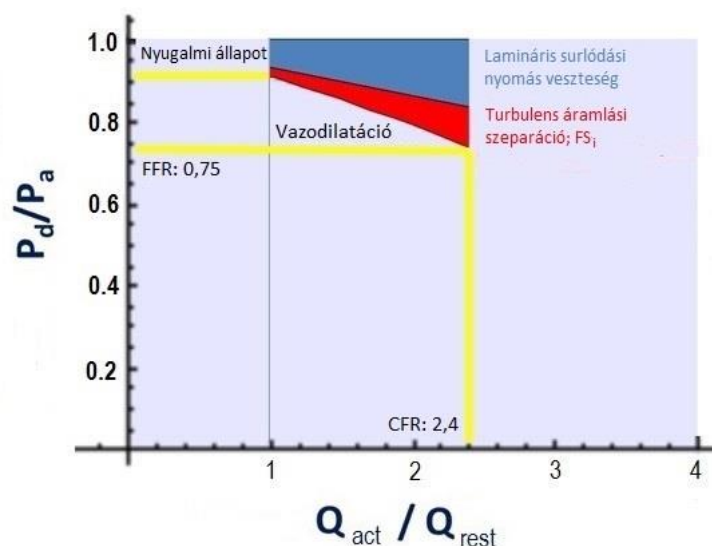
(Q_{act}/Q_{rest}) tüntetem fel, akkor az adott érre a maximális vazodilatáció alatti áramláshoz tartozó áramláсарány a CFR_{p-3D} lesz. Az Y tengelyen az egyes áramláсарányokhoz tartozóan a szűkülettől disztálisan mért nyomás és az aortában mért nyomás hányadosa (P_d/P_a) szerepel. Itt a nyugalmi áramláсарányhoz ($Q_{act}/Q_{rest}=1$) tartozó érték a nyugalmi nyomáсарányt jelzi, míg a maximális áramláсерányhoz (CFR) tartozó nyomáсарány az FFR értékét mutatja. Az összefüggést a 2. ábra szemlélteti.

5.11. Áramlási szeparációs index

A patológiásnak tekinthető turbulens véráramlás esetén az erekben áramlási szeparáció ébred. Modellünkben értékét indexként kifejezve, hemodinamikai adatokból származtatjuk. Az FS_i egy dimenzió nélküli paraméter, értéke független az érátmérőtől, illetve a volumetriás áramlás abszolút értékétől. Az FS_i -t a koszorúérlezióán keresztül kialakuló négyzetes nyomáсерésenként adhatjuk meg a vizsgált artériában az alábbi képlettel, felhasználva a CFR számítás során meghatározott paramétereiket:

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

ahol FS_i az áramlási szeparációs index, CFR a koszorúér áramlási rezerv, s a négyzetes együttható a szeparációhoz tartozó nyomáсерés esetén, Q a volumetriás áramlás, P_a az aortában mérhető nyomás, Q_{act} az aktuális volumetriás áramlás, és Q_{rest} a nyugalmi állapotban regisztrált volumetriás áramlás. Az FS_i -t a 2. ábrán látható koordináarendszerben pirossal jelöltem be szemléltetés céljából.



2. ábra. Az FS_i az FFR és CFR alkotta koordinátarendszerben.

Az ábra a jelen disszertációt megalapozó, Szabó és mtsi JCM 2021 közleménye nyomán készült.

Rövidítések: P_a : proximális szakaszban (aortában) mért nyomás; P_d : a szűkületől disztálisan mért nyomás; Q_{act} : akutális, illetve hiperémia alatti volumetriás áramlás; Q_{rest} : nyugalomban számított volumetriás áramlás; FFR: frakcionált áramlási rezerv; CFR: koronária áramlási rezerv; FS_i : áramlási szeparációs index.

5.12. Statisztikai feldolgozás

A statisztikai feldolgozást GB-STAT (8.0 verzió, Dynamic Microsystem, Silver Spring, USA), valamint MedCalc (14.8.1. verzió, Medcalc Software Ltd., Ostend, Belgium) elemző programokkal végeztük. A normál eloszlás vizsgálatára az ACS betegcsoportban Kolmogorov-Smirnov tesztet, míg az alacsony esetszám miatt a KKSz betegcsoportban Shapiro-Wilk tesztet alkalmaztunk. Normál eloszlású, folyamatos változók vizsgálatára Student féle t-tesztet használtunk. Kategorikus változók összehasonlításánál a non parametrikus statisztikai elemzés érdekében Wilcoxon-Mann-Whitney tesztet dolgoztunk. A kórházi halálozás determinánsainak elemzéséhez egyváltozós logisztikus regressziós analízist végeztünk, az esélyhányados (OR, odds ratio) és 95%-os konfidencia intervallumok (CI,

confidence interval) egyidejű meghatározásával. Amennyiben egy változó esetén $p < 0,20$ szignifikanciát találtunk, az adott paramétert többváltozós logisztikus regressziós elemzésbe vontuk be, és ez alapján határoztuk meg a független prediktív szerepét, valamint az illesztett OR-t és a CI-t a kórházi halálra és a túlélésre vonatkozólag. Kumulatív túlélési analízishez a Cox regressziós modellt használtunk.

Az FS_i szenzitivitásának, specificitásának, pozitív- és negatív prediktív értékének megadása az általános definíció szerinti számítással történt. Korrelációelemzésre Spearman tesztet használtunk. A KKSz betegcsoportban sztent beültetésen átesett betegek beavatkozás előtti és utáni eredményeit páros t-próbával vizsgáltuk. Egy paraméter predikciós értékének meghatározásához hatásfokmérő karakterisztika (ROC, receiver operating characteristic) analízist végeztünk. A szignifikancia határát minden statisztikai teszténél $p=0,05$ -nél vontuk meg.

6. Eredmények

6.1. Mortalitást meghatározó tényezők kardiogén sokkban

A kutatómunka első részében KS-sel szövődött ACS betegek mortalitásának meghatározóit vizsgáltuk. A kitűzött beválasztási kritériumoknak összesen 287 beteg felelt meg. A vizsgált populációból a kórházi kezelés során 77-en hunytak el, ezzel a kórházi mortalitás 26,83%-nak adódott. Kezelést követően 210 beteg került elbocsátásra klinikánkról, akiket a felvételi naptól számított 1 évig követtünk. A teljes vizsgált betegpopuláció egyéves mortalitása 33,45% volt.

A kórházi halálozás okaként a KS progressziója, malignus aritmia, kardiális tamponád, sztent trombózis, vagy szepszis szerepeltek. A kórházi kezelés során bekövetkezett halálozás legkésőbbi időpontja a felvételtől számított 48. nap volt. A kórházi kezelés átlagos ideje $11,45 \pm 7,86$ napnak adódott. Az aktuális irányelvek a vizsgálat kivitelezése idején IIA indikációval javasolták az IABP alkalmazását, így a kórházi kezelés során a betegek túlnyomó többsége, 98,26%-a részesült IABP kezelésben. Az IABP kezelés folyamatos használatának átlagos ideje $4,82 \pm 3,82$ nap volt. Az eszköz miatt kialakult érszövődmény összesen 5,67%-ban került leírásra, mint álaneurizma, végtagiszkémia, tromboemboliás komplikáció, illetve az érintett végtagon jelentkező kiterjedt vérömleny.

Betegeinket a kórházi halálozás alapján két csoportra osztottuk. A két csoport általános jellemzőit, valamint a prehospitális ellátásban történt telemedicina alkalmazását, a prehospitális újraélesztést és az iszkémiás idő paramétereit az *1. táblázatban* foglaltam össze.

A betegek életkorában, nemi eloszlásában, rizikóstátuszában, illetve társbetegségek és korábbi CV események vonatkozásában nem volt szignifikáns különbség. A felvétel előtti

újraélesztés szükségessége sem különbözött szignifikánsan a két csoportban. Viszont a telemedicinális konzultáció prevalenciája szignifikánsan magasabb volt a túlélő csoportban (45,71% vs. 27,27%; $p=0,0104$).

Az iszkémiás idők vizsgálatánál a fájdalom-ajtó idő különbözött jelentősen a két csoportban, a kórházi halálozás esetén szignifikánsan hosszabb volt ($26,63 \pm 54,93$ h vs. $13,16 \pm 25,35$ h; $p < 0,0001$). A kórházon belüli késlekedési időintervallumban (ajtó-ballon idő) viszont nem találtunk szignifikáns eltérést.

1. táblázat. Az ACS betegek klinikai jellemzői, prehospitális paramétereit és az iszkémiás idők.

	Kórházi halálozás csoport (n = 77)	Kórházból elbocsátott csoport (n = 210)	p érték
Általános paraméterek			
Életkor (év)	66,04 ± 12,56	63,60 ± 11,98	0,1425
Férfi (%)	59,74	61,90	0,7318
RF és CV társbetegségek			
Dohányzás (%)	29,87	31,42	0,8178
Hipertónia (%)	64,93	68,09	0,6052
Cukorbetegség (%)	35,06	32,38	0,7616
PAD (%)	19,48	25,71	0,3931
Megelőző CV esemény			
ACS (%)	23,37	28,57	0,5002
HF (%)	16,88	20,00	0,7318
PCI (%)	10,38	9,52	0,9105
CABG (%)	3,89	3,33	0,7961
Prehospitális ellátás			
Telemedicinális konzultáció (%)	27,27	45,71	0,0104
Újraélesztés (%)	24,67	14,28	0,1775
Iszkémiás idők			
Fájdalom-ajtó idő (h)	26,63 ± 54,93	13,16 ± 25,35	<0,0001
Ajtó-ballon idő (min) *	68,24 ± 39,03	60,06 ± 29,25	0,1369

Az életkor és az iszkémiás idők esetén feltüntettem a szórást is megegyező mértékegységben.

*Az ajtó-ballon időt csak azokban az esetekben számítottuk, ahol PCI történt (64 esetben a kórházi halálozás csoportban és 155 esetben a túlélő csoportban).

Rövidítések: RF: rizikó faktor; CV: kardiovaszkuláris; PAD: perifériás verőérbetegség; ACS: akut koszorúér szindróma; HF: szívelégtelenség; PCI: perkután koszorúér intervenció; CABG: koszorúér artéria áthidaló graft.

A telemedicinális konzultáció szerepének értelmezése érdekében megvizsgáltuk a betegeket az EKG küldés alapján is két csoportra bontva. 116 beteg felvételét előzte meg EKG-val történt konzultáció. 171 betegnél nem került sor telemedicinális egyeztetésre, az összehasonlításban ezt a csoportot kontrollnak tekintettük. A fájdalom-ajtó idő a konzultációs csoportban $9,44 \pm 11,21$ órának, a kontroll csoportban szignifikánsan hosszabbnak, $23,77 \pm 48,63$ órának adódott ($p < 0,0001$). Külön megvizsgáltuk a konzultáció és a fájdalom-ajtó időintervallum összefüggését a kórházban elhunyt 77 beteg esetén. Telemedicinális konzultáció 21 esetben történt, itt a fájdalom-ajtó idő $6,75 \pm 6,77$ óra volt. Az első egészségügyi ellátó és klinikánk között 56 esetben nem történt telemedicinális konzultáció, ekkor a vizsgált fájdalom-ajtó idő szignifikánsan hosszabb volt, $34,98 \pm 62,49$ óra ($p=0,0065$).

A kórházi felvételt követő diagnosztikus vizsgálatok eredményeit és az alkalmazott kezelési módszereket a két csoportban a 2. táblázatban foglaltam össze. A KS az esetek 74,56%-ában STEMI miatt alakult ki, a fennmaradó 25,44%-ban NSTEMI vezetett a súlyos szövödményhez. A kórformák megoszlása nem különbözött érdemben a kórházi mortalitás alapján képzett két vizsgált csoportban.

Több esetben több koszorúeret is involváló akut folyamat eredményezte a KS kialakulását, ezekben az esetekben minden kulprit ér revaszkularizálásra került. Az infarktusért felelős ér mindkét csoportban dominálón a bal elülső leszálló koszorúér (LAD, left anterior descending coronary artery) volt, mint ahogy a kulprit erek megoszlásában sem különbözött lényegesen a két csoport.

Szent beültetéssel végeztünk koronária revaszkularizációt az összes eset 76,31%-ában, mely a kórházi túlélő és a kórházi halálozás csoportokban nem különbözött szignifikánsan. A PCI során a DES alkalmazása szignifikánsan nem különbözött a két csoportban, viszont a ma érvényes intervenciók irányelveihez képest a tanulmány teljes ACS betegpopulációjában alulreprezentált.

2. táblázat. Az ACS betegek invazív vizsgálati eredményei, valamint az akut fázis invazív és gyógyszeres terápiái.

	Kórházi halálozás csoport (n = 77)	Kórházból elbocsátott csoport (n = 210)	p érték
ACS diagnózis			
STEMI (%)	83,12	71,43	0,1293
Koronarográfia eredménye			
Egyér-betegség (%)	64,93	54,29	0,1069
LM (%)	3,13	3,23	0,9693
LAD (%)	68,75	76,77	0,2168
LCx (%)	18,75	23,87	0,4093
RCA (%)	29,68	21,29	0,1851
PCI, AAR és perfúziós értékek			
PCI sztent implantációval (%)	83,12	73,81	0,1010
Szent/beteg (átlag db ± SD)	1,24 ± 0,50	1,28 ± 0,53	0,2945
DES (%)	5,19	10,00	0,1010
AAR (%)	66,62 ± 24,59	61,95 ± 24,67	0,1571
LV QuBE *	115,50 ± 33,31	160,13 ± 38,70	<0,0001
AAR QuBE *	55,95 ± 30,16	90,11 ± 46,08	<0,0001
1 AAR szegmentum QuBE *	4,97 ± 2,28	8,89 ± 3,43	<0,0001
Echokardiográfia			
LVEF (%)	30,28 ± 8,37	36,96 ± 8,67	<0,0001
Laboreredmények			
GFR (mL/min)	52,71 ± 23,39	66,25 ± 22,33	<0,0001
CK _{max} (U/L)	5141,27 ± 8247,84	2166,47 ± 2607,36	0,0038
Hemoglobin (g/L)	130,17 ± 21,18	135,56 ± 19,82	0,0625
Vérlemezkeszám × 10 ³ (μL)	241,50 ± 72,90	259,10 ± 72,70	0,2459
Iv. akut gyógyszeres terápia (%)			
Inotróp (dobutamin)	97,40	94,76	0,7318
Vazopresszor (noradrenalin/dopamin)	100,00	100,00	1,0000
Levosimendan	9,19	10,00	0,9597
GP IIb/IIIa inhibitor	51,95	44,76	0,2708

A sztent/beteg értéknél, az AAR-nél, a perfúziós értékeknél, valamint a laboreredmények esetén feltüntettük a szórást is megegyező mértékegységben. *QuBE értékeket PCI esetén számoltunk: 66 esetben a kórházi halálozás csoportban és 156 esetben a túlélők csoportjában.

Rövidítések: ACS: akut koszorúér szindróma; STEMI: ST elevációval járó akut miokardiális infarktus; LM: bal közös koszorúér főtörzs; LAD: bal elülső leszálló koszorúér; LCx: bal körbefutó koszorúér; RCA: jobb koszorúér; PCI: perkután koszorúér intervenció; AAR: iszkémia szempontjából veszélyeztetett balkamrai ellátási terület; DES: gyógyszerkibocsátó sztent; LV: bal kamra; QuBE: miokardium perfúziós érték; EF: ejekciós frakció; GFR: glomerulációs filtrációs ráta; GP IIb/IIIa inhibitor: glycoprotein IIb/IIIa gátló; iv.: intravénás.

Szent beültetés 23,69%-ban nem történt, mivel a revaszkularizáció vagy urgens CABG műtéttel történt (5,92%), vagy csak ic. ballonos tágítást végeztünk (5,92%), vagy a

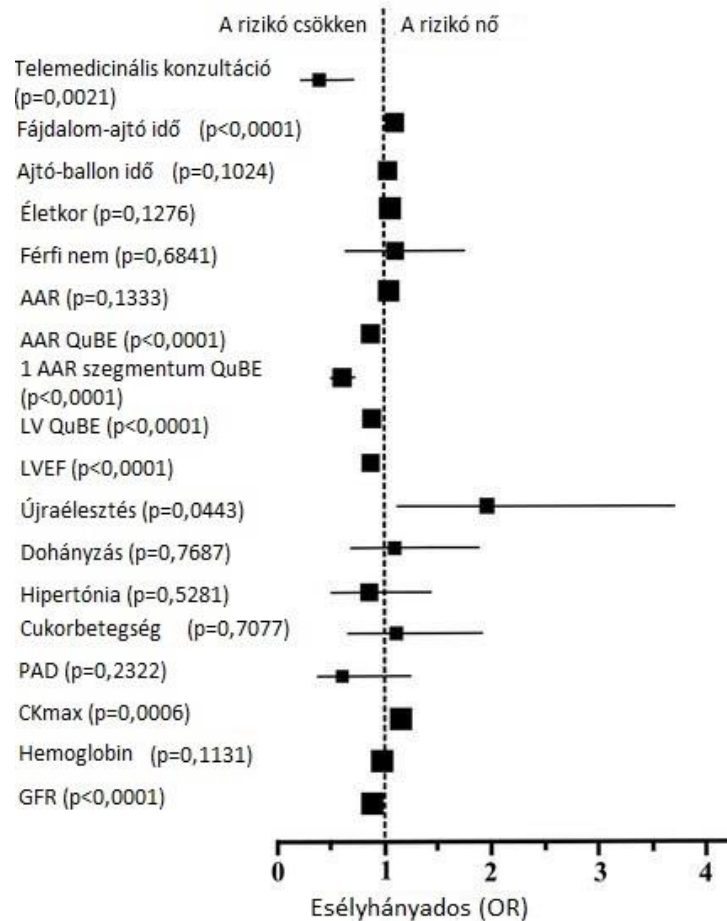
sztent implantáció technikailag nem volt kivitelezhető (3,48%). Az előbbi részletező százalékos értékek összege magasabb, mint a sztent beültetéssel nem kezelt betegek százalékos aránya, mivel esetenként a fenti okok együttesen is előfordultak.

A betegek koronarográfiás felvételeinek részletes elemzése során meghatároztuk az AAR-t is. Mindkét vizsgált csoportban igen nagy kiterjedésű AAR-t figyeltünk meg, melyek értékükben szignifikánsan nem különböztek. Ezzel szemben a felvételkor készült echokardiográfia során mért, az infarktus kiterjedtségét is indirekt módon jelző LVEF a túlélő csoportban szignifikánsan magasabb volt (36,96% vs. 30,28%; $p < 0,0001$).

Az intervenciót követő LV perfúziós értékek vizsgálata során azt találtuk, hogy a túlélők csoportjában szignifikánsan magasabb volt mind az LV QuBE ($160,13 \pm 38,70$ vs. $115,50 \pm 33,31$; $p < 0,0001$), mind az AAR QuBE ($90,11 \pm 46,08$ vs. $55,95 \pm 30,16$; $p < 0,0001$), valamint az 1 AAR szegmentum QuBE érték is ($8,89 \pm 3,43$ vs. $4,97 \pm 2,28$; $p < 0,0001$).

A laboreredményeket illetően a minőségi vérképben vizsgált paraméterekben nem detektáltunk érdemi eltérést. A QuBE értékkel paralel, a miokardium károsodását jelző kreatinin kináz maximális értéke (CK_{max}) a várakozásnak megfelelően alacsonyabb volt a túlélő csoportban ($2166,47 \pm 2607,36$ U/L vs. $5141,27 \pm 8247,84$ U/L; $p=0,0038$). Tükrözve a KS következtében kialakuló, vesét érintő szöveti hipoperfúziót, a felvételkor meghatározott glomeruláris filtrációs ráta (GFR) szignifikánsan alacsonyabb volt a kórházi halálozás betegcsoportban ($52,71 \pm 23,39$ mL/min vs. $66,25 \pm 22,33$; $p < 0,0001$). A KS akut keringéstámogató gyógyszeres terápiaiban nem találtunk érdemi különbséget.

Egyváltozós logisztikus regressziós vizsgálat eredményét a 3. ábra szemlélteti.



3. ábra. Az egyváltozós logisztikus regresszió analízis eredménye az ACS betegcsoportban vizsgált paraméterekkel.

Az ábra a jelen disszertációt megalapozó, *Szabó és mtsi Sensors 2021* közleménye nyomán készült.

A négyzetek mérete reprezentálja a betegszámot. A fájdalom-ajtó idő, ajtó-ballon idő, életkor, AAR, AAR QuBE, LV QuBE, LVEF, CK_{max}, hemoglobin, GFR esetén a CI a négyzet méretével egyező, vagy kisebb annál.

Rövidítések: AAR: vérellátás szempontjából veszélyeztetett terület; QuBE: miokardium perfúzió; LV: balkamra; EF: ejekciós frakció; PAD: perifériás verőérbetegség; CK_{max}: maximális kreatinin kináz érték; GFR: glomeruláris filtrációs ráta.

Eredményeink azt igazolták, hogy a hosszabb fájdalom-ajtó idő, a prehospitális újraélesztés, és az emelkedett CK_{max} a mortalitás esélyét szignifikánsan emelték, ezzel szemben a kórházi mortalitás esélyét a telemedicinális konzultáció, a felvételtkor

echokardiográfiával igazolt jobb LVEF, a felvételtkor mért magasabb GFR, valamint az összes kalkulált LV perfúziós mutató szignifikánsan csökkent.

Azokkal a változókkal, ahol az egyváltozós logisztikus regresszió során a p 0,2-nél kisebb volt, többváltozós logisztikus regressziós analízist végeztünk. Betegpopulációnkban a túlélés szempontjából független prediktornak bizonyult a telemedicinális konzultáció (OD 0,40; CI 0,21-0,76; $p=0,0049$), továbbá az 1 AAR szegmentumra számított QuBE (OD 0,85; CI 0,78-0,98; $p=0,0178$), valamint a felvételtkor mért magasabb GRF (OD 0,97; CI 0,96-0,99; $p=0,0042$).

Emellett a mortalitás fokozódása vonatkozásában a hosszabb fájdalom-ajtó idő (OD 1,010; CI 1,004-1,014; $p=0,0006$), a prehospitalisan vezetett újraélesztés (OD 1,58; CI 1,01-3,10; $p=0,0411$), valamint a magasabb CK_{max} érték (OD 1,16; CI 1,04-1,30; $p=0,0084$) mutatkozott független prediktornak.

6.2. Intrakoronáriás fiziológiai paraméterek és összefüggéseik vizsgálata

Kutatásunk második részében az invazív kardiológiai vizsgálat során végzett ic. nyomásértékekből és 3D koszorúér rekonstrukcióból számított FS_i összefüggését tanulmányoztuk az FFR és CFR értékekkel. 16 beteg összesen 19 koszorúér lézióját vizsgáltuk, a betegek átlagéletkora 59,56 év volt, 10 betegnél a vizsgálatot megelőzően, a vizsgált értől eltérő koronáriában történt sztent beültetés. A vizsgálatba bevont betegek főbb demográfiai adatait, valamint CV társbetegségeit a 3. táblázatban részleteztem.

3. táblázat. A KKSz betegpopuláció klinikai jellemzői.

Paraméter	Érték
Demográfia	
Átlag életkor év (\pm SD)	59,56 \pm 7,02
Férfi n (%)	14 (87,50)
CV társbetegség	
Hipertónia n (%)	13 (81,25)
Cukorbetegség n (%)	8 (50,00)
Diszlipidémia n (%)	9 (56,25)
PAD n (%)	2 (12,50)
Kardiológiai betegség	
ISZB n (%)	16 (100,00)
Korábbi sztent implantáció n (%)	10 (62,50)

Az átlag életkor esetén feltüntettem a szórást is megegyező mértékegységben.

Rövidítések: CV: kardiovaszkuláris; PAD: perifériás verőérbetegség; ISZB: iszkémiás szívbetegség.

A *Betegek és módszerek* fejezetben részletezett hemodinamikai és koronária fiziológiai paraméterek vizsgálatonkénti mérési és számítási eredményeit részletesen a 4. táblázatban foglaltam össze.

A léziókat 57,89%-ban a LAD-on, 15,79%-ban a bal körbefutó koszorúéren (LCx, left circumflex artery) és 26,32%-ban a jobb koszorúéren (RCA, right coronary artery) vizsgáltuk. A léziók átlagos hossza 21,65 mm, MLA átlagosan 2,13 mm², a sztenózisok átlagosan 51,32%-osak voltak.

Három esetben PCI is történt, ezekben az esetekben a sztent implantáció előtt (A) és után (B) is végeztünk méréseket. A három beteg esetén a sztent implantáció előtt és után történt FFR mérések és FS_i értékek átlagai szignifikánsan különböztek. Az FFR átlagos értéke a sztent implantáció hatására 0,71 \pm 0,04-ről 0,85 \pm 0,04-re szignifikánsan javult (p=0,001). Az átlagolt FS_i 0,058 \pm 0,015-ről 0,011 \pm 0,005-re módosult a PCI hatására, szintén szignifikáns módon (p=0,05). CFR_{p-3D} esetében az átlagérték 1,79 \pm 0,26-ről 2,03 \pm 0,33-ra változott (p=0,35).

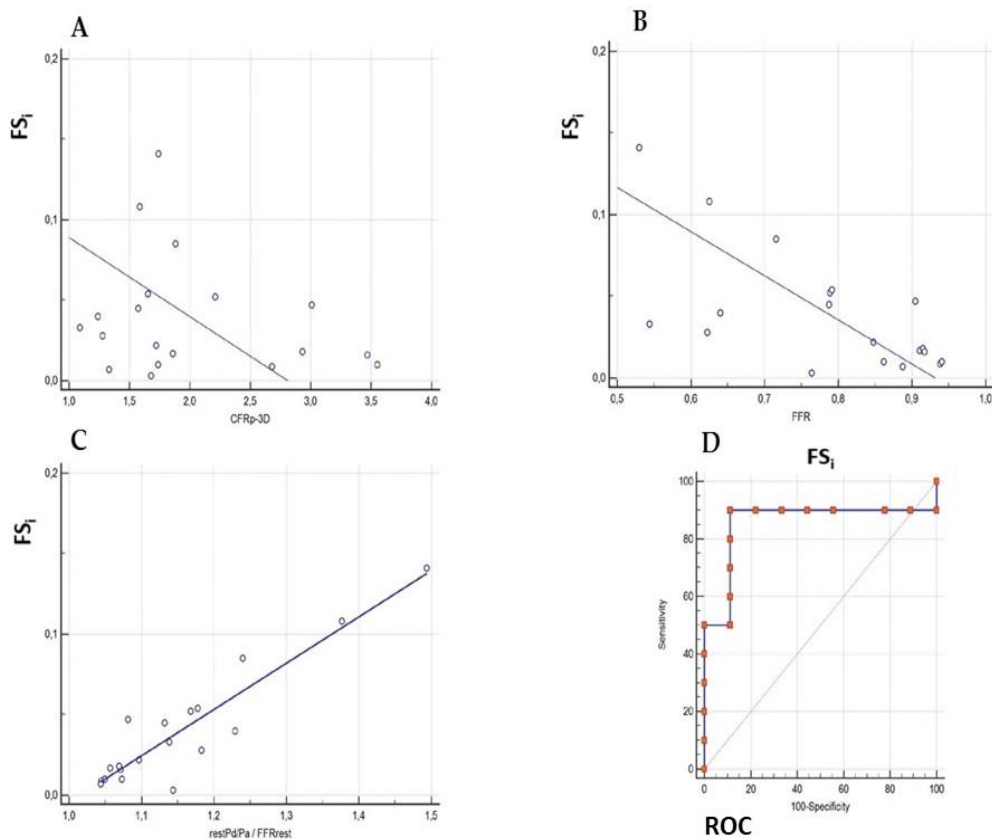
4. táblázat. A KKSz betegcsoport lézióinak 3D rekonstrukciós koronarográfiás adatai, hemodinamikai paramétereit és a számított indexek.

Eset	Artéria	Lézió Hossza (mm)	Mín. lumen area (mm ²)	Szűkület mértéke (%)	P _a Rest Hgmm	P _d Rest Hgmm	P _a Hiperémia Hgmm	P _d Hiperémia Hgmm	FFR	CFR _{p-3D}	FS _i
1	RCA	11,3	1,62	40	73	72	67	63	0,94	3,55	0,010
2	LCx	9,0	5,62	32	108	106	96	88	0,92	3,47	0,016
3	RCA	6,6	3,56	46	104	100	100	91	0,91	1,86	0,017
4	LAD	39,3	1,69	49	93	86	94	81	0,86	1,74	0,010
5	LAD	18,7	0,44	69	93	80	80	50	0,63	1,58	0,108
6	LAD	27,1	1,17	64	89	70	75	48	0,64	1,24	0,040
7	LAD	16,5	2,79	44	117	109	91	72	0,79	1,65	0,054
8	LAD	15,6	2,32	47	95	88	89	79	0,89	1,33	0,007
9	RCA	11,7	2,23	70	91	89	94	85	0,90	3,01	0,047
10	LAD	53,8	0,95	70	96	76	100	53	0,53	1,74	0,141
11	LCx	34,0	0,78	77	105	65	103	56	0,54	1,09	0,033
12	LCx	8,2	1,98	39	90	88	82	75	0,91	2,93	0,018
13	LAD	19,7	2,11	52	110	98	108	85	0,79	1,57	0,045
14A	RCA	12,2	1,00	54	101	93	104	82	0,79	2,21	0,062
14B	RCA	14,4 *	2,38 *	37 *	97	95	97	91	0,94	2,68	0,009
15A	LAD	36,1	1,41	60	115	102	116	83	0,72	1,88	0,085
15B	LAD	18,1 *	2,75 *	42 *	113	105	105	89	0,85	1,72	0,022
16A	LAD	50,7	0,80	57	87	64	82	51	0,62	1,28	0,028
16B	LAD	8,4 *	4,78 *	26 *	79	69	72	55	0,76	1,68	0,003
Átlag		21,65	2,13	51,32	97,68	87,11	92,37	72,47	0,79	2,01	0,040
SD		11,69	0,99	11,70	9,63	12,09	10,63	13,87	0,11	0,61	0,028

A: sztent implantáció előtti mérés; B: sztent implantáció utáni mérés; *3D paraméterek a sztent implantáció után a sztentelt szakaszon kívül kerültek a szoftver segítségével automatikusan meghatározásra.

RCA: jobb koszorúér; LCx: bal körbefutó koszorúér; LAD: bal elülső leszálló koszorúér; FFR: frakcinált áramlási rezerv; CFR_{p-3D}: 3D koronária rekonstrukció adatai és nyomásadatok alapján kalkulált koronária áramlási rezerv; FS_i: áramlás szeparációs index; 3D: három dimenzionális; P_a: a szűkülettől proximálisan mért nyomás; P_d: a szűkülettől disztálisan mért nyomás; rest: nyugalmi áramlási kondíciók.

Korábbi klinikai vizsgálatokban az FFR és a CFR is prognosztikai jelentőségűnek bizonyult az ISZB végponteseményeinek előrejelzése szempontjából, így tanulmányunkban megvizsgáltuk az FS_i korrelációját az FFR-rel és a CFR_{p-3D} értékkel. Vizsgálatunkban az FS_i nem mutatott szignifikáns korrelációt a CFR_{p-3D} -vel ($r=-0,23$, $p=0,34$) melyet a 4A ábra mutat be. Az FS_i és FFR között viszont szignifikáns negatív összefüggést találtunk ($r=-0,66$, $p=0,002$), amit a 4B ábrán ábrázoltam. A nyugalomban mérhető nyomáshányadossal (P_d/P_a) és az FFR értékével képzett index még szorosabb összefüggést mutatott az FS_i -vel, ($r=0,92$, $p<0,0001$), a grafikont a 4C. ábrán tüntettem fel.



4. ábra. Az FS_i összefüggései a CFR_{p-3D} -vel (A), az FFR-rel (B), a nyugalmi (P_d/P_a)/FFR hányadossal (C), valamint az FS_i ROC elemzése egy 0,8 FFR érték előrejelzésére (D).

Az ábra a jelen disszertációt megalapozó, Szabó és mtsi JCM 2021 közleménye nyomán készült.

FFR: frakcionált áramlási rezerv; CFR_{p-3D} : 3D koronária rekonstrukció adatai és nyomásadatok alapján kalkulált koronária áramlási rezerv; FS_i : áramlási szeparációs index; ROC: hatásfokmérő karakterisztika; $restP_d/P_a$: nyugalomban mért nyomásváltozás

Az FS_i diagnosztikus erejét ROC analízissel vizsgáltuk egy 0,8-nál kisebb FFR prognosztizálása szempontjából. Az FS_i határértéke 0,022-nek adódott, ezen értéknél magasabb FS_i patológiásan alacsony FFR-t jelez előre; 0,856 görbe alatti területtel (AUC), a 95%-os CI 0,620 és 0,972 között. Az FS_i pozitív prediktív értéke 0,90; negatív prediktív értéke 0,889; megbízhatóság 0,895; szenzitivitás 90%-nak; míg a specificitás 88,89%-nak adódott. A ROC elemzést a *4D ábra* szemlélteti.

7. Megbeszélés

7.1. Mortalitást meghatározó tényezők prediktív szerepének értékelése kardiogén sokkban

Az ISZB jelenlétét sok esetben leelőször az ACS megjelenése teszi nyilvánvalóvá, mely igen jelentős hatással van az azt elszenvedő beteg életkilátásaira, populációs szinten pedig markáns egészségügyi és gazdasági tényezőként jelentkezik. A jelenlegi irányelvek szerint az ISZB rizikótényezőinek azonosítása és hathatós megelőzése mellett a szövődmények csökkentése érdekében a cél a megjelenő akut események minél gyorsabb, definitív ellátása (5; 6). Az ACS gyors ellátásának egyik kritikus feltétele a mihamarabbi, EKG-val igazolt diagnózis. Korábbi kutatások a prehospitalis ellátásban alkalmazott telemedicina szerepét STEMI populációban vizsgálták, melyek egyértelműen igazolták a módszer hatékonyságát és pozitív hatását a kórházi mortalitásra (9; 10). Ennek okaként az iszkémiás idő csökkenésével arányos LV perfúziós javulás volt megjelölhető.

Vizsgálatunkban a KS-sel szövődött ACS betegcsoportban hasonló eredményt kaptunk, sőt a telemedicina alapú konzultáció független prediktornak adódott a kórházi mortalitás csökkentése szempontjából. Az eredmény háttérében a betegútszervezés optimalizálása, valamint a beteg várható ellátási igényére történő felkészülés és ezzel az egészségügyi ellátó rendszert jellemző késlekedési idők csökkenése valószínű, mely végeredményben a teljes iszkémiás időt csökkenti és az LV perfúzió korai javulását eredményezi. Ezt megfigyeléseink is alátámasztották, ugyanis a telemedicinális támogatással kórházba felvett betegek esetén jelentősen csökkent a fájdalom-ajtó idő, valamint csökkent az ajtó-ballon idő is. A telemedicinális konzultáció additív értéke ezen túlmutat, mivel a kimenetelben meghatározó jelentőségű a prehospitalisan megkezdett optimális kezelés pozitív

hatása is. Hasonlóan az ACS-hez, a telemedicinális eszköz alkalmazása ebben a súlyos betegcsoportban is előnyös. Figyelembe véve a KS kiemelkedően magas halálozási arányát, a mortalitás független prediktoraként azonosított telemedicina alkalmazása mindenképpen javasolt.

Az ACS betegcsoport ellátására vonatkozó irányelvek hangsúlyozzák a PCI minél korábbi elvégzését annak érdekében, hogy a koszorúéráramlás és ezzel együtt az ellátott terület perfúziója javulhasson. ACS-ben az AAR nagysága meghatározó a betegség kimenetele szempontjából, az általunk vizsgált KS betegcsoportban ugyanakkor ezt az összefüggést nem sikerült bizonyítani. Ennek hátterében valószínűleg az áll, hogy a KS igen jelentősen kiterjedt, hipoperfundált LV izomterületek miatt alakul ki és egy bizonyos AAR értéket meghaladó infarcterült terület felett a több szervet is érintő hipoperfúzió határozza meg a betegség kimenetelét, így az AAR KS vonatkozásában mint limitáló tényező viselkedik. Ugyanakkor a KS definitív terápiája és ezzel a tünetek megszűnése is összefügg a perfúzió javulásával. A PCI hatására kialakuló balkamrai perfúziós elemzések éppen erre a szoros összefüggésre mutatnak rá a túlélési adatok vonatkozásában. Vizsgálatunkban igazolást nyert, hogy a KS betegcsoportban mind a globális LV perfúzió, mind az infarktuszban érintett szívizom terület perfúziója szorosan összefügg a betegcsoport végponteseményeivel. Többváltozós logisztikus regressziós analízis során az infarktus kiterjedtségét is figyelembe vevő perfúziós érték, az egy érintett balkamrai szegmentumra történő számítás volt a mortalitást meghatározó független prediktor.

Jelenleg az IABP kezelés rutinszerű alkalmazása KS esetén a SHOCK-II klinikai vizsgálat eredményei alapján már nem javasolt (6). A kutatásunkban leírt ellátási terület meghatározás és a PCI után detektálható perfúzió kimutatás alapján meghatározható egy olyan betegcsoport, amely profitálhat a kezelésemből. Másik oldalról vizsgálva, szem előtt tartva

az IABP alacsony perctérfogat növelő hatékonyságát, megadható az a KS populáció is, ahol már az eszköz használatával biztosan nem érhető el a mortalitás csökkenés.

A vizsgálatunkban a fájdalom-ajtó időt és a CK_{max} értéket a KS halálzásának független prediktoraiként igazoltuk. Ezek az eredmények korábbi vizsgálatok megállapításaival egyezők, utalva arra, hogy a már feltárt prediktív faktorok statisztikailag az általunk vizsgált populációban is hasonlóan viselkednek.

7.2. Az intrakoronáriás fiziológiai paraméterek és összefüggéseik jelentősége

Az ACS során a kulprit eltérés mellett több alkalommal kerül felismerésre olyan koszorúérlézió, melynek oki szerepe kérdéses az iszkémia kialakításában. KKSz-ben a nem-invazív vizsgálati eredmények sok esetben nem tudják pontosan lokalizálni az iszkémiás tünetekért felelős koszorúér szegmentumot. Ilyenkor a léziók funkcionális megítélését az invazív vizsgálat során szükséges elvégezni. Az intervenciók stratégiák az invazív koszorúér funkcionális vizsgálatok jelentőségét hangsúlyozzák azok végponteseményekre gyakorolt kedvező hatására reflektálva az optimális kezelés (gyógyszeres terápia vagy revaszkularizáció), illetve az optimális beavatkozás (PCI vagy CABG) megválasztása érdekében. A megelőzőleg vázoltak szerint viszont egy koszorúérlézió funkcionális jelentőségét a lézió fokális szintjén és a teljes áramlási rendszer szempontjából is érdemes tisztázni.

Az FFR mérések során nyert nyomásértékek és a koronarográfiás felvételek 3D rekonstrukciójából származó anatómiai és áramlási adatok felhasználásával írtunk le egy új indexet. Az FS_i kidolgozása során figyelembe vettük a koszorúérrendszerben meghatározó két különböző áramlási formát, a lamináris és turbulens áramlást is.

A legújabb experimentális megfigyelések egyértelműen alátámasztják a turbulens áramlás meghatározó hatását a WSS-re, és ezzel az ateroszklerotikus plakkok progressziójára is (21). Mindazonáltal a WSS dinamikus változásai az áramlási sebesség módosulásával a koszorúérpályában jelenlévő léziók vulnerabilitását fokozhatják, így a turbulens áramlásra utaló paraméterek felhívhatják a figyelmet arra, ha egy lézió potenciálisan ACS kialakulását eredményezheti. Ilyen módon az általunk meghatározott index nem csak a lézió funkcionalitásának meghatározásában lehet informatív aktuálisan, hanem kijelölheti azokat az eltéréseket, melyek potenciálisan egy ACS forrásai lehetnek.

Módszerünk segítségével idővesztés nélkül leírható a vizsgált szűkület funkcionalitása, valamint progresszióra gyakorolt hatása. A kalkulált indexek támogatják az optimális terápiás döntés meghozatalát, mivel a funkcionális megítélésben az FFR-en túl további prognosztikai paramétereket is megkaphatunk. Számításainkkal az epikardiális szűkület hatását a teljes koszorúérrendszer vonatkozásában vizsgálhatjuk és ez alapján dönthetünk a revaszkularizáció szükségességéről és formájáról.

Az ISZB azon eseteiben, amikor 2D és 3D kvantitatív koronarográfia során nem sikerül egyértelműen detektálni a panaszokért felelős szignifikáns epikardiális léziót és az FFR is a szignifikáns határérték feletti, a mikrovaszkuláris eltérések vizsgálata kiemelt jelentőséggel bír. Egy aktuális közlemény az FFR és CFR összefüggésének vizsgálatában a két érték diszkonkordáns jellegét szintén a mikrovaszkuláris keringésre és rezisztenciára vezeti vissza. Azonban a különbözőséget épp a mikrovaszkuláris keringés leírására használja fel, miszerint a CFR/FFR hányadosa a mikrovaszkuláris funkció jó indikátora, mely értéket közleményünkben klinikai végpontok előrejelzésére is validálják (58). A kutatómunkám során levezetett számítási módszer lehetőséget teremt mindkét funkcionális paraméter egyidejű meghatározására, relatíve egyszerűen elvégezve.

Az így meghozott terápiás döntés tehát objektivizálja a mikrovaszkuláris eltéréseket is, sőt ismételt vizsgálatokkal a mikrovaszkuláris szinten történő változásokat és ezzel a bevezetett terápiák hatását is utánkövethetjük.

A mikrovaszkuláris koszorúérkeringés szerepére, valamint egy jól használható objektív mérőszám hiányára aktuálisan a koronavírus betegség 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019) szívet érintő következményei is felhívják a figyelmet (59). A betegség CV szövődményeinek kialakulásában kiemelt jelentősége van a mikrovaszkuláris keringést immunmediált folyamat révén befolyásoló endotél diszfunkciónak, így ezen eltérés objektivizálása a betegség meglétét, illetve prognózisát is meghatározhatja (60). Ennek megítélésére, valamint követésére jó eszközként kínálkozik a CFR, és még inkább a CFR/FFR kalkulációja.

Vizsgálatunkban szignifikáns korrelációt azonosítottunk a tanulmányokban igazolt prognosztikai szereppel bíró FFR és a kalkulált FS_i között. Ez a megállapítás egyezik azon korábbi megfigyelésekkel, miszerint a maximális hiperémia mellett meghatározott nyomásgradiens összefügg a patológiás véráramlási szeparációval. Másrészt az FFR a hiperémiás nyomásgradienssel számol, így nem utal a patológiás áramlás során nyugalomban is kialakuló jellegzetességekre, azaz a hiperémiához képest nyugalomban hosszan jelentkező alacsony és oszcilláló WSS-re az áramlási szeparáció területén, mely viszont a lézió progressziójában meghatározó. Így a nyugalmi áramlási értékek beemelésével az FS_i potenciálisan jobb prognosztikai marker lehet a léziók progressziója, és ezzel a CV végpontesemények előrejelzése szempontjából, szemben a hiperémiás áramlással meghatározott értékkel. Ez alapján a magasabb FS_i érték az ISZB progressziójának magasabb rizikójával arányos.

Módszerünk elméleti alapot teremt további klinikai kutatásokhoz, melyek során a koszorúér ateroszklerózis természetes lefolyása, illetve az érben kialakuló áramlás- és nyomásváltozások, valamint a különböző kezelések eredményei követhetőek.

8. Összefoglalás

Az ISZB akut kórf ormái közül a KS halálozása kiemelkedően magas, ennek csökkentése érdekében a mortalitást befolyásoló prognosztikai tényezők feltárása szükséges, melyek módosításával a betegség kimenetele pozitívan befolyásolható. A kutatómunka egyik célkitűzése a különböző prehospitális, illetve koronária fiziológiai paraméterek vizsgálata volt KS-sel szövődött ACS-ben. Ennek során először sikerült kimutatni, hogy a prehospitális telemedicina alkalmazás csökkenti a betegcsoport kórházi mortalitását. Igazolást nyert továbbá, hogy a revaszkularizáció eredményessége a koronarográfiás felvételek értékelésével megadott miokardium perfúziós fiziológiai vizsgálattal nem csak szoros összefüggést mutat a kórházi halálozással, hanem az infarktusos terület egységeire kalkulált perfúziós érték független prediktora is az ACS miatt kialakult KS populáció mortalitásának.

A koszorúér léziók funkcionális megítélése az optimális terápia megválasztása érdekében mind a revaszkularizációs döntés meghozatalakor, mind a választott terápia utánkövetése kapcsán fontos. A kutatómunka másik célkitűzése a 3D koszorúér rekonstrukció és FFR vizsgálat során nyert anatómiai- és nyomásp araméterek felhasználásával egy olyan index megalkotása volt, mely figyelembe veszi a koszorúerekben kialakuló összetett áramlási viszonyokat is; és egy lézió jelentőségét a hozzá tartozó koszorúérrendszer vonatkozásában vizsgálja. A nyomás-áramlás összefüggések alapján meghatározott FS_i -t mint áramlási szeparációs faktort vizsgáltam. A leírt módszer segítségével meghatározott FS_i kitűnően korrelál a randomizált klinikai tanulmányokban igazolt prognosztikai szereppel bíró FFR-rel, de alkalmazásával további, az érrendszer fiziológiai jellegzetességeire utaló adatokat is kapunk. Ezáltal az FS_i egyaránt fontos paraméterré válhat a koszorúér léziók funkcionális szerepének megítélésében, valamint a léziók progressziójának előrejelzésében is.

9. Új megállapítások

1. A KS-sel szövődött ACS prehospitalis ellátása során alkalmazott telemedicina keretein belül végzett EKG értékelés és konzultáció független prediktora a betegcsoport túlélésének.
2. KS-t okozó ACS esetén végzett PCI után a koronarográfiás felvételek értékelésével az ACS-ben veszélyeztetett balkamrai terület egy szegmentumára kalkulált miokardium perfúziós érték a kórházi mortalitás független prediktora.
3. A nyugalomban és vazodilatáció mellett meghatározott nyomásértékek és a 3D koronária rekonstrukcióval megadott anatómiai paraméterek felhasználásával, az áramlási szeparációt jellemző FS_i jól korrelál az FFR értékkel. A nyugalmi áramlási értékek számításba történő beemelésével az FS_i potenciálisan jobb prognosztikai marker a léziók progressziója, és ezzel a CV végpontesemények előrejelzése szempontjából.

10. Summary

The mortality rate of cardiogenic shock (CS) is especially high in acute forms of coronary artery disease (CAD). To reduce this rate, the exploration of prognostic factors is indicated, which may modify recent guidelines and positively influence the outcome of the disease. One of the main goals of the present research was to examine different prehospital and coronary physiological parameters in acute coronary syndrome (ACS) complicated with CS. Indeed, we demonstrated, that prehospital telemedicine reduces in-hospital mortality in this patient population. It has also been confirmed, that myocardial perfusion calculated from the evaluation of coronary angiography images indicating the efficiency of revascularisation, closely correlates with in-hospital mortality. Moreover, the perfusion value projected to one segment of the left ventricular area at ischemic risk is an independent predictor of mortality in this population.

Functional examination of the coronary artery lesions is crucial to select optimal therapy, including decisions on revascularisation and the verification of the success of the therapy during follow-up. The other aim of the research was to describe an index which identifies the severity of a lesion in relation to the entire coronary circulation, and incorporates the complex attributes of the coronary blood flow, as well. The method we utilized does so by relying on anatomical parameters from 3D coronary reconstruction and pressure data obtained from fractional flow reserve (FFR) measurement. The examination of the flow separation index (FS_i), stipulated on pressure-flow relationship, was performed. According to the results, FS_i correlates excellently with FFR, which is proven to have prognostic value in CAD and provides data on physiological characteristic of the coronary circulation. FS_i can therefore be as an important parameter in identifying the functional role of coronary lesions and estimating their progression.

11. Key observations

1. In the treatment of CS complicated ACS patients, prehospital telemedicinal ECG evaluation with consultation is an independent predictor of survival in this patient population.
2. The perfusion value of the area at ischemic risk projected to one left ventricular segment determined by the evaluation of coronary angiography images is an independent predictor of in-hospital mortality in ACS complicated with CS.
3. FS_i correlates with FFR in a model where the FS_i was determined to describe flow separation and was calculated from coronary physiological parameters during resting and hyperemic invasive examination conditions and from anatomical data obtained from 3D coronary reconstruction. Due to the inclusion of the resting flow rates in the calculation, FS_i appears to be a potentially better prognostic marker of lesion progression, and may better predict cardiovascular endpoints as well.

12. Irodalomjegyzék

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. 2019. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 139:e56-e528
2. Santos JV, Souza J, Valente J, Alonso V, Ramalho A, et al. 2020. The state of health in the European Union (EU-28) in 2017: an analysis of the burden of diseases and injuries. *Eur J Public Health* 30:573-8
3. Ibanez B, Roque D, Price S. 2021. The year in cardiovascular medicine 2020: acute coronary syndromes and intensive cardiac care. *European Heart Journal* 42:884-95
4. Falk E. 2006. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 47:C7-12
5. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, et al. 2021. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 42:1289-367
6. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, et al. 2018. 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). *European Heart Journal* 39:119-77
7. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. 2004. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 109:1223-5
8. Park J, Choi KH, Lee JM, Kim HK, Hwang D, et al. 2019. Prognostic Implications of Door-to-Balloon Time and Onset-to-Door Time on Mortality in Patients With ST - Segment-Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc* 8:e012188
9. Barón-Esquivias G, Santana-Cabeza JJ, Haro R, Núñez A, Pérez E, et al. 2011. Transtelephonic electrocardiography for managing out-of-hospital chest pain emergencies. *J Electrocardiol* 44:755-60
10. Papai G, Racz I, Czuriga D, Szabo G, Edes IF, Edes I. 2014. Transtelephonic electrocardiography in the management of patients with acute coronary syndrome. *J Electrocardiol* 47:294-9

11. Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. 2019. Cardiogenic Shock. *J Am Heart Assoc* 8:e011991
12. Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, Zeymer U, Desch S. 2019. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *European Heart Journal* 40:2671-83
13. Nieminen MS, Buerke M, Cohen-Solál A, Costa S, Édes I, et al. 2016. The role of levosimendan in acute heart failure complicating acute coronary syndrome: A review and expert consensus opinion. *Int J Cardiol* 218:150-7
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, et al. 2016. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 37:2129-200
15. Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, de Waha S. 2015. Management of cardiogenic shock. *European Heart Journal* 36:1223-30
16. Parissis H, Graham V, Lampridis S, Lau M, Hooks G, Mhandu PC. 2016. IABP: history-evolution-pathophysiology-indications: what we need to know. *J Cardiothorac Surg* 11:122
17. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, et al. 2013. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 382:1638-45
18. Kumar A, Cannon CP. 2009. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc* 84:917-38
19. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, et al. 2020. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal* 41:407-77
20. Yong AS, Ng AC, Brieger D, Lowe HC, Ng MK, Kritharides L. 2011. Three-dimensional and two-dimensional quantitative coronary angiography, and their prediction of reduced fractional flow reserve. *European Heart Journal* 32:345-53
21. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. 2007. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol* 49:2379-93

22. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. 2014. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res* 114:1852-66
23. Stone PH, Saito S, Takahashi S, Makita Y, Nakamura S, et al. 2012. Prediction of progression of coronary artery disease and clinical outcomes using vascular profiling of endothelial shear stress and arterial plaque characteristics: the PREDICTION Study. *Circulation* 126:172-81
24. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. 2009. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 54:2129-38
25. Wolf D, Ley K. 2019. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ Res* 124:315-27
26. Björkbacka H, Fredrikson GN, Nilsson J. 2013. Emerging biomarkers and intervention targets for immune-modulation of atherosclerosis - a review of the experimental evidence. *Atherosclerosis* 227:9-17
27. Warboys CM, Amini N, de Luca A, Evans PC. 2011. The role of blood flow in determining the sites of atherosclerotic plaques. *F1000 Med Rep* 3:5
28. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E. 2019. Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine.
29. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, et al. 2019. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* 40:87-165
30. Wu J, Liu G, Huang W, Ghista DN, Wong KK. 2015. Transient blood flow in elastic coronary arteries with varying degrees of stenosis and dilatations: CFD modelling and parametric study. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 18:1835-45
31. Su B, Huo Y, Kassab GS, Kabinejadian F, Kim S, et al. 2014. Numerical investigation of blood flow in three-dimensional porcine left anterior descending artery with various stenoses. *Comput Biol Med* 47:130-8
32. Soulis JV, Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Seralidou KV, Parcharidis GE, Louridas GE. 2008. Non-Newtonian models for molecular viscosity and wall shear stress in a 3D reconstructed human left coronary artery. *Med Eng Phys* 30:9-19
33. Kumar A, Thompson EW, Lefieux A, Molony DS, Davis EL, et al. 2018. High Coronary Shear Stress in Patients With Coronary Artery Disease Predicts Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 72:1926-35
34. Carrick D, Berry C. 2013. Prognostic importance of myocardial infarct characteristics. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 14:313-5

35. Koszegi Z, Balkay L, Galuska L, Varga J, Hegedus I, et al. 2007. Holistic polar map for integrated evaluation of cardiac imaging results. *Comput Med Imaging Graph* 31:577-86
36. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. 1993. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 87:1354-67
37. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, et al. 2009. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 360:213-24
38. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, et al. 2014. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 371:1208-17
39. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, Zhu H, Açar G, et al. 2014. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 64:1641-54
40. Baumann S, Chandra L, Skarga E, Renker M, Borggrefe M, et al. 2018. Instantaneous wave-free ratio (iFR(®)) to determine hemodynamically significant coronary stenosis: A comprehensive review. *World J Cardiol* 10:267-77
41. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, et al. 2017. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med* 376:1824-34
42. Göthberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, et al. 2017. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med* 376:1813-23
43. Serruys PW, Zijlstra F, Laarman GJ, Reiber HH, Beatt K, Roelandt J. 1989. A comparison of two methods to measure coronary flow reserve in the setting of coronary angioplasty: intracoronary blood flow velocity measurements with a Doppler catheter, and digital subtraction cineangiography. *European Heart Journal* 10:725-36
44. Gan LM, Wikström J, Fritsche-Danielson R. 2013. Coronary flow reserve from mouse to man--from mechanistic understanding to future interventions. *J Cardiovasc Transl Res* 6:715-28
45. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Bovenzi F, Molinaro S, et al. 2012. Coronary flow reserve during dipyridamole stress echocardiography predicts mortality. *JACC Cardiovasc Imaging* 5:1079-85

46. Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. 2012. Is discordance of coronary flow reserve and fractional flow reserve due to methodology or clinically relevant coronary pathophysiology? *JACC Cardiovasc Imaging* 5:193-202
47. Shalman E, Barak C, Dgany E, Noskowitz H, Einav S, Rosenfeld M. 2001. Pressure-based simultaneous CFR and FFR measurements: understanding the physiology of a stenosed vessel. *Comput Biol Med* 31:353-63
48. Akasaka T, Yamamuro A, Kamiyama N, Koyama Y, Akiyama M, et al. 2003. Assessment of coronary flowreserve by coronary pressure measurement. *Journal of the American College of Cardiology* 41:1554-60
49. MacCarthy P, Berger A, Manoharan G, Bartunek J, Barbato E, et al. 2005. Pressure-derived measurement of coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 45:216-20
50. Ahn JM, Zimmermann FM, Johnson NP, Shin ES, Koo BK, et al. 2017. Fractional flow reserve and pressure-bounded coronary flow reserve to predict outcomes in coronary artery disease. *European Heart Journal* 38:1980-9
51. Zimmermann FM, Pijls NHJ, De Bruyne B, Bech GJ, van Schaardenburgh P, et al. 2017. What can intracoronary pressure measurements tell us about flow reserve? Pressure-Bounded coronary flow reserve and example application to the randomized DEFER trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 90:917-25
52. Killip T, 3rd, Kimball JT. 1967. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 20:457-64
53. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, et al. 2008. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European Heart Journal* 29:2388-442
54. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, et al. 2012. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 33:1787-847
55. Porto I, Hamilton-Craig C, De Maria GL, Vergallo R, Cautilli G, et al. 2011. Quantitative Blush Evaluator accurately quantifies microvascular dysfunction in

- patients with ST-elevation myocardial infarction: comparison with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J* 162:372-81.e2
56. Vogelzang M, Vlaar PJ, Svilaas T, Amo D, Nijsten MW, Zijlstra F. 2009. Computer-assisted myocardial blush quantification after percutaneous coronary angioplasty for acute myocardial infarction: a substudy from the TAPAS trial. *European Heart Journal* 30:594-9
 57. Di Mario C, Gil R, de Feyter PJ, Schuurbiers JC, Serruys PW. 1996. Utilization of translesional hemodynamics: comparison of pressure and flow methods in stenosis assessment in patients with coronary artery disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 38:189-201
 58. Garcia D, Harbaoui B, van de Hoef TP, Meuwissen M, Nijjer SS, et al. 2019. Relationship between FFR, CFR and coronary microvascular resistance - Practical implications for FFR-guided percutaneous coronary intervention. *PloS one* 14:e0208612
 59. Martini R. 2020. The compelling arguments for the need of microvascular investigation in COVID-19 critical patients. *Clin Hemorheol Microcirc* 75:27-34
 60. Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, Ruschitzka F, Flammer AJ. 2020. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis* 314:58-62

13. Tárgyszavak

Iszkémiás szívbetegség

Akut koszorúér szindróma

Kardiogén sokk

Telemedicina

Frakcionált áramlási rezerv

Koronária áramlási rezerv

Koszorúér áramlási szeparáció

Balkamra perfúzió

14. Keywords

Ischemic heart disease

Acute coronary syndrome

Cardiogenic shock

Telemedicine

Fractional flow reserve

Coronary flow reserve

Coronary flow separation

Left ventricular perfusion

15. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Kőszegi Zsolt egyetemi docensnek a tudományos munkám során nyújtott iránymutatást, a sok segítséget és hasznos tanácsokat.

Megkülönböztetett köszönet illeti Prof. Dr. Édes Istvánt, valamint Prof. Dr. Csanádi Zoltánt, a Kardiológiai Intézet korábbi és jelenlegi vezetőjét, akiknek a hozzájárulásával és támogatásával végezhettem tudományos munkámat az általuk vezetett Debreceni Egyetem, Kardiológiai és Szívsebészeti Klinikán.

Köszönettel tartozom továbbá kutatói munkacsoportom minden tagjának, ill. a Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika dolgozóinak, akik nagyra értékelt segítséget nyújtottak a kutatásom folytatásában, közleményeim megírásában.

16. Függelék



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/242/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Szabó Gábor Tamás
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10037031

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Szabó, G. T.**, Ágoston, A., Csató, G., Rácz, I., Bárány, T., Uzonyi, G., Szokol, M., Sármán, B., Jebelovszki, É., Édes, I. F., Czuriga, D., Kolozsvári, R., Csanádi, Z., Édes, I., Kószegi, Z.: Predictors of Hospital Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome Complicated by Cardiogenic Shock.
Sensors. 21 (3), 1-13, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/s21030969>
IF: 3.275 (2019)
2. **Szabó, G. T.**, Üveges, Á., Tar, B., Ágoston, A., Dorj, A., Jenei, C., Kolozsvári, R., Csippa, B., Czuriga, D., Kószegi, Z.: The Holistic Coronary Physiology Display: calculation of the Flow Separation Index in Vessel-Specific Individual Flow Range during Fractional Flow Reserve Measurement Using 3D Coronary Reconstruction.
J Clin Med. 10 (9), 1-14, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10091910>
IF: 3.303 (2019)

További közlemények

3. **Szabó, G. T.**: Hallgatózási alapismeretek.
In: A szív és a verőerek betegségei. Szerk.: Csanádi Zoltán, Czuriga Dániel, Debreceni Egyetemi Kiadó, Debrecen, 43-48, 2021.
4. Tar, B., Jenei, C., Üveges, Á., **Szabó, G. T.**, Ágoston, A., Dézsi, C. A., Komócsi, A., Czuriga, D., Juhász, A., Kószegi, Z.: Hyperemic contrast velocity assessment improves accuracy of the image-based fractional flow reserve calculation.
Cardiol. J. 28 (1), 163-165, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5603/CJ.a2020.0144>
IF: 1.669 (2019)





5. **Szabó, G. T.**, Kiss, A., Csanádi, Z., Czuriga, D.: Hypothetical dysfunction of the epithelial sodium channel may justify neurohumoral blockade in coronavirus disease 2019.
ESC Heart Fail. 8 (1), 171-174, 2021.
IF: 3.902 (2019)
6. **Szabó, G. T.**: A módosított messenger RNS-terápia lehetőségei a kardiális regenerációban.
Cardiol. Hung. 50 (2), 111-117, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2020.50.2.111>
7. **Szabó, G. T.**: Basics of Heart Auscultation.
In: Diseases of the Heart and the Arteries. Eds.: Zoltán Csanádi, Dániel Czuriga, Debreceni Egyetemi Kiadó, Debrecen, 43-48, 2020.
8. **Szabó, G. T.**: Influence of Infections on Cardiovascular Diseases.
In: Diseases of the Heart and the Arteries. Eds.: Zoltán Csanádi, Dániel Czuriga, Debreceni Egyetemi Kiadó, Debrecen, 293-297, 2020.
9. Pápai, G., Csató, G., Rácz, I., **Szabó, G. T.**, Bárány, T., Rácz, Á., Szokol, M., Sármán, 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: 2.616 (2019)
10. Üveges, Á., Tar, B., Jenei, C., **Szabó, G. T.**, Kőszegi, Z.: A hyperaemiás és a nonhyperaemiás intrakoronáriás nyomásarányok együttes értékelésének diagnosztikus jelentősége.
Cardiol. Hung. 49 (6), 418-423, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2019.49.6.418>
11. Üveges, Á., Jenei, C., Kiss, T., Szegedi, Z., Tar, B., **Szabó, G. T.**, Czuriga, D., Kőszegi, Z.: Three-dimensional evaluation of the spatial morphology of stented coronary artery segments in relation to restenosis.
Int. J. Cardiovasc. Imaging. 35 (10), 1755-1763, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10554-019-01628-3>
IF: 1.969
12. Jenei, C., Balogh, E., **Szabó, G. T.**, Dézsi, C. A., Kőszegi, Z.: Wall shear stress in the development of in-stent restenosis revisited. A critical review of clinical data on shear stress after intracoronary stent implantation.
Cardiol. J. 23 (4), 365-373, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5603/CJ.a2016.0047>
IF: 1.256





13. Kracsó, B., **Szabó, G. T.**, Kolozsvári, R., Rácz, I., Jenei, C., Tar, B., Garai, I., Barna, S., Varga, J., Kőszegi, Z.: Relationship between reversibility score on corresponding left ventricular segments and fractional flow reserve in coronary artery disease.
Anadolu Kardiyol. Derg. 15 (6), 469-474, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5152/akd.2014.5500>
IF: 1.141
14. Rácz, I., Fülöp, L., Kolozsvári, R., **Szabó, G. T.**, Bódi, A., Péter, A., Kertész, A. B., Hegedűs, I., Édes, I., Balkay, L., Kőszegi, Z.: Wall motion changes in myocardial infarction in relation to the time elapsed from symptoms until revascularization.
Anadolu Kardiyol. Derg. 15 (5), 363-370, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5152/akd.2014.5457>
IF: 1.141
15. **Szabó, G. T.**, Nagy-Baló, E., Kracsó, B., Rácz, I., Vajda, G., Rácz, K., Gergely, P., Herczeg, L., Édes, I., Kőszegi, Z.: Pathological validation of a new angiographic area at risk prediction.
Exp. Clin. Cardiol. 20 (1), 422-427, 2014.
16. Kolozsvári, R., Galajda, Z., Ungvári, T., **Szabó, G. T.**, Rácz, I., Szerafin, T., Herzfeld, I., Édes, I., Péterffy, Á., Kőszegi, Z.: Various clinical scenarios leading to development of the string sign of the internal thoracic artery after coronary bypass surgery: the role of competitive flow, a case series.
J. Cardiothorac. Surg. 7 (1), 7-12, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1749-8090-7-12>
IF: 0.9
17. Rácz, I., **Szabó, G. T.**, Kolozsvári, R., Fülöp, L., Bódi, A., Péter, A., Kertész, A. B., Balogh, L., Hegedűs, I., Ungvári, T., Édes, I., Kőszegi, Z.: A falmozgászavar változása akut miokardiális infarktusból a tünetektől a revaszkularizációig eltelt idő függvényében.
Cardiol. Hung. 40 (2), 104-109, 2010.
18. **Szabó, G. T.**, Veisz, R., Gergely, P., Rácz, K., Herczeg, L., Rácz, I., Kolozsvári, R., Fülöp, L., Édes, I., Kőszegi, Z.: A Holistic Coronary Care program algoritmusának validálása kórbonctani és CT-eredmények alapján.
Cardiol. Hung. 40 (3), 191-196, 2010.
19. Pápai, G., Rácz, I., **Szabó, G. T.**, Tóth, G., Muzsik, B., Mártai, I., Göndöcs, Z., Édes, I.: A transztelefonikus EKG-rendszerrel szerzett kezdeti tapasztalatok az akut koronária szindróma prehospitalis ellátása során az észak-alföldi régióban.
Cardiol. Hung. 40 (4), 268-271, 2010.
20. **Szabó, G. T.**, Veisz, R., Gergely, P., Balkay, L., Herczeg, L., Varga, J., Kolozsvári, R., Ungvári, T., Rácz, I., Édes, I., Kőszegi, Z.: Integration of Standard Myocardial and Epicardial Segmentation: validation by Computed Tomography and Autopsy Studies.
Comput. Cardiol. 36, 349-351, 2009.





21. Kőszegi, Z., Balkay, L., Galuska, L., Varga, J., Hegedűs, I., Fülöp, T., Balogh, E., Jenei, C.,
Szabó, G. T., Kolozsvári, R., Rácz, I., Édes, I.: Holistic polar map for integrated evaluation of
cardiac imaging results.
Comput. Med. Imaging Graph. 31 (7), 577-586, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.compmedimag.2007.06.008>
IF: 0.848

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 22,02

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):
6,578**

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

Debrecen, 2021.05.04.

