

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**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

FUNKCIONÁLIS ÉS FIZIOLÓGIAI KARDIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK AKUT ÉS KRÓNIKUS KOSZORÚÉR BETEGSÉGBEN

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a kardiovaszkuláris megbetegedések tudományágban

Írta: Dr. Szabó Gábor Tamás okleveles orvosdoktor

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

Témavezető: Dr. Kószegi Zsolt

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Balla György, akadémikus
tagok: Prof. Dr. Méhes Gábor, az MTA doktora
Prof. Dr. Polgár Péter, PhD

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Gyermekgyógyászati Klinika
2014. 12. 18. 14:00

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Sepp Róbert, az MTA doktora
Dr. Kerekes György, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Kiss Csongor, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Sepp Róbert, az MTA doktora
Dr. Kerekes György, PhD
Prof. Dr. Polgár Péter, PhD
Dr. Fülöp Péter, PhD

Az értekezés védésének időpontja (online formában): 2021. augusztus 31. 13:00

A nyilvánosságot online módon biztosítjuk. Amennyiben a vitán részt kíván venni, azt az nszgt@med.unideb.hu e-mail címen jelezze a vitát megelőző nap (2021. augusztus 30.) 12:00-ig. A jelentkezési határidő lejártát követően technikai okok miatt nincs lehetőség a védéshez kapcsolódni.

1. Bevezetés és irodalmi áttekintés

1.1. Az iszkémiás szívbetegség és kórformái

Az iszkémiás szívbetegség (ISZB) és szövődményei a prevenció és terápiás eljárások ellenére is a halálozási statisztikák élén állnak a világ fejlett országaiban. Az ISZB megjelenési formái között a tünetek alapján a krónikus koszorúér szindróma (KKSz) és az akut koszorúér szindróma (ACS) különböztethető meg. Patológiai megfontolásból, figyelembe véve az elektrokardiogramon (EKG) látható repolarizációs eltéréseket 3 fő ACS típus nevezhető meg: az ST elevációval járó akut miokardiális infarktus (STEMI), az ST elevációval nem járó akut miokardiális infarktus (NSTEMI), valamint a miokardium definitív károsodását nem okozó instabil angina.

1.2. Az akut koszorúér szindróma kimenetelét meghatározó időtényezők

Az ACS kimenetele szempontjából kiemelt jelentőségű a diagnózis mihamarabbi felállítása és ezzel a teljes iszkémiás idő redukálása. Az ACS prognózisát meghatározó időfaktorok az ellátás minőségi mutatói és részben a betegek egészséggel kapcsolatos tájékozottságának jellemzői. Az akut mellkasi fájdalom megjelenésétől az első ellátó értesítéséig számított hezitációs idő független a betegellátó rendszer működés szervezésétől. Az első szakképzett ellátó észlelésétől a kórházi felvételig (ajtó) tartó intervallum adható meg a prehospitalis ellátási és transzport időként. A kórházi szervezést jellemzi a felvételtől az infarktusért felelős ér megnyitásáig tartó időintervallum (ajtó-ballon idő).

A diagnózis felállítását az EKG segíti, az első regisztrátum legtöbb esetben prehospitalisan készül. Több vizsgálat igazolta, hogy a telemedicina keretein belül készült, és

direkt kardiológiai konzultációval értékelt EKG pozitív hatással van a betegcsoport prognózisára.

1.3. Kardiogén sokk

Az ACS legsúlyosabb, a mortalitást jelentősen fokozó komplikációja a kardiogén sokk (KS). A kórképet hipotenzió és a több szervrendszert érintő szöveti hipoperfúzió jellemzi. KS esetén is elsődleges a diagnózis gyors felállítása. A KS diagnosztikájához hozzátartozik a koronarográfia és ACS miatt kialakult KS esetén, definitív oki terápiaaként a koszorúér revaszkularizáció.

1.3.1. Intraaortikus ballon pumpa

A KS kezelésében a mechanikus keringés támogató eszközök alkalmazása is megfontolandó. Az intraaortikus ballonpumpa (IABP) kezelés növeli a szívizom perfúziót, és az utóterhelés csökkentése révén a perctérfogatot. Az aktuális ajánlások ma az IABP kezelést csak speciális esetekben javasolják, mivel az IABP-SHOCK II (NCT00491036) klinikai vizsgálatban a rutinszerű alkalmazás a KS betegpopuláció túlélését nem javította. A tanulmánnyal kapcsolatban azonban számos kritika merül fel, így pl. az is, hogy az adatok értékelésénél nem súlyozták a koszorúér eltérések kiterjedtségével, a veszélyeztetett balkamra (LV) terület és LV izomtömeg nagyságával, valamint a perkután koszorúérintervenció (PCI) hatására kialakult szívizom perfúziós változásokkal.

1.3.2. A kardiogén sokk prognózisát befolyásoló tényezők

Az KS-sel szövődött ACS betegcsoport mortalitást befolyásoló faktorok közül az életkor, a hipoxiás agykárosodás kialakulása, a jelentősen csökkent LV funkció, vagy az ellátás során szükségessé váló újraélesztés korábban igazolást nyert. A mortalitási mutatók javítása érdekében további prediktorok azonosítása szükséges. A diagnózis minél korábbi felállítása KS esetén is kiemelt jelentőségű, a telemedicina szerepe ennek vonatkozásában egyelőre nem került feltárássra. Továbbá, a vizsgálatok legtöbb esetben nem terjednek ki az infarktusért felelős koszorúér eltérés lokalizációjának, illetve az általuk ellátott LV terület és ehhez tartozó izomtömeg meghatározására, következésképpen ezen paraméterek mortalitást befolyásoló szerepére sem. Minthogy az ACS során a vérellátás szempontjából veszélyeztetett szívizom terület (AAR) nagysága független prediktora az ACS mortalitásának, így feltételezhetően KS esetén is jelentőséggel bír.

1.4. A háromdimenziós képalkotás jelentősége a koronarográfiában

Úgy az ACS, mint a KKSz kivizsgálásának része az invazív koronarográfia. A koszorúerek anatómiai viszonyainak és patológiás elváltozásainak invazív feltárásában a standard kétdimenziós (2D) koronarográfia széles körben elterjedt. Az eredmény pontosításában a háromdimenziós (3D) kvantitatív koronarográfiás leképzés segíthet, mely a koszorúerek anatómiai szerkezete mellett áramlási modellezéshez is adatokat nyújt.

1.5. A koszorúerek fiziológiai vizsgálatai

A koronária hálózaton gyakori konstelláció, hogy több szűkület is ábrázolódik. A koszorúérleziók szerepe a miokardiális iszkémia hátterében a nem-invazív vizsgálati eredmények alapján kérdéses lehet. Az aktuális ajánlások ezért az optimális terápia kiválasztása érdekében hangsúlyozzák a koszorúérleziók koronarográfia során történő anatómiai sajátosságok feltárása mellett az invazív fiziológiai vizsgálatok szükségességét is.

1.5.1. A koszorúérleziók kialakulása és fiziológiai relevanciája

Az ISZB kialakulásához a szívkoszorúerek generalizált ateroszklerotikus folyamata vezet, mely során olyan predilekciós helyeken képződnek plakkok, ahol az áramlás által az érfalra ható csúsztató feszültség (WSS) fokozza az érfal remodellációját. A WSS egy klinikai vizsgálatban (PREDICTION, NCT01316159) a plakk progresszió független prediktorának bizonyult. A progrediáló plakkok okozta szűkületek következtében az ideális lamináris áramlás helyett a vér kaotikus nyomás- és sebességváltozásaival jellemezhető turbulens áramlás alakul ki, mely alacsony és oszcilláló WSS-t eredményez. Az áramlásváltozás következtében jelentkező endotél diszfunkció következményes gyulladós folyamatok útján fokozza az ateroszklerózist.

1.5.2. A koszorúérleziókhöz tartozó balkamrai ellátási terület

A koszorúérleziókhöz rendelhető szívizom ellátási területek nagysága az ISZB kimenetele szempontjából független prognosztikai tényező, így ennek meghatározása fontos információt nyújthat a terápiás döntéshozásban.

1.5.3. Frakcionált áramlási rezerv

A fiziológiai paraméterek között prognosztikai jelentőségű a frakcionált áramlási rezerv (FFR). Az aktuális irányelvek középsúlyos szűkületek esetén a PCI indikációjának felállítását ez alapján javasolják, amennyiben az érhez tartozó ellátási területben az iszkémia nem egyértelműen igazolható non-invazív vizsgálati technikával. Az FFR értéket intrakoronáriásan (ic) adott maximális vazodilatátor hatás mellett határozhatjuk meg. Értékes információt adhat a hiperémia nélküli nyomásgrádiens is.

1.5.4. Koronária áramlási rezerv

A koszorúér léziók súlyosságának megítélésében a koszorúér áramlási rezerv (CFR) is az ISZB mortalitásának független prediktora. Szemben az FFR-rel, mely a vizsgált lézió következtében kialakuló hemodinamikai változásokat fejezi ki epikardiális szinten, a CFR a vizsgált koszorúér teljes ellátási területének áramlási kapacitásáról, így a mikrocirkulációs viszonyokról is információt ad.

1.5.5. Frakcionált áramlási rezerv és koronária áramlási rezerv együttes meghatározása

Az FFR és a CFR merőben más megközelítést használ a koszorúér léziók leírására, így együttes megadásuk javíthatja egy koszorúér lézió pontosabb funkcionális megítélését. A technikai kivitelezhetőség kedvezőbb, amennyiben egy vizsgálat során meghatározott fizikai paraméterekből számítjuk a szükséges indexeket.

Eltérés nélküli erek esetén döntően lamináris áramlás figyelhető meg. A szűkületek kialakulásával együtt azonban egyre nagyobb mértékben jelentkezik az áramlási szeparációt okozó turbulens áramlás. Míg a lamináris volumen áramlással egyenesen arányos az áramlási súrlódásból keletkező nyomásesés, addig az áramlási szeparációt mutató volumenárammal négyzetes arányban keletkezik nyomásesés. Az egy invazív mérési technikával történő funkcionális vizsgálat eredményével szemben elvárható, hogy megfelelő súllyal vegye figyelembe a különböző áramlási módozatokat, valamint a lézió lokális hatásán túl a teljes éren, a mikrovaskulaturával együtt vizsgálja a szűkület jelentőségét.

2. Célkitűzések

A kutatómunka során az ACS miatt kialakult KS-ben szenvedő betegpopuláció mortalitását befolyásoló tényezőket terveztük vizsgálni, köztük a prehospitalis ellátás paramétereit is. Kiemelt cél volt az AAR-nek és a PCI-t követő szívizom perfúzióinak a vizsgálata, valamint a mortalitással való összefüggésük feltárása.

Emellett a koronária eltérések funkcionális jelentőségének megítélése érdekében egy olyan hemodinamikai számítási módszer kidolgozását és validálását tűztük ki célul, amely folyamatos ic. nyomásmérés mellett a koszorúér felvételek 3D rekonstrukciójával lehetőséget nyújt mind az FFR, mind a CFR egyidejű meghatározására. Célunk volt továbbá a turbulens áramlást is kifejező áramlási szeparációs index (FS_i) számításának leírása, valamint az FS_i -nek a prognosztikai jelentőségű FFR-rel és CFR-rel való összefüggésének a feltárása.

3. Betegek és módszerek

3.1. Betegpopuláció

A KS mortalitási prediktorainak elemzésében a 2009. január 1. és 2012. december 31. között klinikánkon ACS miatt kezeltek adatait dolgoztuk fel, amennyiben felvételkor KS jeleit észleltük. Kizártuk a vizsgálatból azokat a betegeket, akiknél felvételkor mechanikus szövődmény állt fent.

A koronária fiziológiai számítási módszer kidolgozásához és validálásához 16 beteg koronarográfiás eredményeit és FFR mérés során kapott nyomásértékeit használtuk, akiknél közepes súlyosságú koszorúér lézió igazolódott egy epikardiális koszorúéren. Kizáró tényező volt a többér betegség, az eredési lézió, a bal közös főtörzs érintettség, a koronarográfia akut indikációja, valamint a korábbi koszorúér áthidaló graft operáció (CABG).

3.2. Telemedicinális úton történt EKG konzultáció

ACS miatt felvett betegek egy részében a prehospitalis ellátás során transztelefonikus EKG segítségével az Országos Mentőszolgálat (OMSZ) regisztrátumot küldött intézetünkbe és konzultációt kezdeményezett. A konzultáció során az EKG értékelés validálása, a beteg terápiájának egyeztetése, valamint a betegút szervezés pontosítása történt.

3.3. Iszkémiás idők

Az ACS betegpopulációban az iszkémiás idő intervallumok közül a típusos mellkasi panasz fellépésétől a kórházi felvételig tartó időt (fájdalom-ajtó idő), valamint az ajtó-ballon időt kalkuláltuk.

3.4. Echokardiográfia

Az ACS betegcsoportban minden betegnél felvételkor echokardiográfias vizsgálatot végeztünk. A vizsgálat során megállapítást nyert, ha kizárási kritériumként megadott, felvételkor észlelt sebészeti ellátási igényű mechanikus szövődmény állt fent. Az adatelemzésben az LV ejekciós frakció (EF) értékét használtuk.

3.5. Koronarográfia, perkután koronária intervenció

Invazív koronarográfiát és szükség esetén PCI-t mindkét betegcsoportban megfelelő indikáció birtokában végeztünk. A felvételeket 15 frame/s sebességgel rögzítettük. Az alkalmazott sztent típusáról a beavatkozást végző orvos döntött.

3.6. Háromdimenziós koszorúér rekonstrukció

A 3D rekonstrukcióhoz két, legalább 25°-ban eltérő projekciójú, 2D angiográfias felvételt használtunk. A vizsgált ereket eredésüktől az érbe helyezett nyomásmérő szenzor szintjéig elemeztük. A koszorúér paraméterek meghatározásánál a 3D eredményeket vettük figyelembe.

3.7. Balkamrai ellátási terület meghatározása

Az ACS betegpopulációban minden egyes koszorúér vonatkozásában meghatároztuk az ellátott LV területet. Kulprit léziók esetén az adott ér ellátási területét AAR-ként rögzítettük. A kalkulációt a Holistic Coronary Care (HCC) program felhasználásával végeztük.

3.8. A balkamra perfúziós vizsgálata

A miokardium perfúziójának változását az ACS betegpopulációban Quantitative Blush Evaluator (QuBE) szoftver használatával végeztük. Mindhárom fő epikardiális koszorúér ellátási területét kirajzolva enként meghatároztuk a perfúziós értéket. Az LV teljes perfúziós értékét a három adat összege határozta meg, súlyozva az ellátott szegmentumok számával (LV QuBE). AAR-re külön kalkuláltunk perfúziós értéket (AAR QuBE), valamint az így mért érték és az AAR szegmentum számainak hányadosával képeztük az egy szegmentumra vonatkoztatott perfúziós mutatót (1 AAR szegmentum QuBE).

3.9. Frakcionált áramlási rezerv

A KKSz betegek esetén koronarográfiát követően FFR vizsgálat történt. A nyugalmi nyomásértékeket ic. nitroglicerín adása után határoztuk meg. Maximális vazodilatációt ic. adenozin adásával érték el.

3.10. Koronária áramlási rezerv

A vizsgálatunkban a CFR számításához 3D koronária rekonstrukcióval meghatározott paramétereket, valamint nyugalomban és maximális vazodilatáció mellett mért ic. nyomásértékeket használtuk (CFR_{p-3D}). Az áramlás meghatározásához a teljes nyomásváltozással (Δp) való összefüggését vettük alapul, miszerint

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

A Δp értékét FFR mérés során kapjuk, az aortás nyomás (P_a) és a szűkülettől disztálisan mért nyomás (P_d) különbségként. 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 3,5mPas-nak vettük. A vizsgált szegmentum hosszát (L) és a vizsgált szegmentum felszínét (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 faktoral pontosítottuk (k_{sep}), mivel az eredeti képlethez képest csak a szűkült szakasz kezdeti és végpontjain kialakult áramlás változásokkal számolunk. A vér denzitását (ρ) 1055 kg/m³-nek vettünk. A szűkület legkisebb felszínét (MLA), valamint a vizsgált szegmentum kiáramlásaként felvett ponton meghatározott keresztmetszeti felszín (A'_d) a 3D koronária rekonstrukció során kaptuk meg.

A nyomás és áramlás összefüggés átalakításával kalkulálható a volumetriás áramlási érték (Q) az alábbiak szerint:

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

3.11. Áramlási szeparációs index

Az FS_i egy dimenzió nélküli paraméter, mely a turbulens véráramlás mértékét fejezi ki. Az értéke független az érátmérőtől, illetve a volumetriás áramlás abszolút értékétől. Az FS_i-t a koszorúér lézióon keresztül kialakuló négyzetes nyomásesésként adhatjuk meg a vizsgált artériában, felhasználva a fentebb leírt paramétereket az alábbi egyenletben:

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

ahol a Q értékét az aktuálisan (Q_{act}) és nyugalmi helyzetben (Q_{rest}) regisztrált adatokkal származtatjuk.

3.12. Statisztikai feldolgozás

A normál eloszlás vizsgálatára az ACS betegcsoportban Kolmogorov-Smirnov tesztet, a KKSz betegcsoportban Shapiro-Wilk tesztet alkalmaztunk. Normál eloszlású, folyamatos változók vizsgálatára Student féle t-tesztet használtunk. Kategorikus változók összehasonlításánál Wilcoxon-Mann-Whitney tesztel dolgoztunk. A kórházi halálozás determinánsainak elemzéséhez egyváltozós logisztikus regressziós analízist végeztünk. 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. Az FS_i szenzitivitásának, specificitásának, pozitív- és negatív prediktív értékének megadása az általános definíció szerinti számítással történt.

Korrelációelemzésre Spearman tesztet használtunk. A KKSz betegcsoportban a sztent beültetésén átesett betegek beavatkozás előtti és utáni eredményeit páros t-próbával vizsgáltuk. Az FS_i predikciós értékének meghatározását hatásfokmérő karakterisztika (ROC) analízissel végeztünk. A szignifikancia határát minden statisztikai tesztnél a p=0,05-nél vontuk meg.

4. Eredmények

4.1. Mortalitást meghatározó tényezők kardiogén sokkban

A vizsgálatban kitűzött beválasztási kritériumoknak összesen 287 beteg felelt meg. A kórházi kezelés átlagos ideje 11,45 nap volt. A vizsgált populációban a kórházi mortalitás 26,83%-nak adódott. A betegek utánkövetését 1 évig végeztük. A teljes populáció egyéves mortalitása 33,45% volt. A betegek 98,26%-a részesült IABP kezelésben, mely átlagos ideje 4,82 napig tartott, az eszköz miatti érszövődmény összesen 5,67%-ban került leírásra.

Betegeinket a kórházi halálozás alapján két csoportra osztottuk, melyek nem különböztek szignifikánsan az életkor, nemi eloszlás, kardiovaszkuláris (CV) rizikóstatusz, illetve CV társbetegségek és korábbi CV események, valamint a sikeres prehospitális újraélesztés vonatkozásában. A kórházi felvétel előtti telemedicinális konzultáció 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, mely a kórházi halálozás csoportban $26,63 \pm 54,93$ óra, míg a túlélők csoportjában $13,16 \pm 25,35$ óra volt (p < 0,0001). Az ajtó-ballon időben nem találtunk szignifikáns eltérést.

A telemedicinális konzultáció szerepének értelmezése érdekében megvizsgáltuk a betegeket az EKG küldés alapján is két csoportra bontva. EKG-val történt konzultáció 116 beteg felvételét előzte meg, 171 beteg esetén nem történt telemedicinális konzultáció, akik adatait kontrollként elemeztük. A fájdalom-ajtó idő a konzultációs csoportban $9,44 \pm 11,21$ órának, a kontroll csoportban szignifikánsan többnek, $23,77 \pm 48,63$ órának adódott ($p < 0,0001$). Külön megvizsgáltuk a konzultáció és a fájdalom-ajtó időintervallum összefüggését a kórházi halálozás csoportban. 21 esetben történt telemedicinális konzultáció, itt a fájdalom-ajtó idő $6,75 \pm 6,77$ óra volt. Azon 56 kórházi halálozási esetben, ahol nem történt telemedicinális konzultáció ez az időintervallum szignifikánsabb hosszabb volt ($34,98 \pm 62,49$ óra; $p = 0,0065$).

A KS az esetek 74,56%-ban STEMI, 25,44%-ban NSTEMI miatt alakult ki. A kórformák megoszlása nem különbözött a kórházi mortalitás alapján képzett két csoportban. Nem különbözött a két csoport a kulprit erek számának és megoszlásának vonatkozásában sem. Nem volt szignifikáns különbség a PCI gyakoriságában sem, mely a kórházi túlélő csoportban 73,81%-ban, a kórházi halálozási csoportban 83,12%-ban történt. Az alkalmazott sztentek száma és típusa sem volt szignifikánsan eltérő.

Mindkét csoportban igen nagy kiterjedésű, de szignifikánsan nem különböző nagyságú AAR-t figyeltünk meg. A felvételnél készült szív UH vizsgálat során mért, az infarktus kiterjedtségét jelző LVEF a túlélő csoportban szignifikánsan magasabb volt ($36,96 \pm 8,67\%$ vs. $30,28 \pm 8,37\%$; $p < 0,0001$).

Mindhárom perfúziós érték a túlélők csoportjában szignifikánsan magasabb volt: az LV QuBE $160,13 \pm 38,70$ vs. $115,50 \pm 33,31$; $p < 0,0001$, az AAR QuBE $90,11 \pm 46,08$ vs. $55,95 \pm 30,16$; $p < 0,0001$, és az 1 AAR szegmentum QuBE $8,89 \pm 3,43$ vs. $4,97 \pm 2,28$; $p < 0,0001$.

A laboreredmények között a minőségi vérképben nem detektáltunk érdemi eltérést. A kreatinin kináz maximális értéke (CK_{max}) a várakozásnak megfelelően szignifikánsan alacsonyabb volt a túlélő csoportban ($2166,47 \pm 2607,36$ 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 ($52,71 \pm 23,39$ vs. $66,25 \pm 22,33$ ml/min; $p < 0,0001$). A KS akut keringés támogató gyógyszeres terápiaiban nem találtunk érdemi különbséget.

Egyváltozós logisztikus regressziós vizsgálat eredménye alapján a hosszabb fájdalom-ajtó idő, a prehospitális újraélesztés, és az emelkedett CK_{max} a mortalitás esélyét szignifikánsan emelték. Ezzel szemben a kórházi mortalitás kialakulását csökkentette a telemedicinális konzultáció, a jobb felvételi LVEF, a felvételkor mért magasabb GFR, valamint a magasabb LV perfúziós mutatók.

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 felvételkor mért magasabb GRF (OD 0,97; CI 0,96-0,99; $p=0,0042$). Emellett a hosszabb fájdalom-ajtó idő (OD 1,010; CI 1,004-1,014; $p=0,0006$), a prehospitálisan 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 a mortalitás független prediktorának.

4.2. Intrakoronáriás fiziológiai paraméterek és összefüggéseik vizsgálata

A kutatásunk második részében 16 beteg összesen 19 koszorúér lézióját vizsgáltuk. A betegek átlagéletkora 59,56 év volt. A társbetegségek között 81,25%-ban magasvérnyomás, 50%-ban cukorbetegség, 12,5%-ban perifériás verőérbetegség szerepelt. A léziókat 57,89%-ban a bal elülső leszálló koszorúéren, 15,79%-ban a bal körbefutó koszorúéren és 26,32%-ban a jobb koszorúéren vizsgáltuk. A léziók átlagos hossza $21,65 \pm 11,69$ mm, az MLA $2,13 \pm 0,99$ mm² volt, a sztenózisok átlagosan $51,32 \pm 11,70\%$ -osak voltak. Három esetben PCI is történt, ahol a sztent implantáció előtt és után is elvégeztük a méréseket.

Meghatároztuk lézióként a nyugalmi és vazodilatáció melletti nyomásértékeket a sztenózistól proximálisan és disztálisan egyaránt, valamint FFR, CFR, és FS_i számítását végeztünk. Az FFR átlagosan $0,79 \pm 0,11$ -nek, a CFR $2,01 \pm 0,61$ -nek adódott, az FS_i pedig $0,040 \pm 0,028$ volt.

A három beteg esetén a sztent implantáció előtt és után mért FFR és FS_i értékek átlagai szignifikánsan különböztek.

Az FS_i nem mutatott szignifikáns korrelációt a CFR-rel ($r=-0,23$, $p=0,34$). Az FS_i és FFR között viszont szignifikáns negatív összefüggést találtunk ($r=-0,66$, $p=0,002$). Sőt, a nyugalomban mérhető nyomáshányadossal és az FFR értékével képzett index még szorosabb összefüggést mutatott az FS_i-vel ($r=0,92$, $p < 0,0001$).

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 egy patológiásan alacsony FFR-t jelez előre, 0,856 görbe alatti területtel, a 95%-os konfidencia tartomány 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, és specificitás 88,89%-nak adódott.

5. Megbeszélés

5.1. Mortalitást meghatározó tényezők prediktív szerepének értékelése kardiogén sokkban

Az ACS gyors ellátásának és ezzel a szövődmények csökkentésének kritikus feltétele a mihamarabbi, EKG-val igazolt diagnózis. Korábbi kutatások STEMI populációban a telemedicina segítségével támogatott prehospitális ellátás kórházi mortalitást csökkentő hatását igazolták. 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 bizonyult a kórházi mortalitás csökkentése szempontjából. Az eredmény háttérében a betegút szervezés optimalizálása, valamint a fogadó intézményben a beteg várható ellátási igényére való felkészülés pozitív hatása valószínű, melyek együtt a teljes iszkémiás időt csökkentik és ezzel az LV perfúzió javulását segítik. A telemedicinális támogatás additív értéke ezen túlmutat, mivel a konzultáció alapján megkezdett optimális prehospitális kezelés pozitív hatása is érvényesül.

Az ACS betegcsoport ellátására vonatkozó irányelvek hangsúlyozzák a PCI minél korábbi elvégzését. ACS-ben az AAR nagysága meghatározó a betegség kimenetele szempontjából, az általunk vizsgált KS betegcsoportban ezt az összefüggést nem sikerült bizonyítani. Valószínűleg az AAR itt mint limitáló tényező értelmezhető. Ugyanakkor, a KS fellépése, ahogy összefügg a nagy kiterjedésű LV perfúzió kiesés mértékével, a KS definitív terápiája segíti a perfúzió javulását. A PCI hatására kialakuló LV perfúziós elemzések szoros összefüggést mutattak a túlélési adatok vonatkozásában. Többváltozós logisztikus regressziós

analízis során az egy érintett LV szegmentumra számított perfúziós érték a mortalitás független prediktorának igazolódott.

5.2. Az intrakoronáriás fiziológiai paraméterek és összefüggéseik jelentősége

Az FFR mérésekből nyert nyomásértékek és a koronarográfiás felvételek 3D rekonstrukciójából származó anatómiai és kalkulált áramlási adatok felhasználásával az ISZB-ben típusos, összetett véráramlási formákat figyelembe véve leírtuk az FS_i -t. A turbulens áramlás WSS-re gyakorolt hatásán keresztül befolyásolja az ateroszklerotikus plakkok progresszióját. A WSS dinamikus változásai az érpályában jelenlévő léziók vulnerabilitását fokozhatják. Az általunk meghatározott index tehát nem csak a lézió funkcionalitásának aktuális meghatározásában lehet informatív, hanem kijelölheti azokat az eltéréseket, melyek potenciálisan ACS-t okozhatnak.

Vizsgálatunkban szignifikáns korrelációt találtunk a prognosztikai szereppel bíró FFR és a kalkulált FS_i között. Ez a megállapítás egyezik azon korábbi megfigyelésekkel, miszerint a maximális hiperémia mellett meghatározott nyomásgrádiens összefügg a patológiás véráramlási szeparációval. Mivel 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. A nyugalmi áramlási értékek számításunkba történő beemelésével, az FS_i potenciálisan jobb prognosztikai marker a hiperémiás áramlással kalkulált FFR-hez képest a léziók progressziója, és ezzel a CV végpontesemények előrejelzése szempontjából.

6. Összefoglalás

Az ISZB akut kórformái közül a KS halálózása 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 halálózással, hanem az infarktusos terület egységeire kalkulált perfúziós érték független prediktora az ACS miatt kialakult KS populáció mortalitásának.

A kutatómunka másik célkitűzése a 3D koszorúér rekonstrukció és FFR vizsgálat során nyert anatómiai- és nyomásparaméterek 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 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 koszorúérléziók funkcionális szerepének megítélésében, valamint a léziók progressziójának előrejelzésében is.

Vizsgálatainkban az alábbi új megállapításokat tettük: 1. A KS-sel szövődött ACS prehospitális 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 AAR 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.

7. Köszönetnyilvánítás

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

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 és közleményeim megírásában.

8. 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., Kőszegi, 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., Kőszegi, Z.: The Holistic Coronary Physiology Display: calculation of the Flow Separation Index in Vessel-Specific Individual Flow Range during Fractional Flow Reserve Measurement Using 3D Coronary Reconstruction. *J Clin Med*. 10 (9), 1-14, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10091910>
IF: 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., Kőszegi, Z.: Hyperemic contrast velocity assessment improves accuracy of the image-based fractional flow reserve calculation. *Cardiol. J*. 28 (1), 163-165, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5603/CJ.a2020.0144>
IF: 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 infarktuszban 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.

