

Doktori (PhD) értekezés tézisei

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

Dr. Tar Balázs

Témavezető: Dr. Kőszegi Zsolt PhD



**DEBRECENI EGYETEM
Laki Kálmán Doktori Iskola**

Debrecen, 2022

**A FRAKCIONÁLIS ÁRAMLÁSI TARTALÉK (FFR) KÉPALAPÚ SZÁMÍTÁSA A
HÁROMDIMENZIÓS KORONÁRIA-ANGIOGRÁFIA REKONSTRUKCIÓ
ADATAINAK ÉS A FOLYADÉKÁRAMLÁSI EGYENLETEK
FELHASZNÁLÁSÁVAL**

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

Írta: Dr. Tar Balázs okleveles orvosdoktor

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

Témavezető: Dr. Kőszegi Zsolt PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Soltész Pál, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Édes István, az MTA doktora
Dr. Ruzsa Zoltán, PhD

A doktori szigorlat időpontja (online formában): 2022.04.29. 09:00

Az értekezés bírálói:

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

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Soltész Pál, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Édes István, az MTA doktora
Dr. Piróth Zsolt, PhD
Dr. Ruzsa Zoltán, PhD
Dr. Kerekes György, PhD

Az értekezés védésének időpontja (online formában):2022.04.29.10.30.

A nyilvánosságot online módon biztosítjuk. Amennyiben a vitán részt kíván venni, azt a tarbalazsdr@gmail.com e-mail címen jelezze a vitát megelőző nap 12:00-ig. A határidő lejártát követően technikai okok miatt már nincs lehetőség a védéshez kapcsolódni.

1. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS

1.1. A kardiovaszkuláris megbetegedések jelentősége

Az elmúlt évtizedekben az egészségügyi ellátórendszerek az egész világon jelentős erőfeszítéseket tettek a vezető halálokként számontartott szív- és érrendszeri betegségek megelőzésére, pontosabb diagnosztikájára, hatékonyabb kezelésére és az általuk okozott halálozás, valamint az elvesztett életévek csökkentésére. Bár Magyarország az Európai Unió átlagához képest jelentősen elmarad a fenti mutatók tekintetében, hazánkban is kedvező tendencia volt észlelhető az elmúlt időszakban. Akut miokardiális infarktus esetén a primer perkután intervenciót lehetővé tevő szívkatéteres laboratóriumok és az invazív kardiológusok számának emelkedése, az újabb generációs gyógyszerbevonatú sztentek megjelenése, az egyre eredményesebb intenzív terápia, a rövid és hosszú távú szövődmények hatékonyabb megelőzését, kezelését lehetővé újabb módszerek: extrakorporális keringéstámogató eszközök, primer és szekunder preventív indikációval beültetett ritmusszabályozó készülékek, a hatékonyabb trombocita aggregáció-gátlást eredményező készítmények alkalmazása, a szívelégtelenség kezelésére bevezetett újabb gyógyszerek (aldoszteron-antagonisták, sacubitril-valsartan, SGLT-2-receptor-gátlók) valamint a korszerű rehabilitációs szemlélet eredményezte a kedvező mortalitási adatokat. Míg az akut koronária szindrómák jelentős részében a szívizom-iszkémia jelenléte, annak hátterében álló koronária-betegség meglétének, lokalizációjának igazolása egyértelmű, a krónikus koronária szindróma különböző betegképeinek identifikálása, az életminőséget rontó, mellkasi fájdalmakat okozó, valamint a kedvezőtlen prognózisért felelőssé tehető szöveti oxigénhiány igazolása és a kezelés optimális stratégiájának kiválasztása, még napjainkban is jelentős kihívás elé állítja a kardiológus társadalmat.

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

1.2.1. A koronária-keringés fiziológiájának rövid áttekintése

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

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

A rezisztenciát meghatározó főbb szabályozási szintek az alábbiak szerint foglalhatóak össze:

- miogén kontroll
- metabolikus befolyás (lokális szabályozás: adenzin, pO_2 , pCO_2 , H^+ , K^+)
- endoteliális szabályozás (részben a nyírófeszültség által is befolyásolt vazodilatátor, illetve vazokonstriktor molekulák: endotelin, nitrogén-monoxid, prosztaciklin, endotel eredetű hiperpolarizáló faktor)
- neurális hatás (szimpatikus-paraszimpatikus rostok által közvetített: adrenalin, noradrenalin, acetilkolin, P-anyag)
- hormonális vezérlés (angiotenzin-II, vazopresszin, hisztamin, bradikinin, tromboxán A₂, szerotonin)
- extravaszkuláris kompresszió.

Az oxigénigény növekedésével a fenti szabályozó mechanizmusok révén emelkedik a koszorúerekben áramló vér mennyisége. Ha az emelkedés mértéke nem elegendő és a kínálat már nem tudja kielégíteni a megnövekedett oxigénigényt, iszkémia lép fel. A betegség felismerése és optimális kezelése szempontjából tehát kulcsfontosságú kérdés a szívizomban kialakuló iszkémia igazolása.

1.2.2. A szívizom-iszkémia nem invazív vizsgálatokkal történő bizonyítása

A különböző diagnosztikus módszerek az iszkémia okozta:

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

Emellett leképezhetjük a koszorúerek szűkületeit, melyek az iszkémiát okozhatják (CTA, MRA).

1.2.3. A szívizom-izkémia invazív vizsgálatokkal történő bizonyítása

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

Már a koronária-angiográfia végzésének kezdeti időszakában is nyilvánvaló volt a vizsgálok számára, hogy a koszorúér-szűkületek valódi jelentőségére, hemodinamikai szignifikanciájára vonatkozóan pusztán a szűkületek vizuálisan becsült százalékos nagyságából nem lehet pontos következtetést levonni. A vazodilatáció hatására létrejövő maximális áramlás, és a nyugalmi áramlás hányadosaként meghatározott Coronary Flow Reserve (CFR) koncepció bevezetésétől remélték, hogy ezzel a koszorúér-szűkületek morfológia jellemzőin túlmutató paraméterrel jobban jellemezhető lesz a sztenózisok hemodinamikai hatása. A CFR kóros értékének (<2) megállapítása után úgy tűnt, hogy ezen funkcionális paraméterrel kiegészítve az angiográfias adatokat, még pontosabban karakterizálhatóak lesznek a koronária léziók.

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

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

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

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

1.2.3.2. Az epikardiális erekben mérhető nyomásváltozások vizsgálata

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

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

Az áramlás Ohm törvénye alapján az azt fenntartó nyomáskülönbség (az artériás és vénás rendszer különbsége: $P_a - P_v$) és az áramlást akadályozó ellenállás (R) hányadosaként írható le.

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

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

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

A klinikai vizsgálatok során nyert adatok birtokában jelenleg az $FFR \leq 0.8$ a hemodinamikailag szignifikáns szűkültre jellemző vágóérték. A DEFER, a FAME I és II vizsgálatokból egyértelműen kiderült, hogy:

- a nem szignifikáns szűkületek revaszkularizációja nem jár előnnyel;
- többér-betegség esetén az FFR vezérelte intervenció előnyösebb az angiográfiás értékelésen alapuló döntéshozatalnál;
- az FFR-alapú revaszkularizáció a csak gyógyszeres kezeléshez képest szignifikánsan kevesebb nagy kardiovaszkuláris eseményt (MACE) eredményez.

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

Az FFR meghatározása során alkalmazott vazodilatátorok enyhe kellemetlenséggel járhatnak a vizsgált betegek kis részében. Az értágulat kiváltása és a hatás elmúlása néhány perccel megnöveli a vizsgálati időt, valamint a gyógyszerek alkalmazása többletköltséggel is jár. Ezek a tények nyitottak teret a nem hiperémiás nyomásparáméterek klinikai alkalmazhatóságának tanulmányozásra. A nyugalmi nyomásmérések részletes vizsgálata során megfigyelték, hogy a diasztole egy részében a miokardiális rezisztencia minimális. Ebben a “wave-free” periódusban mért disztális átlagnyomás és az aorta átlagnyomásának hányadosát iFR-nek (instantaneous wave-free ratio) nevezték el, s intenzív vizsgálatok indultak ezen paraméter és a vele egyidőben mért FFR közötti korreláció erősségének, diagnosztikus pontosságának megítélésére. Két nagy tanulmány eredményi alapján IA-erősségű ajánlás javasolja az iFR mérést a határérték szűkületek hemodinamikai jelentőségének megítélésére.

Az iFR mellett a klasszikus nyugalmi disztális és aortanyomás hányados (Pd/Pa), valamint számos egyéb nem hiperémiás paraméter került leírásra.

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

1.2.4. Az FFR mérés kiváltására tett korábbi kísérletek

1.2.4.1. A mérhető invazív hemodinamikai paraméterek számítására tett korábbi kísérletek

A koszorúér-szűkületeken kialakuló nyomásesés kísérletes körülmények között validált általános képletének továbbfejlesztését, az abban szereplő állandók pontosított leírását követően az első számított paraméter a szűkület jellemzésére a szűkület áramlási tartalék (stenosis/stenotic flow reserve) volt. A módszer általános használata nem terjedt el a mindennapi klinikai gyakorlatban. Ahogyan a CFR-rel történő szűkületspecifikációt a számos klinikai vizsgálat alapján született evidencia után felváltotta az FFR-alapú döntéshozatal, úgy fordult a kutatások iránya is az FFR modellezése felé.

1.2.4.2. Az FFR-modellezés módszertana

Annak ellenére, hogy az FFR mérés szükségességét erős evidenciákon nyugvó ajánlás javasolja, annak alkalmazása tág határok között változik és nagyon alacsony (10-20%) gyakoriságú. A fentiekre tekintettel hosszú évek óta intenzív kutatás tárgyát képezi olyan módszerek kidolgozása, melyek révén az FFR mérés teljesen vagy bizonyos esetekben kiváltható. Az eljárásokat összefoglaló néven képalapú (image-based) FFR meghatározásnak nevezzük.

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

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

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

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

- a Young és munkatársai által leírt, Gould további vizsgálataival kiegészített egyenlet,
- numerikus áramlási modellek (Computational Fluid Dynamics-CFD), melyek rendkívül bonyolult és időigényes módon igyekeznek megoldani az áramlásokkal kapcsolatos számításokat.

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

A nyomásgrádiens számítása során alkalmazott vazodilatáció:

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

Véleményünk szerint az FFR mérése során feltételül indokolt a vaszkuláris rezisztencia minimalizálása, mert csak ebben az esetben, valamint a vénás nyomás elhanyagolásával lehet az eredeti definícióban lévő áramlás hányadost nyomáshányadossá konvertálni.

2. CÉLKITŰZÉSEK

1. Egy egyszerű, így széles körben is alkalmazható modell kidolgozása és a klinikai döntéshozatalba történő beépítése, melynek révén a vizsgált koszorúér-szűkületen maximális vazodilatáció alatt kialakuló nyomásesés és nyomáshányados (**FFR calculated by a simple method: FFR_{sim}**) kiszámítható.
2. A módszer validálása FFR-mérésekkel.
3. A fenti modell alkalmazásával kalkulált FFR_{sim} diagnosztikus pontosságának összehasonlítása a vazodilatáció alkalmazása nélkül számított, úgynevezett nem hiperémiás FFR-értékekkel.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Az FFRsim számítása

3.1.1. A vizsgált betegpopuláció

64 határérték-súlyosságú koszorúér-szűkülettel rendelkező beteg adatait elemeztük retrospektív módon az általunk korábban 4 magyarországi centrummal együttműködésben elindított FRAO-vizsgálat adatbázisának felhasználásával.

A bevont betegek szívkatéteres vizsgálatának javallata stabil angina pectoris volt, s az elvégzett koronarográfia során határérték-mértékű (40-70%) szűkületet igazoltak egy, vagy több 2 mm-nél nagyobb átmérőjű epikardiális koszorúéren. Bypass graftok, krónikus teljes elzáródások (CTO), bifurkációs léziók, eredési szájadékokat érintő szűkületek, valamint főtörzsbetegség esetén a betegeket kizártuk az elemzésből. A páciensek átlagéletkora 62 év volt, a férfiak aránya 65,6%, a hipertónia, cukorbetegség, hyperlipidémia gyakorisága 79,7%, 26,6% és 89,1%-nak adódott.

3.1.2. Koronária-angiográfia és az FFR-mérés

A diagnosztikus koronária angiográfias képek standard fluoroszkópos nézetek segítségével kerültek rögzítésre. Ha a szívkoszorúér-szűkületet a vizuális értékelés során határérték mértékűnek ítéltük (40-70% diaméter sztenózis), akkor FFR-mérést végeztünk. 150-200 µg adenzint adtunk intrakoronáriásan, majd a nyomásmérő szenzor maximális hiperémia idején elfoglalt optimális pozíciójának igazolására - még a maximális vazodilatáció idején - angiográfiát végeztünk. Ezeket a képkockákat használtuk fel a későbbiekben a koszorúérben történő véráramlás sebességének kiszámításához. Ha az FFR-érték $\leq 0,80$ -nak adódott, a koszorúér-szűkületet hemodinamikailag szignifikánsnak tekintettük és a szakmai irányelveknek megfelelően perkután koronária-intervenciót (PCI) hajtottunk végre.

3.1.3. 3-Dimenziós (QCA) rekonstrukció

Modellünknek a nagyon pontos anatómiai adatok igénye miatt van szüksége 3-dimenziós (3D) képi feldolgozásra, melyet az invazív méréseket követően egy dedikált szoftver (QAngio XA Research Edition 1.0, Medis Specials bv, Leiden) alkalmazásával végeztük el. A vizsgált érszakaszt az adott koszorúér eredésétől kezdve a nyomásmérő szenzor szintjéig rekonstruáltuk 3D-ben. Az FFRsim-értékek számításához az így kapott igen pontos adatokat használtuk.

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

3.1.4.1. Az alkalmazott folyadékáramlási egyenletek

Az FFR kiszámítható a szűkületen kialakuló nyomásesés meghatározását követően az artériás nyomás ismeretében.

Az általunk kifejlesztett modellben az áramlási egyenleteket a következő módon használtuk.

- $\Delta p = f \cdot Q + s \cdot Q^2$
- $\Delta p_{lamináris} = [(8 \cdot \pi \cdot \eta \cdot L) / A^4] \cdot Q$
- $\Delta p_{turbulens} = k \cdot \rho / 0,266 \cdot (1/MLA - 1/A_{disztális})^2 \cdot Q^2$

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

ρ – a vér sűrűsége (1055 g/l)

η – a vér viszkozitása (3,5 cPoise)

L – a lézió hossza (mm)

3.1.4.2. Az anatómiai modell

Számításaink során a 3D-rekonstrukció segítségével megalkotott anatómiai modellből származó, a fenti egyenletek által igényelt adatokat használtuk az áramlási egyenletek megoldásához.

3.1.4.3. A volumetrikus áramlás meghatározása

Az áramlás (Q) kiszámításához az átlagos áramlási sebességet vettük alapul. A sebesség pontos számításához szükséges „út” ($S_{kontraszt}$) definiálásához a nyomá szenzor helyzetét használtuk disztális referencia végpontként, míg a proximális referencia pont az ér eredési szintje volt. Az érszakasz pontos hosszát 3D-rekonstrukció segítségével határoztuk meg. Az adott út megtételéhez szükséges időt ($t_{kontraszt}$) a képfelvételi sebesség (15 vagy 30 képkocka/sec) és a képkockák száma ($TIMI_{frameszám}$) alapján számítottuk ki.

$$t_{kontraszt} = TIMI_{frameszám} \cdot 1/15 \text{ (sec)}$$

vagy

$$t_{kontraszt} = TIMI_{frameszám} \cdot 1/30 \text{ (sec)}$$

(a képfelvételi sebességtől függően)

A kontrasztanyaggal kevert vér, azaz a vizsgált koszorúér-szakaszban a véráramlás átlagos sebességét a következőképpen határoztuk meg:

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

A térfogatáramok kiszámítását az alábbi egyenletek felhasználásával hajtottuk végre:

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

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

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

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

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

$$p_d = p_a - \Delta p_{\text{összes}}$$

$$\Delta p_{\text{összes}} = \Delta p_{\text{prox.lamináris}} + (\Delta p_{\text{léziólamináris}} + \Delta p_{\text{flow-szeparáció}}) + \Delta p_{\text{dist.lamináris}}$$

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

3.1.6. Statisztikai módszerek

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

3.2. Az FFR_{sim} diagnosztikus pontosságának összevetése a vazodilatáció alkalmazása nélküli kalkulációkkal

3.2.1. Betegpopuláció

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

3.2.2. Koronária-angiográfia és az FFR mérése

A koronarográfia és az FFR-mérés módszertana megegyezik az 3.1.2. fejezetben leírtakkal.

3.2.3. 3-Dimenziós (QCA) rekonstrukció

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

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

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

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

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

$$\mathbf{CFV} = \mathbf{v}_{\text{kontraszt nyugalmi}} = \mathbf{S}_{\text{kontraszt}} / \mathbf{t}_{\text{kontraszt}}$$

(az 3.1.4.3. fejezetben leírtak szerint)

$$\mathbf{HFV} = \mathbf{0,1+1,55*CFV+0,93*CFV^2}$$

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

3.2.5. Statisztikai módszerek

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

4. EREDMÉNYEK

4.1. Az FFR_{sim} számítása és validálása

4.1.1. A vizsgált szűkületek jellemzői

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

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

A normalitás vizsgálatot követően Sperman-féle rankkorreláció analízist végeztünk. Szoros korrelációt találtunk az FFR_{sim} és az FFR_{meas} között: $r(\rho)=0,86$ ($p<0.0001$).

A Bland-Altman-elemzés is jó egyezést mutatott a számított és a mért értékek tekintetében: átlagos különbség: $-0,01\pm 0,08$ ($p=0,579$).

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

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

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

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

Korábbi vizsgálati adatok többször is megerősítették a 3D-QCA rekonstrukciójából nyert morfológiai mérések nagyobb pontosságát a 2D QCA-számításokhoz viszonyítva. További vizsgálatokban számos szerző talált nagyobb diagnosztikus pontosságot az FFR-számítás során, ha a módszer CFD-modellből

származó áramlási adatokat is tartalmazott a pusztán 3D morfológia adatok prognosztikai erejével összehasonlítva. Vizsgálatunkban is szorosabb összefüggést mutatott az FFR_{sim} a mért FFR-értékekkel, mint a 3D-MLA és a 3D AS% adatok (AUC FFR_{sim} vs. MLA: 0,96 vs. 0,8 ($p = 0,0065$); AUC FFR_{sim} és AS%: 0,96 vs. 0,76 ($p = 0,0005$)).

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

4.2.1.

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

4.2.2.

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

Vizsgálatunkban a három számított FFR_{sim} -érték közül a hiperémiás sebesség adatokat használó $hypFFR_{sim}$ mutatta a legszorosabb összefüggést a mért FFR-értékekkel.

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

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

Az AUC-k közötti statisztikailag is szignifikánsnak mutatkozó különbség mellett mind a korrelációt tekintve, mind a Bland-Altman-analízis esetén a legjobb egyezést az FFR_{sim} mutatta a mért FFR-értékekkel:

| | |
|------------------|---|
| $fixedFFR_{sim}$ | r (rho)= 0.60, $p < 0,0001$, 95% (0.39-0.76), |
| $restFFR_{sim}$ | r (rho)= 0.76, $p < 0,0001$, 95% (0.61 to 0.86), |
| $hypFFR_{sim}$ | r (rho)= 0.83, $p < 0,0001$, 95% (0.72 to 0.90). |

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Történeti áttekintés

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

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

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

Az intrakoronáriás sebesség és áramlás mérésének széleskörű elterjedése megrekedt és hosszú éveken keresztül szinte kizárólag a tudományos vizsgálatokra korlátozódott annak ellenére, hogy már a korai tanulmányok során is világossá vált: az áramlás és nyomás egyidejű mérése szükséges a szűkületek hatásának pontos leírására.

Ahhoz, hogy a vizsgált koszorúér szűkületre jellemző és annak hemodinamikai következményét mutató és jelenleg IA-szintű indikációval javasolt FFR mérése helyett azt számítani tudjuk, az aortanyomás ismerete mellett tudnunk kell a szűkületen kialakuló nyomásesés nagyságát:

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

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

5.2. Az invazív és a nem invazív képalkotó módszerek fejlődése

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

5.2.2. A következő fejlődési lépcső a 3D-QCA megjelenése volt, melynek köszönhetően még pontosabban lehetett leírni a sztenózisok főbb morfológiai jellemzőit, úgymint: a szűkület előtti érszakasz átmérőjét, területét, a szűkület hosszát, átlagos átmérőjét, a minimális lumen átmérőt és areát, valamint a szűkület utáni átmérőváltozásokat és átmetszeti területeket.

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

5.2.4. Az invazív képalkotó módszerek evolúciója mellett a koronária-CTA fejlődése lehetőséget teremtett a koszorúerek morfológiájának, majd az észlelt szűkületek hemodinamikai hatásának jellemzésére invazív kivizsgálás nélkül.

5.2.5. A modellünk morfológiai adatforrásának kiválasztása:

A kutatásunk megtervezésekor a rendelkezésre álló lehetőségek közül a számunkra elérhető, és a megfelelően pontos eredmények szolgáltatására alkalmas 3D-angiográfias rekonstrukciós módszert választottuk az anatómia paraméterek meghatározásához. Előbb a szívkatéteres laboratóriumban használt Siemens Axiom Artis röntgen készülékbe integrált 3D szoftvert használtuk, majd ahogy ez a képalkotó technológia is fejlődött, egy jobb és pontosabb rekonstrukciós lehetőséget nyújtó speciális programra (QAngio XA Research Edition 1.0, Medis Specials bv, Leiden) váltottunk.

5.3. Az FFR számításához alkalmazott matematikai módszerek áttekintése

Alapvetően két fő módszer fejlődött egymás mellett:

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

5.3.2. A másik módszertan a műszaki tudományok területéről az orvostudományban is egyre nagyobb teret hódító CFD-modell, mellyel nagyon pontosan, de nagyon időigényesen lehetett az áramlási viszonyokat modellezve a nyomásváltozásokat szimulálni az emberi érrendszer bármelyik vizsgálni kívánt területén, így a koszorúerekben is.

5.3.3. *A modellünkhöz használt számítási módszer kiválasztása:*

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

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

A vizsgálatunk során újszerű volt tehát az az elképzelés, hogy a klasszikus egyenlet továbbfejlesztett változatát és a 3D-QCA rekonstrukció kombinációját alkalmazva kívántuk kiszámítani a vizsgált szűkületeken kialakuló nyomáscsökkenést és ennek révén az aorta nyomásának ismeretében a lézióra jellemző FFR értéket.

A CFD-modell alkalmazásával végzett vizsgálatok kapcsán egyértelmű volt, hogy a módszer speciális és nagy teljesítményű számítógépes háttérrel igényel, s a számítások elvégzéséhez kezdetben 24 óránál is több idő volt szükséges, így a szívkatéteres laborban azonnal nem tud az intervenciós kardiológus segítségére lenni a klinikai döntéshozatalban. A CFD-módszer további alkalmazásának tehát szükségesszerű feltétele lett a vizsgálati idő csökkentése. Arra utaló vizsgálati adatok is napvilágot láttak, hogy a CFD egyszerűsítése nagyobb hibalehetőséget rejt magában, s a mért FFR-értékektől való eltérés épp a súlyos szűkületek esetén kifejezettebb. A mi elképzelésünk a kezdeti kedvező eredmények alapján továbbra is az volt, hogy egy elég pontos, de még egyszerűen, gyorsan és költséghatékonyan működő modellt kell megalkotnunk. Konceptiónkat tovább erősítette, hogy volt olyan munkacsoport mely a korábbi CFD-alapú megközelítés helyett, a későbbi vizsgálatában már a klasszikus folyadék áramlási egyenleten alapuló számítási módszert használt az FFR becslésére, s ez a modell lett a ma már széles körben alkalmazott QFR alapja is.

5.4. Modellünk kulcslépései és az esetleges hibaforrások

5.4.1. A 3D (QCA) rekonstrukció elvégzése

Jó minőségű angiográfias felvételek szükségesek az optimális 3D-rekonstrukcióhoz. A vizsgált sztenózist tartalmazó érszakaszt jól megjelenítő, átfedésektől mentes, változatlan izocenterrel készült két, egymástól legalább 25° különbséggel rögzített képkockát választunk ki. Az így kijelölt két képkockát importáljuk a 3D-rekonstrukciós programba. Amennyiben a szűkületben a gépi algoritmus által megjavasolt kontúrokkal nem vagyunk elégedettek, azok módosításra is van lehetőség. Igyekeztünk minél kevesebb alkalommal végezni manuális korrekciót, ezáltal is a lehető legobjektívebb rekonstrukciós eredményre törekedtünk. Megadjuk a vizsgált érszakasz hosszát az ér eredésétől a nyomásmérő szenorig terjedően annak rövidülésmentes rekonstrukciójához, valamint a szűkület részletes morfológiai vizsgálatához. A rekonstruált érszakasz teljes hosszát a véráramlás sebességének kiszámításához használjuk, míg a szűkület, valamint a szűkület előtti és utáni szakaszok anatómiai paramétereit a nyomásesést leíró egyenlet megfelelő részeibe helyettesítjük be.

5.4.2. Az áramlási adatok meghatározása

A nyomásváltozás nagyságát leíró egyenlet megoldásához szükséges áramlási adatok számítása során egy új, korábban az irodalomban nem alkalmazott módszertant vezettünk be. Az, hogy a koszorúerekben lévő véráramlást az angiográfia során észlelt kontrasztanyag-áramlási frontok dedikált anatómiai célpontok eléréséhez szükséges képkockák számolásával jellemzik, a TIMI frame count (TFC) bevezetése óta általánosan használt volt. Arra, tudomásunk szerint mi tettünk először javaslatot, hogy tetszőlegesen kiválasztott elhelyezkedésű és hosszú koszorúérszakasz 3D (QCA)-vel történő rekonstrukciójából származó távolságadat és a TFC számolásával kapott idő hányadosaként számoljuk ki a koszorúér váramlás sebességét és az áramlás nagyságát akár nyugalmi körülmények között, akár maximális vazodilatáció alatt.

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

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

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

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

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

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

Bármennyire is tudjuk pontosan a nyugalmi áramlás mértékét, arra vonatkozó információnk nincs, hogy ezt az áramlást milyen mértékű vazodilatációs kompenzációs folyamatokkal tartja fenn az adott beteg. Így azt sem tudjuk megbecsülni, hogy mennyi lehetőség van még a további kompenzációra, azaz mennyivel tud még emelkedni az áramlás mértéke, ha a szívizom megnövekedett oxigénszükséglete ezt igényli.

A mikrovaszkulátúra állapotát és reaktivitását nagyon sok tényező befolyásolja:

- rizikófaktorok (nem, életkor, obezitás, hiperlipidémia, dohányzás, korai menopauza, inzulin rezisztencia)
- nagy kardiovaszkuláris kockázatot okozó társbetegségek (hipertónia, diabétesz mellitus, krónikus vesebetegség)
- krónikus autoimmun és reumatikus megbetegedések
- koronária ateroszklerózis (korábbi szívizominfarktus megléte, annak kiterjedtsége, az esetleges kollaterális hálózat mértéke)

- nem ateroszklerotikus szívbetegségek (aorta sztenózis, hipertrófiás kardiomiopátia, miokarditisz, poszt-COVID 19 állapot, dilatatív kardiomiopátia)
- a fenti rizikófaktorok, illetve betegségek kezelésre használt gyógyszerek dózisa a szedés pontossága a vérnyomás-, vérsír-, vércukor -célértékek elérése.

Mindezek alapján teljesen érthető, hogy ilyen sok faktor bizonytalan összehatása nagyon nehezíti a mikrovaszkuláris reakció becslését.

A jelenleg legintenzívebben tanulmányozott, vazodilatációt nem igénylő QFR-meghatározás és a mikrovaszkuláris közöti kapcsolatra, a mikrovaszkuláris diszfunkciónak a QFR diagnosztikus pontosságára való hatását vizsgáló klinikai tanulmány kapcsán igen figyelemre méltó adatok láttak napvilágot. Ebben a multicentrikus vizsgálatban a magas IMR-rel rendelkező betegeknél a diagnosztikus pontosság jelentősen romlott: a betegek 46%-ban rossz döntést hoztak volna, ha a QFR alapján végezték volna el a revaszkularizációt (PPV:67), vagy javasoltak volna kizárólag gyógyszeres terápiát (NPV: 87).

A mikrovaszkuláris károsodásban szenvedő betegek ráadásul a teljes vizsgálati populáció 28%-t tették ki. A QFR -ral történő klinikai vizsgálatok metaanalízise során a QFR diagnosztikus pontosságát jellemző adatok a következők voltak: (819 beteg, 969 vizsgált ér) szenzitivitás 84% (95% CI: 77–90, $I^2 = 70.1$), specificitás 88% (95%CI: 84–91, $I^2 = 60.1$); pozitív prediktív érték 80% (95% CI: 76–85, $I^2 = 33.4$), negatív prediktív érték 95% (95%CI: 93–96, $I^2 = 75.9$). A fentiek alapján az átlagpopulációban végzett QFR-mérés alapján vezérelt intervenció 25%-ban eredményez inadekvát döntést!

Az FFR-mérések teljes kiváltása nagy valószínűséggel később sem lesz lehetséges. A számítását célzó módszerek úgy illeszkedhetnek be a kivizsgálás menetébe, hogy az adott módszerre jellemző nagy biztonsággal negatív, illetve pozitív eredményeket jelző vágóértékek alatt és felett (például az FFR_{sim} esetében ezek a ≤ 0.8 és 0.88 feletti értékek) nem szükséges a mérés, a kettő közé eső szürke zónában pedig mindenképp elvégzendő. Így a jelenlegihez képest arányaiban kevesebb invazív nyomásmérésre lenne ténylegesen szükség, azok pedig ebben az esetben talán valóban elvégzésre is kerülnének.

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

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

6. ÖSSZEFOGLALÁS

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

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

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

7. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

Kutatásaink során kapott eredmények alapján az alábbi új megállapítások tehetők:

1. A 3D (QCA) rekonstrukcióból és a TIMI frame count adatokból az általunk kidolgozott modell alapján a koszorúér szűkületeken kialakuló nyomásesések a klinikai gyakorlat szempontjából elfogadható pontossággal kiszámíthatóak.
2. A modell alapján kalkulált FFR_{sim} igen szoros korrelációt mutat a pressure wire-rel mért FFR-értékekkel.
3. A módszer alkalmazható a határérték-súlyosságú koszorúér-szűkületek hemodinamikai jellemzésére, az invazív FFR-mérések számának csökkentésére.
4. A képalapú FFR-meghatározás során a vazodilatáció alkalmazásával a diagnosztikus pontosság javítható.

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

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

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

Hálával tartozom minden munkatársamnak az alkotó tevékenység során nyújtott segítségért.

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



Nyilvántartási szám: DEENK/486/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Tar Balázs
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Tar, B., Jenei, C., Üveges, Á., Szabó, G. T., Ágoston, A., Dézsi, C. A., Komócsi, A., Czuriga, D., Juhász, A., Kőszegi, Z.: Hyperemic contrast velocity assessment improves accuracy of the image-based fractional flow reserve calculation.
Cardiol. J. 28 (1), 163-165, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5603/CJ.a2020.0144>
IF: 2.737 (2020)
2. Tar, B., Jenei, C., Dézsi, C. A., Bakk, S., Béres, Z., Sánta, J., Sváb, M., Szentés, V., Polgár, P., Bujáky, C., Czuriga, D., Kőszegi, Z.: Less invasive fractional flow reserve measurement from 3-dimensional quantitative coronary angiography and classic fluid dynamic equations.
EuroIntervention. 14 (8), 942-950, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00859>
IF: 4.018

További közlemények

3. Tu, S., Barbato, E., Kőszegi, Z., Yang, J., Sun, Z., Holm, N. R., Tar, B., Li, Y., Rusinaru, D., Wijns, W., Reiber, J. H. C.: Fractional flow reserve calculation from 3-dimensional quantitative coronary angiography and TIMI frame count: a fast computer model to quantify the functional significance of moderately obstructed coronary arteries.
JACC-Cardiovasc. Interv. 7 (7), 768-777, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2014.03.004>
IF: 11.195 (2020)
4. Csippa, B., Üveges, Á., Gyürki, D., Jenei, C., Tar, B., Bugarin-Horváth, B., Szabó, G. T., Komócsi, A., Paál, G., Kőszegi, Z.: Simplified coronary flow reserve calculations based on three-dimensional coronary reconstruction and intracoronary pressure data.
Cardiol. J. [Epub ahead of print], 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5603/CJ.a2021.0117>
IF: 2.737 (2020)





5. Szabó, G. T., Üveges, Á., Tar, B., Ágoston, A., Dorj, A., Jenei, C., Kolozsvári, R., Csippa, B., Czuriga, D., Kőszegi, Z.: The Holistic Coronary Physiology Display: calculation of the Flow Separation Index in Vessel-Specific Individual Flow Range during Fractional Flow Reserve Measurement Using 3D Coronary Reconstruction.
J Clin Med. 10 (9), 1-14, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10091910>
IF: 4.241 (2020)
6. Üveges, Á., Tar, B., Jenei, C., Czuriga, D., Papp, Z., Csanádi, Z., Kőszegi, Z.: The impact of hydrostatic pressure on the result of physiological measurements in various coronary segments.
Int. J. Cardiovasc. Imaging. 37, 5-14, 2021.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01971-w>
IF: 2.357 (2020)
7. Üveges, Á., Tar, B., Jenei, C., Szabó, G. T., Kőszegi, Z.: A hyperaemiás és a nonhyperaemiás intrakoronáriás nyomásarányok együttes értékelésének diagnosztikus jelentősége.
Cardiol. Hung. 49 (6), 418-423, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2019.49.6.418>
8. Üveges, Á., Jenei, C., Kiss, T., Szegedi, Z., Tar, B., Szabó, G. T., Czuriga, D., Kőszegi, Z.: Three-dimensional evaluation of the spatial morphology of stented coronary artery segments in relation to restenosis.
Int. J. Cardiovasc. Imaging. 35 (10), 1755-1763, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10554-019-01628-3>
IF: 1.969
9. Kracsó, B., Szabó, G. T., Kolozsvári, R., Rácz, I., Jenei, C., Tar, B., Garai, I., Barna, S., Varga, J., Kőszegi, Z.: Relationship between reversibility score on corresponding left ventricular segments and fractional flow reserve in coronary artery disease.
Anadolu Kardiyol. Derg. 15 (6), 469-474, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5152/akd.2014.5500>
IF: 1.141
10. Kolozsvári, R., Tar, B., Lugosi, P., Sánta, J., Béres, Z., Ungvári, T., Polgár, P., Kőszegi, Z.: Plaque volume derived from three-dimensional reconstruction of coronary angiography predicts the fractional flow reserve.
Int. J. Cardiol. 160 (2), 140-144, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.04.010>
IF: 5.509
11. Lugosi, P., Sánta, J., Sánta, P., Béres, Z., Tar, B., Polgár, P., Kőszegi, Z.: Nonhyperemic Intracoronary Pressure Waveform Analysis Predicts the Fractional Flow Reserve.
Comput. Cardiol. 37, 1079-1082, 2010.





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

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 35,904

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

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

Debrecen, 2021.11.08.

