

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2862.

AHRES ABDELKRIM

Szív- és érrendszeri betegségek élettana és klinikuma
című program

Programvezető: Dr. Merkely Béla, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Andrásy Péter, osztályvezető főorvos

A multimodalitás jelentősége határérték coronaria laesiok vizsgálatára során

Doktori értekezés

Dr. Ahres Abdelkrim

Semmelweis Egyetem
Elméleti- és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Andrassy Péter, Ph.D., osztályvezető főorvos
Hivatalos bírálók:

Dr. Nagy Andrea, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Ágoston Gergely, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Tordai Attila, Ph.D., D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Zima Endre, Ph.D., egyetemi tanár

Dr. Simonyi Gábor, Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest
2023

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	4
1. Bevezetés.....	6
1.1. Az ischaemiás szívbetegség epidemiológiája.....	6
1.2. A myocardialis ischaemia.....	7
1.2.1. Történelmi áttekintés.....	7
1.2.2. Az ischaemiás kaszkád.....	8
1.3. Krónikus coronaria syndroma.....	10
1.3.1. A definíció és a betegségtan evolúciója.....	10
1.4. Acut coronaria syndroma.....	14
1.4.1. Definíció.....	14
1.4.2. Acut myocardialis infarctus.....	14
1.4.3. ST-elevációval járó acut myocardialis infarctus.....	19
1.4.4. Nem ST-elevációval járó acut coronaria syndroma.....	21
1.5. Coronaria stenosis karakterisztika.....	23
1.5.1. A határérték coronaria stenosis fogalma.....	23
1.5.2. A non-culprit laesio fogalma, a többér betegség jelentősége acut coronaria syndromában.....	24
1.6. A myocardialis ischaemia vizsgálómódszerei.....	27
1.6.1. Non-invazív vizsgálatok.....	27
1.6.1.1. Stressz echocardiographia.....	27
1.6.1.1.1. Dobutamin stressz echocardiographia.....	30
1.6.1.2. Coronaria Computer Tomographia Angiographia.....	31
1.6.1.3. CT-FFR.....	33
1.6.2. Invazív vizsgálatok.....	35
1.6.2.1. Invazív coronaria angiographia.....	35
1.6.2.2. Invazív frakcionális flow rezerv.....	36
2. Célkitűzések.....	38
3. Módszerek.....	40
3.1. FFRi vs. DSE study.....	40
3.1.1. Betegszelekció.....	40
3.1.2. Invazív coronarographia és FFRi.....	42
3.1.3. Dobutamin stressz echocardiographia.....	42
3.2. On-site CT-FFR study.....	44
3.2.1. Betegszelekció.....	44

3.2.2.	CCTA	45
3.2.3.	CCTA szegmentáció és on-site CT-FFR szimuláció.....	45
3.2.4.	Invazív coronarographia és FFRi	47
3.2.5.	Dobutamin stressz echocardiographia	47
3.3.	Statisztikai analízis	48
4.	Eredmények	50
4.1.	FFRi vs. DSE study	50
4.1.1.	Demográfia és klinikai prezentáció	50
4.1.2.	Laesio karakterisztika és FFRi	52
4.1.3.	Nyugalmi echocardiographia és DSE.....	52
4.1.4.	Korreláció analízis.....	54
4.1.5.	Az FFRi diagnosztikus teljesítménye	55
4.2.	On-site CT-FFR study	57
4.2.1.	Study populáció	57
4.2.2.	FFRi és DSE eredmények	58
4.2.3.	On-site CT-FFR vs. FFRi	58
4.2.4.	On-site CT-FFR vs. DSE.....	63
5.	Megbeszélés.....	66
5.1.	FFRi vs. DSE study	66
5.2.	On-site CT-FFR study	69
5.2.1.	On-site CT-FFR vs. FFRi	69
5.2.2.	On-site CT-FFR vs. DSE.....	72
6.	Következtetések.....	74
7.	Összefoglalás	76
8.	Summary.....	77
9.	Irodalomjegyzék	78
10.	Saját publikációk jegyzéke	115
10.1.	A disszertáció témájában megjelent saját eredeti közlemények.....	115
10.2.	Egyéb – a disszertációhoz nem felhasznált, vagy nem annak témájában megjelent – eredeti közlemények	115
11.	Köszönetnyilvánítás	117
	Mellékletek	119
	A dobutamin stressz echocardiographia protokoll részletes leírása	119
	Melléklet ábrák	121
	Melléklet táblázatok	123

Rövidítések jegyzéke

ACS – acut coronaria syndroma

AUC – görbe alatti terület (area under the curve)

CCS – krónikus coronaria syndroma (chronic coronary syndrome)

CCTA – coronaria computer tomographia angiographia

CFR – coronaria flow rezerv

CI – konfidencia intervallum

CT-FFR – CT-vel szimulált frakcionális flow rezerv

CT-FFR drop - a CT-FFR értékek különbsége a proximalis és distalis mérési pontok között (proximalis mínusz distalis)

CV - cardiovascularis

CVD – cardiovascularis betegség (cardiovascular disease)

DSE – dobutamin stressz echocardiographia

ESC – Európai Kardiológusok Társasága (European Society of Cardiology)

FFR_i – invazív frakcionális flow rezerv

hs-Tn – high-sensitive troponin

ICA – invazív coronaria angiographia

LAD – bal elülső leszálló coronaria

LCx – bal körbefutó coronaria

LVEF – bal kamrai ejekciós frakció

LM – bal közös főtörzs

MLA – minimál lumen area

MLA% - minimál lumen area százalékos aránya a referenciaponthoz viszonyítva

MLD – minimál lumen diaméter

MLDS% - minimál lumen diaméter stenosis százalékos aránya a referenciaponthoz viszonyítva

NCL – non-culprit laesio

NSTE-ACS – nem ST-elevációval járó acut coronaria syndroma (non-ST-segment elevation acute coronary syndrome)

NSTEMI – nem ST-elevációval járó myocardialis infarctus (non-ST-segment elevation myocardial infarction)

RCA – jobb coronaria

ROC – receiver operating characteristics

SA – stabil angina

SCL – stabil coronaria laesio

STEMI – ST-elevációval járó myocardialis infarctus (ST-segment elevation myocardial infarction)

UAP – instabil angina pectoris (unstable angina pectoris)

WMA – falmozgászavar (wall motion abnormality)

WMS – wall motion score

WMSI – wall motion score index

1. Bevezetés

1.1. Az ischaemiás szívbetegség epidemiológiája

Földünkön a cardiovascularis betegségek (cardiovascular disease, CVD) prevalenciája 1990 és 2019 között csaknem megduplázódott (271 millió/év vs. 523 millió/év) [1]. Ugyanebben az időszakban a CVD okozta halálozások száma is folyamatos növekedést mutatott (12.1 millió/év vs. 18.6 millió/év), mellyel világszerte első helyen áll a leggyakoribb halálokok listáján (az összes halálozás 32 %-a) [2, 3]. A nyers számok értelmezéséhez ismernünk kell azonban azokat a historikus, globális epidemiológiai változásokat (az angolszász szakirodalomban epidemiologic transition), melyek a jelenkor eredményeihez vezettek.

Az emberiség történelmében epidemiológiai megközelítésben négy különböző korszakot különböztetünk meg: 1. pestis és éhínség; 2. ismétlődő pandémiák; 3. degeneratív- és ember okozta betegségek; 4. késleltetett degeneratív betegségek [4, 5]. Az egyes időszakok között drámai különbségek mutatkoztak a halálozási adatokat és a halálokok eloszlását illetően. Míg az első két szakaszban az alultápláltság és az infekciós megbetegedések dominanciája, addig az utolsó két szakaszban - elsősorban a javuló életkörülmények, az életmód változása, az urbanizáció, a csökkent fizikai aktivitás és a különböző káros szenvedélyek miatt - ugyanezek visszaszorulása és a rosszindulatú daganatok, valamint a CVD okozta morbiditás és mortalitás robbanásszerű növekedése figyelhető meg [4, 5].

Az epidemiológiai korszakokon belül regionális eltérések mutathatók ki az egyes országok jövedelmei alapján, ez elsősorban azt jelenti, hogy minden korszak minden régiót érintett és érint, de azok időben egymáshoz képest eltolódva következnek be. Ezt a megállapítást tükrözik a Global Burden of Disease vizsgálat eredményei, nevezetesen 1990 és 2017 között a Világbank besorolása alapján magas jövedelmű régiókban a CVD okozta morbiditási és mortalitási mutatók – köszönhetően a prevenció programoknak, a széleskörben hozzáférhető modern diagnosztikai és terápiás eljárásoknak – visszaesése (41.7 % vs. 31.8 %), míg ezzel párhuzamosan a közepes- és alacsony jövedelemmel rendelkező régiókban ezek jelentős növekedése következett be (22 % vs. 31.8 %) [6].

Magyarországon azonban az adatok még súlyosabb állapotról árulkodnak, hiszen a Központi Statisztikai Hivatal közlése szerint 2017-ben 65598 esetben (az összhalálozás 49.8 %-a) a keringési rendszer betegségét jelölték meg elsődleges halálokként [7]. Fontos kiemelni, hogy bár 1990 és 2017 között hazánkban az akut myocardialis infarctus okozta halálozás megközelítőleg a harmadára csökkent (14452 vs. 5758 eset), sajnálatos módon ugyanebben az időszakban az adatbázisban egyéb (nem részletezett, klinikai szempontból valószínűsíthetően krónikus megjelenésű) ischaemiás szívbetegség által előidézett mortalitás megduplázódott (13739 vs. 26887 eset), azaz 2017-ben a coronariákat érintő szívbetegség a CVD halálokok csaknem feléért felelt [8], ami nemzetközi összehasonlításban is kiemelkedően rossz eredménynek számít. Erre utal a Gazdasági Együttműködési és Fejlesztési Szervezet (Organization for Economic Co-operation and Development, OECD) adatbázisa is, mely szerint 2015-ben a 100000 főre standardizált, ischaemiás szívbetegség okozta halálozás hazánkban 2.1-7.5-szörösen haladta meg a Nyugat-Európai országokét [9, 10]. Az adatoknak megfelelően az Európai Kardiológusok Társasága (European Society of Cardiology, ESC) Magyarországot és a magyar populációt ischaemiás szívbetegség megjelenése szempontjából a magas rizikójú országok közé sorolja már régóta [11-13].

A fentiekből következik, hogy a modern kardiológiai kutatások középpontjában külföldön és idehaza egyaránt elsősorban az ischaemiás szívbetegség áll.

1.2. A myocardialis ischaemia

1.2.1. Történelmi áttekintés

Az ischaemia kifejezést (görögül a vér visszatartása) Rudolf Virchow alkotta meg 1858-ban, hogy egy szóval jellemezni tudja a véráramlás csökkenésének hatását egy adott szövetre, vagy szervre [14, 15]. Julius Friedrich Cohnheim 1881-ben, kutyán elvégzett coronaria ligatios kísérlete során igazolta, hogy a coronaria obstructio infarctus kialakulásához vezet [14, 16]. Az 1930-as években Rein és Büchner kutatásai rávilágítottak arra, hogy a koszorúerek áramlása szorosan összefügg a szívizom működőképességével [17]. Munkásságuk felvetette annak a lehetőségét, hogy amennyiben a myocardium véráramlása vagy oxigénellátottsága csökken (ez lehet

következménye többek között epicardialis coronaria szűkületnek vagy elzáródásnak, illetve globális hypoxiának, stb.), vagy ha ugyanezekre az igény növekszik (pl. fizikai megterhelés), illetőleg ezek kombinációja esetén az adott myocardium regioban ischaemia alakul ki, mely visszafordíthatatlan károsodáshoz, necrosishoz, majd fibroticus elfajuláshoz vezet [17].

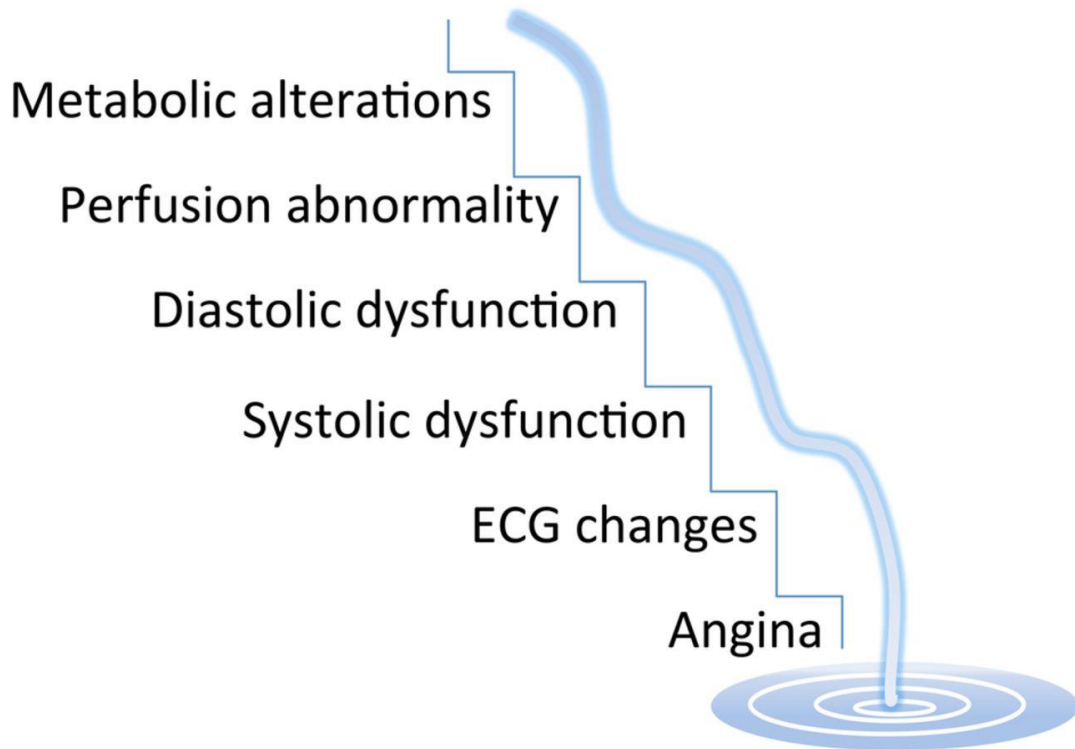
Az 1950-es évektől kezdődően Eugene Braunwald és munkacsoportja számos megfigyelést tett állatkísérletek során arra vonatkozóan, hogy bizonyos gyógyszerek (pl. catecholaminok) növelik, míg mások (pl. β -blokkolók) csökkentik a myocardialis infarctus méretét, melynek alapjául az adott gyógyszer csoportok myocardialis oxigénfelhasználására (pl. kontraktilitásra, pulzusszámmra) kifejtett hatását (növeli, vagy csökkenti) jelölték meg [18, 19]. Kutatásaikkal megteremtették a myocardialis ischaemia oxigénkínálat-oxigénigény imbalancejának elméletét, mely a mai napig az ischaemiás szívbetegség kutatásainak és kezelési stratégiáinak patofiziológiai fundamentuma [20]. Azóta ezt a hipotézist többen is kétségbe vonták, illetve finomítását javasolták [14, 21, 22], de megdönteni közel ötven év alatt sem tudta senki.

Az esetek döntő többségében a myocardialis ischaemia alapja a coronariák atherosclerosis, amit a szakirodalom összefoglalóan, a subclinicus megjelenéstől kezdődően már koszorúér betegségnek (coronary artery disease, CAD) nevez, amely folyamat egyaránt érintheti az epicardialis és a subendocardialis érhálózatot és klinikailag két tünetegyüttes képében manifesztálódhat: krónikus coronaria syndroma (chronic coronary syndrome, CCS) és acut coronaria syndroma (ACS).

1.2.2. Az ischaemiás kaszkád

Egy valódi kaszkád esetében az adott folyamat minden szakasza az előzőből következik, a szakaszok meghatározott sorrendben követik egymást, egymással nem felcserélhetőek és mindegyik nélkülözhetetlen a folyamat további eszkalálásához. Ezen az elméleten alapulva az oxigénkínálat-oxigénigény imbalancejának kialakulásakor, illetve annak fokozódásakor lezajló patofiziológiai történések időbeli sorrendjét összefoglalóan ischaemiás kaszkádnak nevezik. Az eredeti (1987-ben publikált), hosszas kísérletsorozatot követően [23] megfogalmazott értelmezés szerint a myocardiumban az ischaemiás kaszkád során az események az alábbiak szerint követik egymást: 1.

metabolikus változások, 2. perfúziós abnormalitás, 3. diastoles diszfunkció, 4. systoles diszfunkció, 5. ischaemiás EKG eltérések, 6. angina pectoris [24] (**1. Ábra**).



1. Ábra: Az ischaemiás kaszkád sematikus, vízsesés szerű folyamatábrája [23] (magyarázatot lásd az 1.2.2. fejezetben).

Egy újabb, a myocardium ischaemiás konstellációjának nevezett elmélet szerint azonban az ischaemia generálta molekuláris és funkcionális történések az ischaemiás folyamat összességének komponensei, melyek alapvetően nem egy valódi kaszkád rendjét követik [23]. Ez a paradigma elsősorban klinikai megfigyelésekre alapul, amelyekben az eredeti ischaemiás kaszkád lépcsőfokainak egymáshoz való viszonyát is vizsgálták. Példaként említik többek között Levy és munkatársai ischaemia provokációs vizsgálatát, ahol az esetek 38 %-ában előbb észleltek ST-depressziót az EKG-n, mint ahogyan a diastoles diszfunkció detektálható lett volna az echocardiographia során [25]. Az ischaemiás konstelláció elmélet minden gyakorló kardiológust foglalkoztathat, hiszen a koncepció szerint a myocardiumban az ischaemia hatására bekövetkező kórélettani folyamatok nem feltétlenül egy konkrét sorrend szerint követik egymást és minden ischaemiát vizsgáló módszer az ischaemia különböző stádiumát és következményét

hivatott kimutatni (metabolizmus, perfúzió, falmozgások, stb.), következésképp egyik módszer sem tekinthető a másikkal szemben gold standardnak [23].

Az újabb, myocardialis ischaemiával foglalkozó teóriák – elsősorban nem validált állapotuknak köszönhetően – az eredeti ischaemiás kaszkád elméletét egyelőre nem tudják felváltani.

1.3. Krónikus coronaria syndroma

1.3.1. A definíció és a betegség evolúciója

A krónikus coronaria syndroma kifejezés csupán néhány éve jelent meg a szakirodalomban és a klinikai munkában, melynek kialakulásához és az ide tartozó betegségek sokszerűségének, komplexitásának felismeréséhez hosszú út vezetett.

Az eredeti definíciónak a stabil angina pectoris klinikai tünetegyüttese tekinthető. Ebbe a csoportba az első, 2006-ban megjelent Európai Kardiológusok Társasága (European Society of Cardiology, ESC) által kiadott vezérfonal (guideline) szerint minden olyan beteg beletartozott, akiknél a myocardialis ischaemiára típusos tünetek (klasszikus leírása szerint szorító, feszítő retrosternalis mellkasi fájdalom, vagy dyscomfort, mely fizikai terhelésre vagy emocionális stresszre jelentkezik és pihenésre vagy nitrátszármazék alkalmazására percekben belül szűnik) kialakulásáért valamely epicardialis coronaria invazív diaméter mérések alapján igazolt szignifikáns szűkülete [bal közös főtrzs (left main, LM): 50 %, a többi epicardialis coronaria esetében 70 %] volt felelőssé tehető [26]. Ismert és részletesen tárgyalt entitás volt már ekkor a vazospasticus angina (leginkább emocionális stresszre megjelenő, az imént felsorolt típusos tünetekkel járó, az EKG-n ST-eleváció megjelenésével kísért, csak nitrátkészítmények hatására oldódó tünetegyüttes) alcsoportja is. Köszönhetően elsősorban az igen kezdetleges ismeretanyagnak, a microvascularis obstrukció/diszfunkció fogalmával (ekkori nevén Coronaria-X syndroma, Syndrome-X) és tünettanával ekkor még alig foglalkoztak [26].

A témában 2013-ban egy frissített guideline-t tett közzé az ESC, mely már stabil coronariabetegségnek (stable coronary artery disease, SCAD) nevezte és jobban definiált csoportokra osztotta az ide tartozó betegeket: 1. stabil angina pectoris típusos tüneteivel,

vagy anginaequivalens (pl. főként diabeteses betegek esetében a mellkasi fájdalom helyett dyspnoe) tünetekkel rendelkezők; 2. korábban a fenti panaszokkal bírók, akiknél igazolták obstruktív vagy non-obstruktív CAD jelenlétét és az alkalmazott kezelés mellett panaszmentessé váltak; 3. akiknél az adott kivizsgálás során első alkalommal kerültek rögzítésre a fenti tünetek, de egyértelműen kideríthető az anamnézis felvételekor, hogy az adott beteg már a betegség krónikus (pl. hónapok óta tartó panaszok), stabil (a tünetek ugyanakkora fizikai terhelésnél jelentkeznek, a beteg tudja, milyen munkát végezhet) fázisában van [27]. A guideline-t olvasva egyértelműnek hat a szerzők küldetéstudata abban, hogy a tudásanyag ugrásszerű növekedésének köszönhetően részletesen tárgyalják a microvascularis obstrukció/diszfunkció okozta ischaemia kérdéskörét és annak vizsgálati, illetve kezelési lehetőségeit (kiemelve a fiziológiai mérések fontosságát az invazív coronaria angiographia közben). Ez a vezérfonal első ízben javasolta a CAD konzorcium által kidolgozott pre-teszt valószínűséget (pre-test probability, PTP) kifejező pontrendszer alkalmazását [27, 28] (**2. Ábra**).

Kor	Típusos angina		Atípusos angina		Nem angina jellegű fájdalom	
	Férfi	Nő	Férfi	Nő	Férfi	Nő
30–39	59	28	29	10	18	5
40–49	69	37	38	14	25	8
50–59	77	47	49	20	34	12
60–69	84	58	59	28	44	17
70–79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

2. Ábra: Az eredeti pre-test-probability táblázat [27] (magyar nyelvre fordítva a disszertáció szerzője által).

A PTP rendszer megszületésének és alkalmazásának több, elsősorban klinikai célja volt.

Az egyik, hogy a panaszok jellege (típusos, atípusos, nem angina jellegű), az életkor és a nem alapján a mellkasi fájdalommal kardiológushoz forduló betegeket

egyszerűen és gyorsan csoportokba lehessen sorolni obstruktív CAD (a vizsgálat definíciója szerint diaméterben meghatározott, ≥ 50 %-os stenosis a major epicardialis coronariák valamelyikén [28]) jelenlétének valószínűsége szerint még azelőtt, hogy bármilyen vizsgálatot elvégeztek volna.

A másik cél gyakorlatiasabb volt, hiszen a PTP az adott valószínűségi csoportba (<15 %, 15-65 %, 66-85 % és >85 %) besorolt betegekre egyértelmű további kivizsgálási algoritmust vonatkoztatott, mely megkönnyíteni és meggyorsítani célozta a klinikusok munkáját. Kiemelendő, hogy a myocardialis ischaemia kimutatására nem létezik 100 %-os szenzitivitású és specificitású vizsgálómódszer (fals pozitív és fals negatív esetek mindig előfordulhatnak) és szem előtt kell tartani azt, hogy a legtöbbjük alkalmazásakor kontrasztanyagra és/vagy ionizáló sugárzás használatára van szükség, ennek köszönhetően pedig a harmadik cél a betegbiztonság volt már (továblépés esetén) a vizsgálómódszer megválasztásakor.

A végső cél ez utóbbinak a kiegészítése és következménye: a nem megfelelően kiválasztott és "túlvizsgált" beteg indokolatlan invazív coronarographián eshet át, annak minden lehetséges szövődményének esélyével. Ez alatt nem csupán a beavatkozás közben fellépő komplikációkat, hanem a hosszútávú prognózis szempontjából meghatározó problémákat (pl. vérzés, stent thrombosis, in stent restenosis, sugárártalom) is érthetjük.

Szeretném hangsúlyozni, hogy a PTP-score rendszer és a 2013-as SCAD guideline egyfajta reakció volt arra, hogy a megszületésük körüli időszakban egyre több bizonyíték kezdett el összegyűlni arra vonatkozóan, hogy a revascularisatio nem jár akkora prognosztikai előnnyel az optimális gyógyszeres (konzervatív) kezeléssel szemben, mint ahogyan azt korábban várták tőle [27]. Ebben a témakörben több szempontból is mérföldkőnek számít a jóval később, de elsősorban az imént említett események következtében elvégzett ISCHEMIA trial, amelyben bizonyították, hogy még a közepes súlyosságú igazolt ischaemiával rendelkező stabil anginás betegek esetében sincs előnye az iniciálisan invazív kezelési stratégiának az optimális gyógyszeres kezeléshez képest [29].

2019-ben az ESC egy frissített guideline-t publikált a témakörben, a legújabb adatok alapján [30-32] átalakított PTP rendszert alkalmazva és először használva a krónikus coronaria syndroma kifejezést [33]. Jelenleg a CCS-t a coronaria atherosclerosis talaján kialakult, progresszív és dinamikus természetű CAD következményének tartják,

melyet klinikailag alapvetően stabil periódusok jellemeznek, de (döntően) atherothromboticus folyamatok következtében ACS is kialakulhat belőle [33].

A krónikus coronaria syndroma osztályozása [33]:

1. Feltételezett coronariabetegek stabil angina pectoris tüneteivel.
2. Újkeletű szívelégtelenség/bal kamra diszfunkció háttérében feltételezett CAD.
3. ACS vagy egyéb indikációval elvégzett revascularisatiót követően panaszmentes, vagy klinikailag stabil panaszokkal bíró betegek csoportja az intervenciót követő 1 éven belüli periódusban.
4. A CAD diagnózisának felállításától, vagy bármilyen indikációval végzett revascularisatiótól számított 1 éven túl lévő betegek csoportja panaszmentes vagy klinikailag stabil panaszokkal járó állapotban.
5. Feltételezett vazospasmus, vagy microvascularis obstrukció/diszfunkció következtében típusos angina pectoris tüneteivel bíró betegek csoportja.
6. Szűrés során felfedezett CAD.

Amint az látható, – azon felül, hogy első alkalommal került guideline szinten tárgyalásra az egyébként panaszmentes, szűréssel felfedezett CAD vizsgálati- és kezelési stratégiájának kérdése – két rendkívül érdekes és új alcsoport (3. és 4.) jelent meg a krónikus coronaria syndroma klasszifikációjában. Ezek az új kategóriák a fentebb részletezett CCS alaptézissel (vagyis hogy stabil állapotból acut coronaria syndroma fejlődhet ki) szemben egy fordított kórlefolyás (acut klinikai szituációból krónikus stabil állapotba jutás) létezését bizonyítják. Ez természetesen nem jelenti azt, hogy a 3. vagy 4. csoport betegei körében az ACS-t megelőzően nem volt jelen CAD, csupán arról van szó, hogy pl. az ACS kapcsán elvégzett revascularisatio ”átsegíti” a betegek legnagyobb részét egy olyan krónikus stádiumba, mely klinikai szempontból már a klasszikus CCS betegekhez hasonlónak teszi őket. Ez alapján pedig bizonyítottnak tekinthető az a felvetés is, hogy a CAD két – patofiziológiai szempontból teljesen különböző – klinikai manifesztációja ugyanazon betegnél akár több alkalommal és egymásból kiindulva is megjelenhet.

1.4. Acut coronaria syndroma

1.4.1. Definíció

Az acut coronaria syndromára egy definícióhalmazként tekinthetünk, ami számos klinikai tünetegyüttest foglal magába, melyekre alapvetően jellemző a szívizom oxigénkínálat-oxigénigény balanszának hirtelen felborulása annak minden káros következményével. Acut coronaria syndroma során a rapidan fellépő ischaemia nem feltétlenül vezet a cardiomyocyták organellumainak irreverzibilis károsodásához (necrosis), azonban necrosis megjelenésekor már az ACS egyik altípusáról, acut myocardialis infarctusról (AMI) beszélhetünk.

Hangsúlyozni szeretném az ACS minden további fejtegetése előtt, hogy klinikai megközelítésben már ACS gyanújakor is a legfontosabb az EKG-n az ischaemiás jellegű ST-eleváció jelenlétének igazolása (vagy kizárása), hiszen az azonnal megkezdett reperfúziós kezelés ebben a szituációban életmentő lehet (részletesen lásd később).

1.4.2. Acut myocardialis infarctus

A leggyakoribb AMI-hoz vezető ok a coronariák atherosclerosis talaján kialakuló atherothrombosis, de egyéb patológiai folyamatok is állhatnak a háttérben (pl. vazospasmus, embólia, aorta dissectio, stb.). Jóllehet az atherothrombosis és az acut myocardialis infarctus lehetséges kapcsolatáról boncolások alkalmával már a 19. században történtek megfigyelések [34], klinikailag csak a 20. század elején kezdtek el ok-okozati összefüggésbe helyezni őket egymással [35, 36]. A hipotézis széleskörű elfogadása azonban még sokáig váratott magára, köszönhetően egy vizsgálatnak, amelyben a klinikai megközelítés szerint AMI-ban elhunyt betegek 31 %-ánál nem talált intracoronariás thrombusformációt [37]. Később az egyre bővülő ismereteknek köszönhetően sokféle AMI definíció vált használatossá (elég csak a coronaria thrombosis kifejezésre gondolni a múltból), ami zavarhoz vezetett a tudományos életben és a klinikai munkában egyaránt. Ez a zavart helyzet egy egységes, nemzetközi AMI definíció megszületését tette szükségessé, mely azonban egészen az 1950-es évekig váratott magára. Ekkor a WHO az acut myocardialis infarctust egy elsősorban EKG eltérések

alapján felállítható diagnózisként definiálta. A mind szenzitívebb és széleskörben elérhetővé váló, a szívizom necrosis (és sérülés) kimutatására alkalmas biomarkerek megjelenésének következtében 2000-ben az ESC és az Amerikai Kardiológiai Kollégium (American College of Cardiology, ACC) biokémiai eredményeken és klinikai tüneteken nyugvó módon újraértelmezte az acut myocardialis infarctus diagnózisát [38]. Az elmúlt két évtizedben a definíció tovább finomodott, egymást követve megjelentek a legnagyobb nemzetközi kardiológiai szakmai társaságok [ESC, ACC, American Heart Association (AHA), World Heart Federation (WHO), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)] által közösen megalkotott univerzális acut myocardialis infarctus definíciók [39, 40], legutóbb a negyedik számú [41].

A definíciók tökéletesedése során mind nagyobb teret nyertek a kardiológiai képalkotó vizsgálmódszerek, az elsődleges használatra javasolt [42, 43] – és jelen ismereteink szerint legérzékenyebb biomarker [44] – high-sensitive troponin (hs-Tn) különböző típusai, valamint a rendkívül gyakori percutan coronaria intervenciók (PCI) és coronaria bypass műtétek (coronaro-aorto bypass grafting, CABG) peri(/post)procedurális szövődményeként kialakuló AMI különböző típusai [40, 41].

Az acut myocardialis infarctus 4. univerzális definíció szerinti klasszifikációja [41]:

- 1. típus** - CAD talaján, elsősorban atherothrombosis (plakk ruptúra, vagy plakk erózió) következtében kialakuló AMI

A diagnózis kritériumai:

A hs-Tn szint emelkedésének, vagy csökkenésének kimutatása úgy, hogy legalább az egyik érték meghaladja a referencialimit 99. percentilisének felső határát ÉS legalább egy kritérium az alábbiak közül:

- 1) acut myocardialis ischaemia tünete(i)
- 2) újkeletű, ischaemiát jelző EKG eltérések
- 3) patológiás Q hullám kialakulása az EKG-n
- 4) életképes myocardium elvesztése, vagy újkeletű regionális falmozgászavar megjelenése (mindkettő képalkotó vizsgálattal igazolva)

- 5) intracoronariás thrombus igazolása angiographia (intracoronariás képalkotással, pl. intravascularis ultrahang) vagy boncolás során

2. típus – szekunder AMI

Habár a myocardium sérülése/necrosisra ebben a típusban is az oxigénkínálat-oxigénigény acut imbalansa miatt alakul ki (melynek az ismert, vagy feltételezett CAD precipitáló faktora), az azonban egyértelműen valamilyen másodlagos okra – atherothrombosis helyett acut szisztémás stresszor, pl. haemorrhagia, hypovolaemia, hypotensiv állapot, tachy/bradyarrhythmia, sepsis, trauma, stb. – vezethető vissza. Ebben a csoportba tartozik még a vazospasmus, a microvascularis diszfunkció és a spontán (nem atherosclerosis talaján kialakuló) coronaria dissectio is.

A diagnózis kritériumai:

A hs-Tn szint emelkedésének, vagy csökkenésének kimutatása úgy, hogy legalább az egyik érték meghaladja a referencialimit 99. percentilisének felső határát ÉS a myocardium oxigénkínálat-oxigénigény egyensúlyának acut felborulásának igazolása, mely nem atherothrombosis következménye (vagyis a másodlagos ok egyértelmű bizonyítása) ÉS legalább egy kritérium az alábbiak közül:

- 1) acut myocardialis ischaemia tünete(i)
- 2) újkeletű, ischaemiát jelző EKG eltérések
- 3) patológiás Q hullám kialakulása az EKG-n
- 4) életképes myocardium elvesztése, vagy újkeletű regionális falmozgászavar megjelenése (mindkettő képalkotó vizsgálattal igazolva)

3. típus – postmortem igazolt AMI

Ahogy fentebb már említésre került, az AMI diagnózisának alapfeltétele a myocardium necrosist igazoló hs-Tn emelkedett vérszintjének, illetve változásának kimutatása, ez azonban két esetben nem lehetséges: 1. myocardialis ischaemiára jellemző tünetek és friss ischaemiára utaló EKG eltérések igazolhatóak ugyan, de a beteg a hs-Tn szint meghatározása előtt elhalálozik; 2. az előzővel egyező kimenetel, és bár a biomarker

meghatározás megtörtént, de a tünetegyüttes annyira friss, hogy az még kórjelző emelkedést nem mutat. Fontos megjegyezni, hogy amennyiben ezekben a szituációkban az elvégzett boncolás igazolja a friss thrombus jelenlétét az infarcterált régiót ellátó coronariában, az eset 1. típusba történő reklassifikációja indokolt. Köszönhetően ennek, az 3. típusú AMI valójában ritka entitásnak tartható [45].

4. típus - PCI-hez társuló AMI

- **4a altípus** – periprocedurális

A diagnózis kritériumai:

A hs-Tn szint emelkedésének kimutatása, mely a referenciaszint 99. percentilisének felső határát legalább ötszörösen meghaladja normál kiindulási érték esetén; VAGY a beavatkozás előtt már emelkedett, de stabil értéket mutató (<20 %-os ingadozás), vagy csökkenő hs-Tn postprocedurálisan legalább 20 %-ot emelkedik (a minimum ötszörös emelkedés ugyanakkor itt is érvényes) ÉS legalább egy az alábbi kritériumok közül:

- 1) újkeletű ischaemiás jellegű eltérések az EKG-n
- 2) újkeletű patológiás Q hullám kifejlődése az EKG-n
- 3) életképes myocardium elvesztése, vagy újkeletű regionális falmozgászavar megjelenése (mindkettő képalkotó vizsgálattal igazolva)
- 4) angiographiával igazolt, flow limitációhoz vezető szövődmény (pl. dissectio, ágvesztés, embolizáció, stb.)

- **4b altípus** - stent thrombosis

A diagnózis kritériumai:

- 1) a beültetett stentben kialakult thrombosis kimutatása angiographia, vagy boncolás során a stent beültetésétől számított alábbi időszakokban [46]:
 - a. 24 órán belül: acut
 - b. 24 óra – 30 nap: subacut
 - c. 30 nap – 1 év: késői
 - d. 1 év után: nagyon késői.

- **4c altípus** – restenosis

A diagnózis kritériumai:

- 1) a diagnózis szempontjai megegyeznek az 1. típusban leírtakkal, DE
- 2) csak a restenosis jelölhető ki culprit (az AMI-ért felelőssé tehető) laesióként,
ÉS
- 3) a stenten belül thrombus formáció kialakulása nem obligát

5. típus – CABG-hez társuló

A diagnózis felállítása sok esetben rendkívül nehéz, mert a műtét alatt alkalmazott mechanikus behatások (pl. a szív kiemelése, kanülálási procedúra, a cardiopulmonalis bypass alkalmazása) is önmagukban vezethetnek az EKG-n aspecifikus jelek kialakulásához (pl. negatív T hullámok) és myocardium sérüléshez, ezek azonban még nem merítik ki az AMI ezen altípusának diagnosztikus szempontjait [41].

A diagnózis kritériumai:

A hs-Tn szint emelkedésének kimutatása, mely a referenciaszint 99. percentilisének felső határát legalább tízszeresen meghaladja normál kiindulási érték esetén, a többi hs-Tn-t érintő kritérium megegyezik a 4. típusban leírtakkal ÉS legalább egy az alábbi kritériumok közül:

- 1) újkeletű patológiás Q hullám kifejlődése az EKG-n
- 2) angiographiával igazolt újkeletű graft occlusio, vagy újkeletű natív coronaria occlusio
- 3) életképes myocardium elvesztése, vagy újkeletű regionális falmozgászavar megjelenése (mindkettő képalkotó vizsgálattal igazolva)

Megemlítendő még az – egyelőre - egyik AMI csoportba sem sorolt MINOCA [myocardialis infarctus non-obstruktív coronariabetegséggel (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries)], mely entitás egyre nagyobb figyelmet kap a szakirodalomban. Ennek a kórállapotnak az alapja, hogy a myocardialis ischaemia tünetei és akár ischaemiás jellegű EKG eltérései a myocardialis necrosist/sérülést jelző hs-Tn egyértelmű emelkedésével járnak együtt (vagyis definitív acut myocardialis infarctus alakul ki), de a coronarogram nem igazolja obstruktív (MLDS% \geq 50 % valamely major

epicardialis coronarián) CAD jelenlétét [47]. A MINOCA oka lehet pl. atheroscleroticus plakk disruptio, atherothrombosis, spontán coronaria dissectio, vazospasmus, coronaria embólia, vagy más egyéb faktor is, mely megmagyarázza azt a tényt, hogy a kórkép(halmaz) miért nincs jelenleg egyik AMI csoportba sem kategorizálva. Mindazonáltal az invazív coronaria angiographia intravascularis képalkotással való kiegészítése biztosan segítene a MINOCA bizonyos eseteit (pl. atherothrombosis vagy dissectio) a megfelelő AMI csoportba sorolni és a legadekvátabb kezelést választani a betegek számára [48]. A MINOCA az összes AMI eset kb. 6-8 %-áért felelős, nőkben és NSTEMI eseteiben gyakrabban fordul elő [47].

1.4.3. ST-elevációval járó acut myocardialis infarctus

Az ST-elevációval járó acut myocardialis infarctus (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) klinikai szempontból az ACS és ezen belül az AMI egyik legfontosabb altípusa. Acutan fellépő, myocardialis ischaemiára típusos panaszok (bár sok esetben atípusos tünetek is előfordulhatnak, mely az ellátás hatékonyságát ronthatja, pl. hányás, hasmenés, palpitatio, syncope, stb. [49]) és az EKG-n észlelt tartós (min. 20 perc), a J-pontnál mért szignifikáns ST-eleváció [legalább 2 összetartozó elvezetésben ≥ 2.5 mm 40 év alatti férfi, ≥ 2 mm 40 év feletti férfi, ≥ 1.5 mm a V_2 - V_3 -as és/vagy ≥ 1 mm bármely más elvezetésekben nők esetében (bal kamra hypertrophia és bal Tawara szár blokk hiányában) [40]] együttes fennállása esetén a STEMI diagnózisa felállítható [48]. Az EKG diagnosztikus értékű ún. STEMI ekvivalens eltérések megjelenése [bal Tawara szár blokk (Sgarbossa kritériumok [50] alkalmazása indokolt: pozitív kilengéssel járó QRS komplexumok ≥ 1 mm-es konkordáns ST-elevációval=5 pont, ≥ 1 mm-es konkordáns ST-depresszió a V_1 - V_3 elvezetésekben=3 pont, ≥ 5 mm-es diszkordáns ST-eleváció bármely negatív QRS-el járó elvezetésekben=2 pont; legalább 3 pont esetén a módszer 90 %-os specificitású); kamrai pacemakeres ritmus esetén az előzővel egyező feltételrendszer alkalmazása szükséges; izolált posterior AMI: ≥ 0.5 mm-es ST-depresszió a V_1 - V_3 és ST-eleváció a posterior (V_7 - V_9) elvezetésekben; LM szűkület/occlusio vagy többér betegség fennállása: ≥ 1 mm-es ST-depresszió ≥ 8 elvezetésben, mely az aVR és/vagy a V_1 elvezetésekben észlelhető ST-elevációval jár] [48] esetén is.

Habár a STEMI incidenciája a 2000-es évek elejétől kezdődően csökken [51], még mindig gyakori (43-144 beteg/100000 lakos/év [48]) és bizonyos demográfiai mintázatot továbbra is követő (fiatalabb életkorban és férfiakban gyakoribb, mint idősök és nők körében [48, 52]) betegségről beszélhetünk. Mai tudásunk szerint a STEMI ellátásában a legfontosabb terápiás lépés a mihamarabb elvégzett reperfüziós kezelés [53, 54], azonban a kórkép rövid- és hosszútávú halálozása továbbra a legmodernebb kezelési stratégiák ellenére is jelentős mértékű (nemzetközi adatok szerint a kórházon belüli 4-12 % [55], az 1 éves kb. 10 % [56], de beszámoltak 18 %-os mortalitási adatokról is [57]).

A STEMI leggyakoribb oka atherosclerosis talaján kialakuló atherothrombosis (túlnyomó többségében plakk ruptura, ritkábban plakk erózió) [58], ami acut epicardialis coronaria occlusiohoz (vagy subtotalis occlusiohoz, ritkábban non-obstruktív thrombosishoz és distalis embolisatiohoz), következményesen az elzáródott coronaria ellátási területén heveny ischaemiához, majd necrosishoz vezet [59]. ST-elevációval járó acut myocardialis infarctus során az ischaemia egyfajta hullámfront szerint terjed a myocardium három rétegében az subendocardium felől a subepicardium felé [60], 60 percen belül a subendocardium irreverzibilisen károsodik, 6 óra után pedig már az infarctus transmuralis kiterjedése is megfigyelhető [61]. Ez utóbbi megállapítás elsősorban megfelelő kollaterális keringés hiányában (vagy elégtelen voltában) igaz, mely ebben a betegcsoportban egyenes arányosságban állhat azzal a ténnyel, hogy a STEMI gyakoribb fiatalabb, illetve kevesebb cardiovascularis (CV) rizikófaktorral bíró betegek körében [48, 62-64], akiknél homo- vagy heterocoronariás kollaterális hálózat kialakulására a kevésbé kiterjedt CAD következtében nem volt korábban szükség. Mindezen faktorok összességében kedveznek a STEMI egyik legfontosabb patológiai jellemzőjének, a transmuralis ischaemia, majd transmuralis necrosis kialakulásának.

A STEMI ellátásának sarokköve a mihamarabb elvégzett reperfüziós kezelés, preferált módja az infarctus kialakulásáért felelős (ún. culprit) laesio percutan coronaria intervenciója (nem részletezve, de kiemelve, hogy azokban az esetekben a legnagyobb a PCI előnye a szisztémás thrombolysissel szemben, ahol a STEMI 12 órán belüli panaszkezdéssel jár és a PCI 120 percen belül elérhető [65, 66]).

A culprit laesio az esetek döntő többségében egyértelműen kijelölhető [67], ebben már az acut coronarographia előtt nagy segítséget nyújthat az EKG [68, 69] (ami akár az infarctus méretére is utalhat [70]), valamint az echocardiographia (amennyiben annak

elvégzése nem késlelteti az revascularisatiót [48]) során észlelt újkeletű segmentalis falmozgászavar kimutatása [71], azonban a culprit laesio definitív meghatározásában az acut invazív coronaria angiographia (ICA) a döntő metódus, szükség esetén intravascularis képalkotó módszerekkel kiegészítve.

1.4.4. Nem ST-elevációval járó acut coronaria syndroma

Az ACS másik, klinikailag nagy jelentőségű megjelenési formája a nem ST-elevációval járó acut coronaria syndroma (Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS).

Ebben az igen heterogén betegcsoportban a myocardialis ischaemiára jellemző tünetek az EKG sokféle eltéréseivel [tranziciens (<20 perc) ST-eleváció, ST-depresszió, T-hullám inverzió, T-hullám pseudonormalizáció, Wellens fenomén, U-hullám inverzió, stb.] járhatnak együtt, de az EKG akár normális is lehet [72].

A NSTEMI-ACS további alcsoportokra bontható.

Amennyiben a fentieket laboratóriumi vizsgálatokkal igazolt myocardium necrosis/sérülés kíséri (hs-Tn emelkedés az 1.4.2. bekezdésben leírtak szerint), nem ST-elevációval járó myocardialis infarctusról (non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) beszélünk [72].

A NSTEMI-ACS másik altípusa az instabil angina pectoris (unstable angina pectoris, UAP), mely esetén a mai laboratóriumi tesztek érzékenysége mellett sem mutatható ki myocardium károsodás [72]. 1989-ben Eugene Braunwald megalkotta az UAP máig érvényes és használatos klasszifikációját, mely csoportosítás alapja a panaszok súlyosságának (I: crescendo vagy újkeletű, de csak terhelésre jelentkező, II: nyugalomban jelentkezik, de 48 órán belül nem volt panasz, III: nyugalomban jelentkezik és 48 órán belül volt panasz), valamint a tünetek kiváltásáért felelős klinikai körülményeknek [A: extracardialis ok (szekunder), B: cardialis ok (primer), C: postinfarctusos (AMI után 2 héten belül)] a tisztázása [73]. Az osztályozást sokáig prognózisbecslésre is használták, erre azonban ma már kifinomultabb és széleskörűen validált rizikóbecslő pontrendszerek állnak rendelkezésünkre (pl. GRACE [74]).

A high-sensitive troponin alkalmazásának megjelenésével a korábbiakban elképzelhetetlennek tartott, minimális myocardium necrosis/sérülés is detektálhatóvá

vált, aminek a következtében a NSTEMI diagnózisa sokkal gyakoribbá, míg ezzel párhuzamosan az UAP ritkábbá vált [75, 76].

Az elmúlt évtizedekben a NSTEMI-ACS incidenciája folyamatosan emelkedést mutat [77] és a major CV rizikófaktorok (diabetes mellitus, hypertonia, veseelégtelenség, dohányzás, stb.) is gyakoribbak mint STEMI esetén [46, 64]. A NSTEMI-ACS-ben szenvedő betegek rövidtávú halálozása kedvezőbb ugyan (de még így is magas, 6.3 % [77]), de hosszútávú életkilátásaik rosszabbak, mint STEMI-ben [78], ami feltehetően a NSTEMI-ACS betegek súlyosabb komorbid státuszának tudható be.

A NSTEMI-ACS esetek legszármotve több hányadában a kórkép kialakulásáért a korábban már részletezett coronaria atherosclerosis a felelős, a klasszikus plakk ruptúra mellett mindazonáltal gyakori entitás a spasmus, a plakk erózió, az in stent restenosis, vagy az oxigénkínálat-oxigénigény imbalance.

Az ischaemia itt is - ahogyan a STEMI-nél - a subendocardium felől a subepicardium fele terjed, viszont a legtöbb esetben jóval kiterjedtebb CAD már meglévő kollaterális keringést biztosít és emiatt valódi, acut transmuralis ischaemia jóval ritkábban alakul ki [62, 79]. Ez utóbbi helyett jellemzőbb a subendocardialis ischaemia, valamint a myocardium bizonyos területeinek eleve meglévő hibernációja (alapja a krónikus ischaemiához való inkomplett adaptáció) és annak acut komponenssel való párosulása, mely a revascularisatioval sok esetben visszafordítható folyamat [80-82].

A NSTEMI-ACS kezelési stratégiájának alapja is a reperfüzió biztosítása PCI vagy CABG segítségével [72].

Összehasonlítva a STEMI-vel, a culprit laesio kijelölése NSTEMI-ACS esetében sokszor (egy adat szerint 10-37 %-ban nem egyértelmű az ICA során sem) jóval nehezebb [67, 83, 84], köszönhetően egyrészt a gyakoribb többér betegségnek (multivessel disease, MVD), másrészt MVD esetén a többszörös komplex szűkületek jelenlétének. Az EKG és a culprit laesio korrelációja ebben a betegpopulációban nem egyértelmű, de több adat utal a gyenge összefüggésre [kiemelve ismételt, hogy gyakori a normális EKG is (15-39 %)] [83-86]. Az invazív coronaria angiographia több (relatív) specifikus jel segítségével járul hozzá a culprit laesio identifikálásához: pl. thrombusra utaló intraluminális telődési hiány, plakk ulceráció, plakk irregularitás, dissectio, csökkent anterograd flow [87-89]. Fontos megjegyezni azonban, hogy erre optimalizált

cardio-MRI vizsgálatok és az ICA között akár 14 %-ban is diszkrepancia mutatható ki a culprit laesio detektálásában [84].

1.5. Coronaria stenosis karakterisztika

1.5.1. A határérték coronaria stenosis fogalma

Az epicardialis coronariákon lévő szűkületek súlyosságának meghatározása tradicionálisan egy anatómiai módszeren, a gold standardként számon tartott ICA során végzett, MLDS% analízisen [minimál lumen diaméter stenosis (MLDS%)] alapult [90, 91], cut-off értéként pedig évtizedeken keresztül a ≥ 50 % volt használatos. A cut-off alapját egy 1974-ben publikált kutatás adta, ami igazolta, hogy az ≥ 50 %-ot meghaladó stenosis már jelentősen csökkent a coronariák maximális vazodilatatív kapacitását, a ≥ 85 %-ot is meghaladó szűkület pedig már a nyugalmi is [92], előbbi szignifikáns, utóbbit kritikus szűkületként definiálva a klinikai döntéshozatalban [93]. Később egyre több adat utalt arra, hogy ennek a megközelítésnek léteznek limitációi, ugyanis a klinikai vizsgálatok nem igazolták a módszeren alapuló revascularisatio hosszútávú kimenetelt javító hatását [94]. A későbbi vizsgálatok kiemelték a szűkületek anatómiai és funkcionális súlyossága között fennálló diszkrepanciát (sok esetben detektálható myocardialis ischaemia kimutatható epicardialis szűkület nélkül és sok esetben anatómiailag súlyosnak determinált szűkületek mögött sem igazolható ischaemia, vagy a beteg teljesen panaszmentes maximális fizikai terhelés mellett is igazolt ischaemia ellenére). Ennek következtében a CAD-hoz való általános hozzáállás is megváltozott: az addig természetesnek vett direkt összefüggés a coronaria atherosclerosis és az ischaemiás szívbetegség között egy túlegyszerűsített teóriává vált és előtérbe helyeződött a CAD funkcionalitásának kérdése [94]. Ezzel párhuzamosan az invazív coronaria angiographia gold standard volta - különösen az ún. határérték szűkületek vonatkozásában - megkérdőjeleződött [90].

A határérték epicardialis coronaria szűkület fogalma rendkívül sokáig nem volt egységesen definiálva. Egyértelművé vált, hogy a klinikailag releváns coronaria stenosisok vizsgálatakor az anatómiai súlyosság (MLDS%) az esetek nagy hányadában nem identikus a funkcionalitással - vagyis a szűkület mögött észlelhető ischaemiával -,

ebből pedig logikusan következett, hogy az $MLDS\% \geq 50\%$ cut-off non-invazív és invazív funkcionális vizsgálómódszerekkel összehasonlítva sem bizonyult optimális értéknek. A szakirodalmat a disszertáció szempontjából releváns stressz echocardiographia és invazív frakcionális flow rezerv (FFRi) szempontjából célirányosan tekintetem át.

A stressz echocardiographia különböző típusaival (fizikai terheléses, dobutamin, dipyridamol) 52-60 % között alakult az optimális (ischaemiás eredményt hozó stressz echocardiographiára prediktív) $MLDS\%$ cut-off, kiemelendő azonban az $MLDS\%$ rendkívül alacsony diagnosztikus pontossága (69-78 %), mely 20-50 % között gyakorlatilag nem változik, 50 %-ot meghaladó szűkületek esetében pedig az anatómiai súlyossággal párhuzamosan meredeken romlik [95, 96].

Az FFRi és az $MLDS\%$ ugyan statisztikailag szignifikáns fordított korrelációban áll egymással, de ez az összefüggés igen gyenge és 30-90 % között a szórás meglehetősen nagy [97].

A fentieknek megfelelően, az anatómia és a funkcionalitás egyértelmű diszkrepanciájának köszönhetően a klinikumban bevezetésre került a határérték coronaria stenosis fogalma, mivel azonban egyértelmű definíció nem állt rendelkezésre, a kutatók az évek során különböző $MLDS\%$ spektrumokat (30-70 %, 30-80 %, 50-80 %, stb.) használtak az ezzel kapcsolatos vizsgálatokban [98-100]. Ezekben a studykban a legjellemzőbb közös vonás, hogy valamely non-invazív vizsgálómódszer diagnosztikus pontosságát vizsgálták az invazív frakcionális flow rezervhez viszonyított módon.

A határérték coronaria stenosist csupán 2020-ban, az ESC által publikált NSTEMI-ACS guideline-ban definiálták, mely alapján ebbe a csoportba a diaméter alapján 40-90 % közötti szűkületek sorolhatóak be [72].

1.5.2. A non-culprit laesio fogalma, a többér betegség jelentősége acut coronaria syndromában

Az ACS bármely formájában az invazív coronaria angiographia során a legfontosabb lépések a culprit laesio kijelölése, majd a revascularisatio elvégzése. Az esetek legalább 50 %-ában azonban többér betegséggel szembesülünk [101], vagyis a culprit laesió túl más coronariá(ko)n valamilyen súlyosságú (enyhe lumenszűkülettől a

krónikus teljes elzáródásig) CAD detektálható, melyeket összefoglalóan a szakirodalom non-culprit laesionak (NCL) nevez [102].

Az ACS invazív ellátása közben felismert MVD alapvetően három okból okoz jelentős nehézséget:

1. Megnehezíti a culprit laesio identifikálását.

A probléma megoldására különböző módszerek állnak rendelkezésre már az ICA-t megelőzően (az EKG részletes analízise [83-86]; echocardiographia [71, 72]). A culprit laesio kijelölésének alapja természetesen az invazív coronaria angiographia, a specifikus morfológiai jellemzők szisztematikus keresése, illetve szükség esetén intravascularis képalkotással (intravascularis ultrahang, közel-infravörös spektroszkópia, vagy optikai koherencia tomographia) való kiegészítése [87-89, 103-106].

2. Rontja a betegek rövid- és hosszútávú kimenetelét?

Ebben a témakörben rendkívül sok vizsgálat áll rendelkezésünkre, az ezekből nyert adatok azonban bizonyos szempontból ellentmondásosak.

Az egyértelműnek tűnik, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a non-culprit laesioi vonatkozásában csak optimális gyógyszeres kezelést (optimal medical treatment, OMT) választanak az index epizód (ACS) után, rosszabb kimenetellel rendelkeznek azokhoz képest, akiknél valamely vizsgálómódszer segítségével (az esetek túlnyomó többségében az acut ICA alatt meghatározott MLDS% és/vagy FFRi) döntenek azok funkcionális súlyosságáról és választják meg a kezelési módot OMT és revascularisatio között [101, 107-111].

A témában megjelent randomizált klinikai vizsgálatok részletesebb analízise azonban másról is árulkodik, hiszen az OMT ebben a betegcsoportban nem feltétlenül az ún. kemény végpontokban teljesít rosszabbul. A fent hivatkozott kutatásokban a kedvezőtlenebb kimenetel gyakorlatilag kivétel nélkül csupán az összetett (composite) végpontokban (a különböző primer és szekunder végpontokat, mint az egyébként különálló komponenseket egyszerre tartalmazó statisztikai elem) mutatkozott meg. A composite végpontok magasabb száma elsősorban az OMT csoportokba randomizált

betegekben az utánkövetés során szükségessé vált, nem teljesen tisztázott definíciójú (néhány publikációban urgensnek titulált, de nem AMI miatt elvégzett) magasabb revascularisatio igényel magyarázható. A végpontok alkategóriára bontása azonban megmutatja, hogy a kemény végpontok – pl. halálozás vagy myocardialis infarctus – szempontjából a vizsgálatok többségében az OMT és revascularisatio csoportok között nem volt érdemi különbség.

Voltak a témában egyéb, nem randomizált kutatások is, amelyek a non-invazív tesztek felhasználhatóságát és eredményeik prognosztikai jelentőségét vizsgálta. Sok egyéb mellett - a jelen dolgozat szempontjából - kiemelendő, hogy a stressz echocardiographia által a NCL ellátási területén felismert ischaemia (a szakirodalom az ischaemia at a distance kifejezést használja) igen rossz prognosztikus jelnek bizonyult a kemény végpontok tekintetében is [112, 113]. Ennek jelentősége, illetve patofiziológiai háttere a disszertáció későbbi szakaszaiban kerülnek részletesebben feldolgozásra.

3. Nincs egyértelmű állásfoglalás.

Az adatok alapján elfogadhatónak tűnik, hogy amennyiben funkcionálisan releváns NCL igazolódik egy ACS-ben szenvedő beteg kivizsgálásakor, a kimenetel javítható revascularisatioval (még akkor is, ha csak a puha végpontokat illetően).

Ennek a kérdésnek azonban több aspektusa sem magától értetődő. Az NCL-k vizsgálatával kapcsolatban az ESC aktuális ACS (STEMI és NSTEMI-ACS) guideline-jai az FFRi, stressz echocardiographia, PET, CMR és SPECT vizsgálat alkalmazhatóságát emelik ki, de nem helyezik egyiküket sem az egyértelműen javasolt evidenciaosztályba és nem determinálja a vizsgálatok optimális időpontját sem (pl. acut ICA során, vagy halasztott terminusban) [48, 72]. A témában megjelent publikációkban sincs homogenizálva a vizsgálatok időpontja.

A non-invazív tesztek nyilvánvalóan csak az acut ICA-t követően lehet elvégezni, de az FFRi alkalmas volna az acut szituációban történő alkalmazásra. Az utóbbi kapcsán merülnek fel komolyabb aggályok, hiszen a microvascularis diszfunkció/károsodás/obstructio – mely a non-culprit laesiok ellátási területét érinti - és jelenleg "gyógyulási" ideje sem teljesen tisztázott. A microvascularis diszfunkció megváltoztathatja pl. az FFRi diagnosztikus pontosságát (csökken a trans-

stenoticus gradient, következményesen emelkedik az FFRi érték, ezáltal a laesio alulbecsléséhez vezethet) [102].

A téma részletesebb analizisére az értekezés későbbi szakaszában kerül sor.

1.6. A myocardialis ischaemia vizsgálómódszerei

A myocardialis ischaemia jelenlétét - illetve annak kiterjedtségét - számos non-invazív és invazív metódus hivatott vizsgálni, azonban ezek ismertetése messze meghaladja a disszertáció kereteit, emiatt csak a kutatómunkám során alkalmazottak leírására szorítkozom.

1.6.1. Non-invazív vizsgálatok

1.6.1.1. Stressz echocardiographia

A képalkotó kardiológia eszköztárának egyik legmeghatározóbb, leszélesebb indikációs területtel rendelkező módszere a stressz echocardiographia, mely többszörösen validált és ajánlott modalitás a myocardialis ischaemia kimutatásán túl még többek között prognózisbecslésre (pl. nem komplikált AMI után), preoperatív rizikóbesorolásra, revascularisatio utánkövetésére, életképesség meghatározására, illetve kontraktilis rezerv kimutatására aorta stenosisban, stb.

Majdnem egy évszázaddal ezelőtt, fiziológusok figyeltek fel először arra, hogy ligációval az adott coronaria ellátási területe nem csupán dilatált és cyanoticus lesz, hanem annak kontrakciója is gyakorlatilag azonnal megváltozik. Ennek a jelenségnek a tudományos módon történő első megörökítése myocardialis segment myograph segítségével történt, az eredményeket pedig végül 1935-ben publikálták [114]. Évtizedekkel később állatmodelleken echocardiographiával is sikerült igazolni a kontraktilis funkció regionális csökkenését mesterségesen előidézett ischaemia vagy infarctus során [115, 116].

A stressz echocardiographia hajnalának nevezhetjük az 1980-as évek elejét, amikor humán vizsgálatokban első ízben detektálták M-mód segítségével a fizikai terhelés, illetve a vazospasticus angina okozta ischaemia következtében kialakuló

regionális falmozgászavarokat (wall motion abnormality, WMA), melyek korábban jelentkeztek és nagyobb diagnosztikus pontossággal rendelkeztek az ischaemiás EKG eltéréseknél [117]. Az echocardiographia 2D-s, valós idejű leképezés lehetőségével való bővülése és annak fizikai terheléses módszernél jóval könnyebben kivitelezhető farmakológiai terheléssel (stresszel) történő kombinációja tette a stressz echocardiographiát egy klinikailag rendkívül értékes vizsgálómódszerré [118, 119], melynek ma három altípusát különböztetjük meg: fizikai terheléses (döntött kerékpár), gyógyszeres (dipyridamol, dobutamin) és elektromos (ideiglenes vagy már meglévő definitív pacemakerrel való ingerlés) [117].

Myocardialis ischaemia szempontjából a stressz echocardiographia diagnosztikus végpontjaként alapvetően (és tradicionálisan) a oxigénkínálat-oxigénigény imbalance talaján kifejlődő ischaemiát és következményesen a detektálható regionális falmozgászavar megjelenését tekintjük abban az esetben, ha az adott régióban nyugalomban normális viszonyok észlelhetőek [117]. A regionalitásnak köszönhetően a módszer az ischaemia lokalizációja mellett annak kiterjedtségét is alkalmas kimutatni. Az ún. kettős válasz - a már meglévő WMA alacsony intenzitású stressz alkalmazása mellett javulást mutat (ez az életképességi vizsgálatok pozitív végpontja), majd a terhelés csúcsán a regionális kontrakció ismét romlik - szintén fontos markere az ischaemia kimutatásának (pl. krónikus teljes elzáródások recanalizatio indikációjának felállításakor) [117]. Az ESC hivatalos expert consensus dokumentuma más vizsgálati végpontokat is megjelöl, azokat – nem feltétlenül diagnosztikus értékkel bíró jellegükre tekintettel - később, a vizsgálati protokollokban részletezem.

A stressz echocardiographia alkalmazhatóságának fiziológiai és patofiziológiai alapjai:

1. Függetlenül az alkalmazott stressz formájától, az ischaemiás kaszkád alapvetései minden vizsgálat közben érvényesek, ami az elvi alapját képezi annak, hogy az eljárás jobb érzékenységgel rendelkezik az ischaemia kimutatásában az EKG bármely formájánál (nyugalmi és terheléses) [33]. A szenzitivitás tovább fokozható intravénás kontrasztanyag [120] és/vagy 3D leképezés alkalmazásával [121].

2. Az ischaemia a subendocardium felől a subepicardium fele terjed, ami a coronaria flow rezerv (CFR) szempontjából jelentős megállapítás.

3. A CFR a coronariarendszer áramlási tartalékát, a vazodilatációra való képességét kifejező paraméter, mely definíció szerint a maximális hyperaemia alatti véráramlás és a nyugalmi véráramlás hányadosaként értelmezhető, normál értéke >2 [122]. Az így kapott index leírja az adott myocardium régió megnövekedett anyagcsere igényeinek kielégítésére szolgáló áramlási válaszkészségét és egyszerre nyújt információt a teljes coronariarendszerről az epicardialis ágaktól egészen a kapillárisok szintjéig [123].

A CFR értékét fokális epicardialis coronaria laesio, diffúz (epicardialis és arterioláris szintű) CAD, izolált microvascularis CAD és ezek bármilyen kombinációja is befolyásolhatja, aminek következtében a coronariakeringés fokozott igénybevétel esetén elégtelenné válhat a myocardialis metabolizmus megnövekedett szükségleteinek a kielégítéséhez, a megfelelő áramlásnövekedés biztosításához, ami ischaemia kialakulásához vezet [123]. A metabolikus (áttételesen az oxigénkínálat-oxigénigény) imbalance talaján kialakult ischaemia pedig legelőször – és legnagyobb mértékben egyaránt - a subendocardiumot érinti, köszönhetően elsősorban az ebben a rétegben mérhető legmagasabb extravascularis nyomásnak [117]. Mivel normális körülmények között a myocardium falvastagodásáért elsősorban a subendocardialis réteg a felelős (és nem a transmuralis flow), a CFR romlása (vagyis az ischaemia megléte) itt vezet először funkcióvesztéshez, ezáltal a falvastagodás elmaradásához, regionális falmozgászavar megjelenéséhez.

Logikus tehát, hogy a stressz echocardiographia alatt detektált újkeletű regionális falmozgászavar a CFR egy indirekt, helyettesítő markere [99].

4. A vertikális steal-effektus alapfeltétele egy epicardialis coronaria szűkület jelenléte, aminek következtében - leegyszerűsítve - a subepicardium vért "lop" a subendocardium felől, hogy kielégítse a saját myocardium ellátási rétegének az oxigénigényét. A patofiziológiai eseménysorozat a myocardium fokozott igénybevételének folytán jelentkező, fix epicardialis coronaria stenosis jelenléte mellett bekövetkező coronaria abszolút flow növekedésre vezethető vissza, mely állapot elérhető a stressz echocardiographia minden formájában (fizikális terhelés, a pozitív inotrop

dobutamin, vagy a vazodilatátor dipyridamol, esetleg pacemaker által vezérelve) Ezekben az esetekben az epicardialis flow növekedése a post-stenoticus nyomás eséséhez, következményesen a subendocardium perfúziós nyomásának súlyos fokú csökkenéséhez vezet. A jelenség eredményeképp kifejlődő subepicardialis praestenoticus hyperperfusio ellenére ugyanitt subendocardialis hypoperfusio, csökkent subendocardialis abszolút flow alakul ki, a transmurális flow növekedés pedig paradox módon – a subendocardialis ischaemiának köszönhetően - regionális falmozgászavar kialakulásával jár együtt [117].

5. A horizontális steal effektus érvényre jutásához jól működő kollaterális keringés jelenlétére van szükség két különböző epicardialis coronaria ellátási területe között. A jelenség kialakulásának alapja a donor ér (legalább részlegesen) megtartott arterioláris szintű vazodilatátoros válaszreakció képessége és ennek a hiánya a recipiens oldalon. Ezen feltételek teljesülése esetén vazodilatáció kialakulásakor (okok mint fentebb) az áramlás a kollaterálisokon belül a nyugalmi alá csökken és ischaemia alakul ki, mely akár a donor oldalt is érintheti [117].

1.6.1.1.1. Dobutamin stressz echocardiographia

Habár a stressz echocardiographia eredeti prototípusa a fizikai terheléssel kombinált echocardiographia volt, ugyanakkor ez a módszer sok szempontból nem alkalmas univerzális használatra. Többek között ízületi bántalmak, légzőszervi betegségek, fáradékonyság, hyperventilatio okozta excesszív mellkasmozgás nehezíthetik meg vagy tehetik lehetetlenné a vizsgálómódszer alkalmazását, emelve az interobserver variabilitást és rontva a diagnosztikus pontosságot.

Ezeknek a nehézségeknek a kiküszöbölésére jelent megoldást az ún. farmakológiai stressz echocardiographia, melynek egyik altípusa a dipyridamol, míg a másik a dobutamin alkalmazásával valósul meg. Függetlenül attól, hogy a két ágens különböző haemodynamikai mechanizmussal fejti ki hatását a myocardium keringésére (a dobutamin az oxigénigény növelésével [124], míg a dipyridamol a subendocardialis flow csökkentésével [125]), a két altípus diagnosztikus pontossága, szenzitivitása és indikációs területe is gyakorlatilag megegyezik [117, 126, 127]. A megfelelő stresszor

kiválasztása minden esetben elsősorban az alkalmazott gyógyszerre vonatkozó kontraindikációk (pl. bronchospasmus, hipertóniás állapot, bradycardia, tachycardia, stb.) jelenléte, valamint a vizsgálatot végző személy tapasztalata, preferenciája alapján, illetőleg a vizsgálat lokális elérhetősége alapján történik [117].

A β_1 (jóval kevésbé a β_2 és az α_1) receptorok aktiválásán keresztül a dobutamin markáns pozitív chrono-, dromo- és inotrop hatással bír, ezáltal a dobutamin stressz echocardiographia (DSE) elsősorban a myocardium oxigénigényének növelése révén képes ischaemiát provokálni. Ennek fiziológiai hátterét egyrészt a subendocardium subepicardiumét jelentősen meghaladó oxigénigénye, másrészt a subendocardialis rétegben lévő rezisztencia erek nyugalmi állapotban is dilatáltabb állapota – következményesen kevesebb áramlási tartalék fokozott igénybevételkor – szolgáltatja.

Az esetek döntő többségében a folyamatosan – megfelelő protokoll szerint – adagolt dobutamint a betegek jól tolerálják, és bár a mellékhatások ritkák, azok rendkívül súlyosak is lehetnek (pl. kamrai tachycardia, kamrafibrilláció, AMI, súlyos hypotonia, halál). A dobutamint az életkor alapján meghatározott (diagnosztikus végpontok között lásd később) kamrai célfrekvencia elérése érdekében intravénás atropin alkalmazásával lehet kiegészíteni, melynek mellékhatásaival (látászavar, fényérzékenység, intraocularis nyomás növekedése, mellkasi fájdalom, stb.) szintén számolni kell [117].

A DSE kiváló diagnosztikus pontossággal és szenzitivitással rendelkezik feltételezett CAD eseteiben, valamint kiemelkedő prognosztikus jelentőséggel bír nem komplikált acut myocardialis infarctust követően nem csupán az infarcerált terület életképességének vizsgálatában, hanem – és ezt hangsúlyozva a disszertáció szempontjából - a non-culprit laesiok funkcionális jelentőségének megítélésében is [99, 112, 113, 117, 128-130].

1.6.1.2. Coronaria Computer Tomographia Angiographia

Az atherosclerosis folyamata a non-atheroscleroticus intima megvastagodással kezdődik, mely aztán – progresszív, szisztémás betegség lévén – atheroscleroticus plakkokká alakulnak [131]. A coronariák computer tomographiás képalkotással végzett angiographiás (coronaria computer tomographia angiographia, CCTA) vizsgálata az elmúlt évtizedekben óriási fejlődésen ment keresztül és a modern CT-berendezések

segítségével minimális röntgensugár- és kontrasztanyag terhelés mellett képes a CAD kimutatására (atherosclerosis különböző formái, plakk progresszió, -ulceráció, -ruptura) valamint a plakkok gyakorlatilag szöveti szintű karakterizálására [132]. Köszönhetően elsősorban a felsoroltaknak, a CCTA ma a koszorúér betegség első vonalbeli non-invazív diagnosztikus eszköze és a CAD multidiszciplináris (immunológia, kardiológia, patológia, stb.) megközelítésének központi szereplője [33, 132].

A módszer alkalmas az ún. vulnerábilis plakkok - az atheroscleroticus folyamatok morfológiai jellemzői alapján egy későbbi cardiovascularis esemény (acut coronaria syndroma és annak szövődményei) kialakulása szempontjából magas rizikóval bíró manifesztációi – szisztematikus keresésére és felismerésére. A vulnerábilis plakk CCTA-val identifikálható jellemzői (pl. napkin ring jel [133], pozitív remodelling [134], vékony fibroticus sapkával rendelkező plakk [135], foltos kalcifikáció [136], plakkon belüli neovascularisatio [137], stb.) kiváló összefüggést mutatnak az instabil plakk hisztopatológiai analízisek során leírt attribútumaival, mely a CCTA-t ebben az aspektusban a legfontosabb non-invazív diagnosztikus metódussá teszi [132, 138].

A CCTA sokrétű információt nyújt a CAD jelenlétéről, illetve annak kiterjedtségéről, ennek fontos kelléke a kalcifikált laesiok kimutatása, az ún. Ca-scoring. A Sir Godfrey Hounsfield munkássága kapcsán [139], róla elnevezett, a radiodenzitás kvantitatív leírására alkalmazott Hounsfield skála segítségével meghatározható az epicardialis coronariák kalcifikációjának mértéke. A számítás alapja egy natív felvétel készítése, ami után az epicardialis coronariák lefutásának megfelelően, egy félautomata szoftver által azonosított >130 HU sugárgyengítő képességgel rendelkező pixel kalciumként kerül értékelésre. A mért adatok ezután az Agatston-score rendszerben – alapja a területdenzitás – adódnak össze [140]. A módszer gyors, relatíve egyszerű és jól reprodukálható [141], a pontértéknek pedig a hosszútávú kimenetel szempontjából prognosztikus jelentősége van [142].

Sok kiváló tulajdonságának dacára a CCTA a klinikai gyakorlatban – köszönhetően a kiváló negatív prediktív értékének (95-100 %) [140] – elsősorban az obstruktív CAD kizárására használatos [33]. Habár a vizsgálómódszer eredeti (és ma is legjelentősebb) indikációs köre a krónikus coronaria syndroma kivizsgálására összpontosul, az utóbbi években egyre nagyobb teret nyer az NSTEMI-ACS alacsony és

közepes rizikójú eseteiben is, ahol elsősorban szintén szignifikáns CAD kizárására alkalmazható [72, 143].

1.6.1.3. CT-FFR

A CCTA magas szenzitivitással rendelkezik az obstruktív, jelentős lumenszűkület megerősítésére [144], ugyanakkor fajlagossága a folyamatos fejlesztések ellenére limitált. Habár a vizsgálat segítségével megfelelő képminőség és betegcompliance esetén meghatározható az adott lumenszűkület mértéke (diaméter és area stenosis), ugyanakkor az anatómiai súlyosságot sok esetben túlbecsüli és ezt a pontatlanságot tovább rontja a kalcifikáció jelenléte. Szükséges hangsúlyozni, hogy a CCTA - minden előzőleg részletezett értéke ellenére - csupán anatómiai képalkotásra képes, ami funkcionálisan szignifikáns coronaria laesiok (az angolszász irodalomban gyakran ischaemia causing lesion-nek nevezett) igazolására elégtelenné teszi [145].

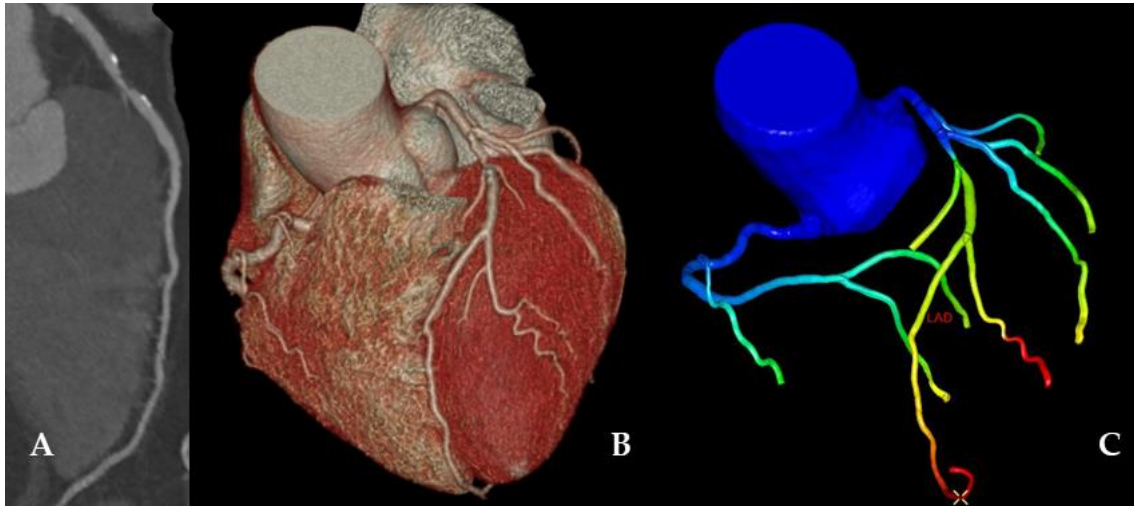
A CCTA által nyújtott, tisztán anatómiai információk diagnosztikus gyengeségeinek és ezáltal a klinikai döntéshozatalban betöltött limitációinak ismerete vezetett a CCTA funkcionális eszköztárral való bővítésének igényéhez, majd a fejlesztések és kutatások révén a CT-alapú non-invazív, számítógépes áramlás dinamikai szimuláció által kalkulált frakcionális flow rezerv (CT-FFR) megszületéséhez [146, 147].

A szimulációra két lehetőség áll rendelkezésre:

1. Off-site: Az analízisre kerülő CCTA teljes képanyagának a módszert feltaláló cég (HeartFlow, Mountain View, California, USA) rendelkezésére bocsátását követően az általuk fejlesztett és kizárólagosan alkalmazott szoftver segítségével – tehát nem a vizsgálatot végző orvosok által - történik a szimuláció.

2. On-site: Az analízisre kívánt CCTA egyelőre kereskedelmi forgalomban nem lévő, az adott CT készüléket gyártó cégek prototípus szoftvereinek a segítségével, a vizsgálatot végző orvosok révén készül el a szimuláció.

Mindkét esetben a CT-FFR szimuláció klasszikus 2D-képképzést és 3D leképezést igényel, a CT-FFR értéke pedig az ábrázolt epicardialis coronariarendszer bármely pontján meghatározható (**3. Ábra**).



3. Ábra: A konvencionális CCTA-tól az on-site CT-FFR szimulációig: reprezentatív példa (saját vizsgálati anyagunkból [148]).

A: konvencionális 2D CCTA az LAD-ról; B: a major epicardialis coronariák 3D leképezése; C: az epicardialis coronariarendszer CT-FFR szimulációjának 3D képe (a melegebb színek alacsonyabb CT-FFR értékre, ezáltal funkcionálisan súlyosabb szűkület jelenlétét dekódolják).

Rövidítések: CCTA – coronaria CT-angiographia; CT-FFR – CT-vel szimulált frakcionális flow rezerv; LAD – bal elülső leszálló coronaria

Összehasonlítva az invazív frakcionális flow rezerv (FFR_i) eredményeivel, az off-site CT-FFR stabil anginában szenvedő betegpopulációban széleskörűen validált. Ebben a betegpopulációban a CT-FFR kiváló diagnosztikus pontossággal képes egy lumenszűkület által okozott nyomásesés becslésére, mely a klinikai tanulmányok alapján meghaladja a coronaria stenosisok tisztán anatómiai megközelítését [149-151], s teszi mindezt hyperaemia alkalmazása nélkül.

Az elmúlt években – bár egyelőre elsősorban kutatási és szoftverfejlesztési céllal – végzett vizsgálatok az on-site módszerrel kapcsolatban is remek diagnosztikus

teljesítményről, intra- és interobserver variabilitásról számoltak be, szintén meghaladva az anatómiai alapú stenosis analízis teljesítőképességét [152].

A CT-FFR elsősorban stabil anginában szenvedő betegek esetében használatos és validált, az acut coronaria syndromához társult non-culprit laesiok vizsgálatában egyelőre kevés adat áll rendelkezésre, azok is csupán az off-site módszert vizsgálták [153, 154].

1.6.2. Invazív vizsgálatok

1.6.2.1. Invazív coronaria angiographia

A szívkatóerezés technikájának kifejlesztéséért Werner Forssmann, André Cournand és Dickinson Richards 1956-ban orvosi Nobel-díjat kapott, ekkor azonban még csak a jobb szívfél vizsgálatára volt lehetőség, ezáltal elsősorban nyomásméréseket és gyógyszeres kezeléseket tudtak elvégezni [155]. Mason Sones 1958-ban egy jobb coronaria kanülálásával elvégezte az első szelektív invazív coronarographiát [156], ami után az invazív coronarographia hosszú ideig csak kritikus állapotú betegeken végzett, magas rizikójú, csak tercier centrumokban alkalmazható beavatkozásnak számított. A jeget Andreas Grüntzig törte meg 1977-ben, amikor végrehajtotta az első percutan transzkatóeres coronaria angioplasticát [157], ami után az invazív coronaria angiographia, valamint a percutan revascularisatio robbanásszerű fejlődésnek indultak.

A non-invazív vizsgálmódszerek technikai fejlődése, kutatási eredményeik és az elérhetőségük javulása ellenére az epicardialis coronariák vizualizációját legjobb tér- és időbeli felbontással lehetővé tevő, egyszerre diagnosztikus (anatómiai és funkcionális) és terápiás (PCI) lehetőséget nyújtó, de invazív természetéből fakadóan potenciális súlyos szövődmények esélyét magában hordozó volta ellenére az ICA maradt a gold standard eszköz a CAD kiterjedtségének és súlyosságának a megítélésében.

A nagy randomizált vizsgálatok a kemény végpontok szempontjából nem támasztották alá a tervezett percutan intervenciók hosszútávú additív eredményességét az optimális gyógyszeres kezeléssel szemben [27]. Az ennek ellenére fennálló "túlhasználatot" visszaszorítandó és a betegbiztonságot előtérbe helyező céllal az ACC és az AHA (más diszciplínákat és subspecialitásokat is bevonva) megalkotta az ICA megfelelő felhasználási feltételeit (Appropriate Use Criteria) [158].

A beavatkozások során az epicardialis coronaria szűkületek anatómiai súlyosságának rendkívül inszufficiens, az operatőr általi vizuális megítélésén túl az adott készülék gyártójának saját fejlesztésű szoftvere is rendelkezésre áll a stenosisok analizésére (kvantitatív coronaria angiographia, QCA). A szoftveres elemzés során a szűkületek hossza és mértéke (MLDS%) kiválóan meghatározható, azonban - ahogyan fentebb már részletesebben tárgyaltam - az MLDS% bizonyos tartományon belül nem korrelál jól a szűkületek funkcionális jelentőségével [95-97]. Fontos hangsúlyozni, hogy az ACS ellátása céljából végzett ICA a non-culprit laesiók anatómiai mértékét is sok esetben túlbecsüli [102].

A tisztán anatómiai stenosis analízis ismert limitációi és a plakk karakterizálás szempontjából kifejezetten gyenge diagnosztikus teljesítményű ICA a coronaria fiziológia vizsgálati módszerek teljes arzenálja és az azonnali intervenció lehetősége miatt továbbra is megkerülhetetlen és egyben nélkülözhetetlen szereplője mind a krónikus coronaria syndroma, mind pedig az acut coronaria syndroma menedzsmentjének.

1.6.2.2. Invazív frakcionális flow rezerv

Nico Pijls és Bernard de Bruyne 1993-ban ismertettek egy invazívan, nyomásmérő vezetődrót segítségével mérhető indexet, melyet frakcionális flow rezervnek (FFR) neveztek el [159]. Az invazív FFR (FFR_i) definíció szerint egy szűkülettel terhelt érben mért maximális áramlás és a stenosis hipotetikus hiányában mérhető maximális áramlásának a hányadosa [90].

Vazodilatatív ágensek (nitrát, adenzin) alkalmazásával maximális hyperaemia, maximális áramlás (flow) alakul ki, ezzel a vascularis rezisztencia elhanyagolhatóvá válik, aminek a következtében a flow arányos lesz a coronariákban tapasztalható nyomással. Szűkülettől mentes epicardialis coronariák esetében a nyomásesés a proximalis és distalis szakaszok között maximális hyperaemia mellett is elhanyagolható, egy szűkület jelenléte viszont jelentős flow veszteséssel, az előzőből következően nyomáseséssel járhat. Erre alapozva tehát a gyakorlatban az FFR_i a szűkülettől distalisán (Pd, a nyomásmérő dróttal mérve) és attól proximalisan (Pa, az aortában a katéter hegyénél mérve), maximális hyperaemiában mért intracoronariás középnyomások hányadosa (Pd_{mean}/Pa_{mean}) [90].

A vazodilatatív gyógyszerek alkalmazásával a microvascularis rezisztencia epicardialis coronaria stenosis jelenlétében és hiányában egyaránt minimálisra csökken, ezáltal az FFRi a microvasculatúrától független modalitássá, az epicardialis coronariák specifikus vizsgálómódszerévé válik.

Az FFRi maximális értéke minden epicardialis coronariára vonatkozóan 1.0, a jelenleg elfogadott és alkalmazott cut-off értéke pedig ≤ 0.80 (az eredeti ≤ 0.75 volt [160]). A cut-off érték alatt szignifikáns myocardialis ischaemia jelenléte az adott coronaria ellátási területén igen valószínű, felette viszont ennek az esélye elhanyagolhatóan alacsony [90]. Az FFRi összességében arról is tájékoztatást nyújt, hogy a vizsgált epicardialis coronaria laesio intervenciója mekkora áramlásnövekedést okozhat [90].

Az FFRi könnyen elérhető, alkalmazása rövid tanulási időt igényel, relatíve olcsó, gyors és kiválóan reprodukálható vizsgálómódszer, melynek alkalmazhatóságát rengeteg randomizált vizsgálat támasztja alá krónikus coronaria syndromában és acut coronaria syndromában egyaránt [160-162]. Ugyanakkor szükséges hangsúlyozni, hogy a microvasculatúráról (az előzőleg leírtaknak megfelelően) semmiféle információt nem nyújt [90, 123], a kemény végpontok (pl. halálozás, acut myocardialis infarctus) tekintetében prognosztikus jelentősége kérdéses és NCL-k kapcsán non-invazív módszerekkel jelentősebb vizsgálat nem validálta alkalmazhatóságát.

2. Célkitűzések

Míg krónikus coronaria syndromában a határérték coronaria stenosisokkal kapcsolatos diagnosztikus algoritmusok és terápiás lépések relatíve egységesek, addig az acut coronaria syndroma során akcidentálisan felfedezett non-culprit laesiok menedzsmentje korántsem az. Az ACS miatt invazív kivizsgálásra kerülő betegek legalább 40 %-ában jelen lévő non-culprit laesiok detektálása rendkívül fontos, hiszen a rövid-, illetve hosszútávú mortalitás ebben a betegcsoportban magasabb, mint az 1-ér betegségben szenvedőkénél [101, 163-168], ugyanakkor az angiographiás (anatómiai) szempontból határérték NCL-k funkcionális jelentőségének megítélése és a kezelés megválasztása nagy dilemmát jelent a mindennapi gyakorlatban.

Több klinikai vizsgálat igazolta a teljes revascularisatio előnyét a csak a culprit laesio ellátására szorítókozó stratégiával (culprit-only strategy) szemben, nincs azonban egyértelmű állásfoglalás sem a határérték non-culprit laesiok kivizsgálása szempontjából optimális vizsgálómódszer megválasztására, sem a vizsgálatok, vagy azok eredményei alapján szükséges revascularisatio időzítésére vonatkozóan [48, 72, 102, 111].

Az FFRi stabil coronaria laesiokkal (SCL) rendelkező, stabil angina pectorisban (SA) szenvedő betegek esetében non-invazív módszerekkel szemben többszörösen validált [120, 169-172], gold standard invazív vizsgálati eszköz a laesio specifikus ischaemia megítélésében [33, 162, 173]. Habár az FFRi-vezérelt NCL menedzsment javítja a betegek kimenetelét (bár a halálozást és a myocardialis infarctusok számát jelen tudásunk szerint érdemben nem befolyásolja, lásd 1.5.2.), diagnosztikus pontosságát határérték NCL-k vonatkozásában non-invazív kompetitorral összehasonlítva még alig vizsgálták.

Stabil anginában az on-site CT-FFR rendkívüli pontosságú diagnosztikus eszköznek bizonyult a laesio specifikus ischaemia vizsgálatában [152], ugyanakkor a határérték NCL-kal kapcsolatban ezek az adatok hiányoznak (az off-site is csak igen szórványos szakirodalommal bír [153, 154]). Ezen felül a CT-FFR (off-site és on-site egyaránt) diagnosztikus teljesítménye non-invazív jellege ellenére más non-invazív vizsgálómódszerekkel alig került direkt összehasonlításra.

Mindezekkel ellentétben a DSE diagnosztikus kapacitása és prognosztikus jelentősége stabil anginában és non-culprit laesiok vizsgálatában egyaránt bizonyított [112, 113, 117, 174, 175].

Alapozva az eddig részletezettekre, kutatómunkám során két klinikai vizsgálatban tanulmányoztuk a határérték coronaria laesiok multimodális megközelítésének jelentőségét.

Az első vizsgálat (FFRi vs. DSE study) célkitűzései:

1. Meghatározni az FFRi diagnosztikus teljesítményét ACS során felfedezett határérték NCL-k vizsgálata során két, előre definiált cut-off értékkel, világviszonylatban elsők között alkalmazva non-invazív referencia standard kompetitort (DSE).

2. Ezt a teljesítményt összehasonlítani azzal a diagnosztikus teljesítménnyel, amit az FFRi a studyba szimultán bevont SA betegek határérték stabil coronaria laesioinak kivizsgálása során nyújt.

A második vizsgálat (On-site CT-FFR study) célkitűzései:

1. Meghatározni az on-site CT-FFR diagnosztikus teljesítményét, felhasználhatóságát határérték NCL-k vonatkozásában.

2. Kivizsgálni, hogy ebben a klinikai szituációban az on-site CT-FFR diagnosztikus kapacitása meghaladja-e a konvencionális CCTA alapú anatómiai stenosis analízisét.

3. Világviszonylatban elsőként invazív (FFRi) és non-invazív (DSE) referencia standard módszert egyszerre alkalmazva az on-site CT-FFR-vel szemben.

3. Módszerek

3.1. FFRi vs. DSE study

3.1.1. Betegszelekció

Prospektív vizsgálatunkba ICA során felfedezett, ≥ 1 határérték (MLDS% QCA-val mérve 30-70 % [98]) coronaria stenosisal rendelkező betegeket vontunk be 2014 decembere és 2017 decembere között.

A teljes vizsgálati populációt **175 fő** alkotta (Flow chart: Mellékletek, **M1 Ábra**), akik két csoportba kerültek:

1. **SA csoport (86 fő):** stabil anginás betegek, ≥ 1 bevonásra alkalmas SCL (összesen **109 SCL**).

2. **ACS csoport (89 fő):** ACS miatt kezelt betegek és ≥ 1 bevonásra alkalmas NCL (összesen **116 NCL**).

Az SA csoportban az ICA indikációját pozitív/nem egyértelmű ischaemia teszt, pozitív/nem egyértelmű CCTA, vagy magas PTP adta, a study idejében érvényben lévő guideline-nak [27] megfelelően (**1. Táblázat**).

Az ACS csoportba kizárólag az ESC 3. univerzális definíciója (a vizsgálat kezdetén még érvényben lévő [40]) alapján meghatározott 1-es típusú AMI, valamint UAP miatt kezelt betegek kerülhettek. A STEMI és NSTEMI a hatályos guideline-ok szerint kerültek megállapításra.

Az SA csoportban az FFRi-t az iniciális ICA során, míg az ACS csoportban halasztottan, az ACS után legalább 1 hónappal [medián: 62 nap; interkvartilis terjedelem (IQR): 49-79.5 nap] végeztük el. Az SA csoportban tehát az FFRi megelőzte a DSE vizsgálatot, míg az ACS csoportban a sorrend fordított volt. A két vizsgálatot egymáshoz képest 3 hónapon belül teljesítettük mindkét csoportban (SA csoport medián: 29 nap, IQR: 10.5-44.25 nap, ACS csoport medián: 12 nap, IQR: 5-21.5 nap).

Az ACS csoportban a culprit laesiok ellátása az esetek döntő többségében PCI-vel történt (N=82; 92.2 %), néhány esetben (N=7; 7.8 %) azonban kis érkaliber miatt konzervatív kezelést indikáltunk.

A vizsgálati protokoll szerint anatómia alapján szignifikánsnak véleményezett (MLDS%>70 %), legalább 2.5 mm átmérőjű ágakon lévő szűkületek intervencióit a tervezett DSE vizsgálatokat megelőzően mindkét csoportban elvégeztük, hogy azok ne befolyásolhassák a study-ba bevont laesiokra vonatkozó eredményeket.

A non-invazív és az invazív vizsgálatot végző kardiológusok nem ismerhették egymás eredményeit, az adatokat az analízis fázisában, a coronaria dominanciát is figyelembe véve egyeztettük össze.

1. Táblázat: *Az invazív coronarographia indikációi, valamint a preoperatív vizsgálatok megoszlása az SA csoportban.*

Rövidítések: CCTA – coronaria computer tomographia angiographia; MRI – mágneses magrezonancia képalkotás; N – elemszám; SA – stabil angina; SPECT - single photon emissziós computer tomographia

Indikáció (N=86)	
Angina pectoris, N (%)	74 (86.0)
Szívelégtelenség, N (%)	12 (14.0)
Ischaemia tesztek és képalkotó vizsgálatok (N=49)	
Terheléses EKG, N (%)	33 (66.35)
SPECT, N (%)	3 (6.1)
CCTA, N (%)	12 (24.5)
Stressz MRI, N (%)	1 (2.05)

A vizsgálat kizárási kritériumai:

1. életkor <18 év vagy >80 év, 2. LM stenosis (QCA alapján ≥ 50 %), 3. súlyos, beavatkozást igénylő billentyűbetegség, 4. co-domináns coronaria keringés, 5. coronaria anomália, 6. ACS non-obstruktív coronaria betegség talaján, 7. súlyos kontrasztallergia és/vagy anaphylaxiás reakció a kórelőzményben, melyet nem ismert kontrasztanyag okozott, 8. insufficiens képminőség DSE elvégzésére kontrasztanyag adása ellenére is, 9. a beteg nem képes beleegyezését adni a vizsgálatban való részvételhez, 10. ismert non-cardiovascularis betegség rossz prognózissal (várható élettartam < 2 év), 11. terhesség.

A vizsgálatot az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (engedélyszám: 483/2014), melyet nemzetközi adatbázisban is regisztráltunk (egyedi azonosító: NCT03383718; <http://www.clinicaltrials.gov>).

3.1.2. Invazív coronarographia és FFRi

Az invazív coronaria angiographia, a QCA stenosis analízis (a MLDS% meghatározása az ICA képi dokumentációja alapján, automatizált szoftver segítségével történt, melyen kijelöltük a proximális és distalis referencia pontokat [176]), valamint az FFRi [177] a nemzetközi protolloknak megfelelően, az esetek döntő többségében artéria radiális behatolásból történt.

A nyomásmérő drót (Aeris vagy Certus, St. Jude Medical, Saint Paul, Minnesota, USA) és az intraaorticus nyomás (Pa, a guiding katéterről elvezetve) protokoll szerinti [177] ekvalizációját, majd a nyomásmérő drótban lévő szenzor vizsgálni kívánt szűkület alá (Pd) történő levezetését követően az FFRi érték a Pd/Pa folyamatos mérése alapján került meghatározásra szisztémás adеноzin (140-180 µg/kg/min) és intracoronariás bólus nitroglicerín (100-300 µg) alkalmazása mellett [177].

A vizsgálatban két előre meghatározott FFRi cut-off értéket használtunk (<0.75 és <0.80). A nem konvencionális küszöbértékek alkalmazásának alapjául a Christou és munkatársai által publikált meta-analízis szolgált, melyben az FFRi diagnosztikus pontosságát vizsgálták non-invazív ischaemia tesztekkel szemben ezekkel a cut-off értékekkel [178].

3.1.3. Dobutamin stressz echocardiographia

A vizsgálatok az ESC konszenzus dokumentuma alapján [117], a 16-szegmentumos bal kamrai modellnek megfelelően [71], egy Vivid-7 készüléken (General Electric Healthcare Europe, Chalfont St. Giles, UK) történtek.

A betegeknek a számukra korábban előírt béta-blokkoló kezelésüket a vizsgálat előtt minimum 24 órával fel kellett függeszteniük, más gyógyszerelésükön azonban nem változtattunk.

Elégtelen képminőség eseteiben intravénás kontrasztanyagot (Sonovue, Bracco, Olaszország) alkalmaztunk.

A DSE ischaemia szempontjából meghatározott végpontjai a következők voltak: újkeletű, vagy nyugalomban is meglévő, de romlást mutató regionális falmozgászavar, illetve kettős válasz kialakulása ≥ 2 (coronaria ellátási terület szempontjából) összetartozó myocardium szegmentumban.

Egyéb végpontok: maximális gyógyszerdózis alkalmazása; az életkor által meghatározott (220-életkor években megadva) submaximális (85 %) pulzusszám; súlyos mellkasi fájdalom; kamrai tachycardia/kamrafibrilláció; a beteg kérése [117].

A coronaria ellátási területeknél az ESC ide vonatkozó konszenzus dokumentumát vettük alapul [71]. Minden myocardium szegmentum a falmozgása minősége alapján a vizsgálat kezdetén (nyugalomban) és a terhelés csúcán is pontszámot kapott (szegmentális score; normokinesis=1, hypokinesis=2, akinesis=3, dyskinesis=4, 0=nem megfelelően ábrázolható). A szegmentális score-okból globális és regionális falmozgás score indexet (wall motion score index, WMSI) kalkuláltunk (WMSI=a szegmentális score-ok összegének és a látott szegmentumok számának a hányadosa; a globális érték esetén ez utóbbi szám a modellből fakadóan 16, míg a regionális érték kiszámításakor az adott coronaria ellátási területéhez tartozó szegmentumok száma, lásd: Mellékletek fejezet). A WMSI nyugalomban és a terhelés csúcán is meghatározásra került, melyek különbségéből (nyugalmi mínusz csúc), illetve arányukból (csúcs/nyugalmi) újabb paramétereket (Δ WMSI és WMSI rest/peak) származtattunk [179-182].

A felvételeket két, egymástól független, DSE elvégzésében és értékelésében jártas kardiológus interpretálta, diszkordáns esetekben a végső döntést a kijelölt DSE-expert (Andrássy Péter) hozta meg.

A DSE részletes protokollja megtalálható a Mellékletekben.

3.2. On-site CT-FFR study

3.2.1. Betegszelekció

Második vizsgálatunk szintén prospektív jellegű volt, melybe 2017 márciusa és 2019 márciusa között **68**, ACS-miatt kezelt, ≥ 1 revascularisatorra alkalmas határérték (MLDS% QCA-val 30-70 % [98]) NCL-lel rendelkező beteget vontunk be (Flow chart: Melléklet **M2 Ábra**) és **89 NCL**-t vizsgáltunk.

Az AMI meghatározása ebben a vizsgálatban már a 4. univerzális definíció szerint történt. Ebbe a vizsgálatba szintén csak az 1-es AMI típusba tartozó, valamint UAP miatt kezelt betegek kerülhettek. A STEMI és NSTEMI-ACS a hatályos guideline-ok alapján kerültek diagnosztizálásra.

A ≥ 2.5 mm átmérőjű ereken lévő, anatómiailag szignifikánsnak definiált (MLDS% >70 %) NCL-k intervencióját a DSE előtt elvégeztük, hogy a vizsgálat eredményét a study szempontjából ne befolyásolhassák.

A vizsgálat kizárási kritériumai:

1. életkor <18 év vagy >80 év, 2. LM stenosis (QCA alapján ≥ 50 %), 3. súlyos, beavatkozást igénylő billentyűbetegség, 4. co-domináns coronaria keringés, 5. coronaria anomália, 6. ACS non-obstruktív coronaria betegség talaján, 7. MLDS% >70 % (krónikus teljes occlusio is) vagy <30 %, 8. súlyos kontrasztallergia és/vagy anaphylaxiás reakció a kórelőzményben, melyet nem ismert kontrasztanyag okozott, 9. kónikus veseelégtelenség (4. stádium vagy rosszabb), 10. a CT során szükséges együttműködésre (pl. légzési instrukciók) való képtelenség, 11. DSE elvégzéséhez kontrasztanyag adása ellenére is insuficiens képminőség a nyugalmi echocardiographia során, 12. nem megfelelő CCTA képminőség, mely lehetetlenné teszi CT-FFR szimulációt, 13. a beteg nem képes beleegyezését adni a vizsgálatban való részvételhez, 14. ismert non-cardiovascularis betegség rossz prognózissal (várható élettartam <2 év), 15. terhesség, 16. ismert, genetikailag meghatározott cardiomyopathia.

Az index epizódot (ACS) követően a bevont betegek minimum 30 nap elteltével estek át a CCTA vizsgálaton (amennyiben alkalmas volt a képminőség, az on-site CT-FFR szimuláció is 48 órán belül megtörtént a CCTA-t követően). Második lépésként a

DSE következett, legvégül pedig a halasztott FFRi meghatározást végeztük el. Az összes vizsgálat egymáshoz képest 30 napon belül megtörtént.

A non-invazív és az invazív kardiológusok nem ismerhették egymás eredményeit, az adatokat az analízis fázisában, a coronaria dominanciát is figyelembe véve egyeztetttük össze és dolgoztuk fel.

A vizsgálatot az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte (engedélyszám: OGYÉI/5401/2017). A vizsgálat nemzetközi adatbázisban is regisztrációra került: <http://www.clinicaltrials.gov>; azonosító: NCT03988881.

3.2.2. CCTA

A CCTA vizsgálatokat egy 256-szeletes Brilliance iCT scanner-rel (Philips Healthcare, Best, Hollandia), prospektív EKG-kapuzottan, axiális akvizícióval végeztük a testtömeg indexhez igazítottan 100-120 kV csőfeszültséggel és 200-300 mA áramerősséggel. A képi adatok akvizíciója 128x0.625 mm-es detektor kollimátorral és 270 ms-os gantry rotációs idővel történt.

Amennyiben szükséges volt, a vizsgálatához szükséges pulzusszámot béta-blokkoló (metoprolol 50-100 mg per os vagy 5-20 mg intravénásan) adásával érték el. Akiknél a pulzusszám <80/min volt, végdiastoles triggeringet (3-5 %-os fázistoleranciával, az R-R intervallum 73–83 %-a), akiknél pedig a pulzusszám \geq 80/min volt, végsystoles triggeringet (az R-R intervallum 35–45 %-a) alkalmaztunk.

Kontrasztanyagként átlagosan 85–95 ml (4.5–5.5 ml/s áramlási sebességgel, perifériás vénán keresztül) iomeprol-t (Iomeron 400, Bracco, Milánó, Olaszország) használtunk, a megfelelő scan időzítés céljából bal pitvari bólus követéssel. A betegek a CCTA elvégzése előtt 0.8 mg sublingualis nitroglicerint kaptak, kivéve, ha a systoles vérnyomás 100 Hgmm alatt volt. Az így elkészült CCTA adathalmazokat 0.8 mm-es szeletvastagsággal és 0.4 mm-es növekménnyel rekonstruáltuk.

3.2.3. CCTA szegmentáció és on-site CT-FFR szimuláció

A coronaria középvonalak (centerline) először egy automatizált szoftver (Comprehensive Cardiac Analysis és CT-FFR, IntelliSpace Portal Version 9.0.1, Philips

Healthcare, Cleveland, Ohio, USA) segítségével kerültek kijelölésre, majd szintén automatikusan megtörtént a lumenszegmentáció (a hasonló tulajdonságú pixelek homogén területekbe történő csoportosítása). Amennyiben szükséges volt, a centerline-t és a lumen szegmentációt is manuálisan korrigáltuk, ami után a kvalitatív stenosis analízist a Society of Cardiovascular Computed Tomography javaslatainak megfelelően végeztük [140].

A non-culprit laesiok hosszát annak a coronaria szegmensnek az első és utolsó keresztmetszete közötti távolságként értékeltük, ahol a vizsgált plakkk már egyértelműen azonosítható volt.

A stenosisok kvantifikációjához dedikált szoftvert használtunk (Comprehensive Cardiac Analysis, IntelliSpace Portal, Philips Healthcare, Cleveland, Ohio, USA), meghatározva először a minimál lumen diamétert (MLD) és a referencia diamétert, majd származtatva ezekből a konvencionális stenosis analízis paramétereit [MLDS%, minimál lumen area (MLA), MLA%].

Mindezek után a leképezett és megfelelően szegmentált epicardialis coronariarendszert betápláltuk a gyártó on-site CT-FFR prototípus szoftverébe (Version 1.0.2, Philips Healthcare, Cleveland, Ohio, USA), mely egy csoportosított paraméter modellt (lumped model) alkalmazva – integrálva ebbe a beteg-specifikus kondíciókat is – a coronariahálózatot egy egyenlethálózáttá konvergálta, ami alapján szimulálni tudta az epicardialis coronaria vasculaturán belül a nyomásesések mértékét és ezáltal a CT-FFR értéket. Mivel a CT-FFR érték a leképezett epicardialis coronariákon belül bármely ponton meghatározható, így azt a későbbi ICA során alkalmazott nyomásmérő drót szenzor pozíciójával összeegyeztethetően tudtuk megadni.

Az on-site CT-FFR szimulációt követően az analízis során a CT-FFR érték csökkenésének mértékét (CT-FFR drop) is kalkuláltuk az ép coronaria szakasz és a NCL alatt lévő mérési pont között (proximalis mínusz distalis) [183], mely szintén fontos és hasznos markernek bizonyult korábbi vizsgálatokban a laesio specifikus ischaemia meghatározásában.

Az általánosan elfogadott CT-FFR ≤ 0.80 értéket tekintettük funkcionálisan szignifikánsnak [149-151].

3.2.4. Invazív coronarographia és FFRi

Az ICA, QCA és FFRi vizsgálatok protokollja megegyezett az FFRi vs. DSE study-nál (3.1.2. fejezet) leírtakkal. Az FFRi-t a két study között eltelt időnek köszönhetően más kereskedelmi forgalomban lévő, de azonos elven működő nyomásmérő drótokkal végeztük (Pressure Wire X, St. Jude Medical, Saint Paul, Minnesota, USA vagy Comet, Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA). Funkcionálisan szignifikánsnak az FFRi ≤ 0.80 értéket jelöltük meg [161, 162], igazodva a CT-FFR és az FFRi összehasonlítását célul kitűző nemzetközi vizsgálatokhoz.

3.2.5. Dobutamin stressz echocardiographia

A DSE protokollja ebben a vizsgálatban megegyezett az FFRi vs. DSE study-ban részletezettekkel, de a vizsgálatokat már egy Philips Epiq 7 (Philips Healthcare, Best, Hollandia) készüléken végeztük.

Mivel a study elsődleges célja az on-site CT-FFR laesio specifikus ischaemia terén nyújtott diagnosztikus teljesítményének analízise volt, az összehasonlítások során a NCL-k vizsgálata szempontjából legfontosabb DSE ischaemia markert, a terhelés csúcsán mért regionális WMSI-t alkalmaztuk, mely ebben a klinikai szituációban az irodalmi adatok szerint superior a globális WMSI-hez képest [184].

3.3. Statisztikai analízis

A kategorikus változókat egyszerű számok és százalékok formájában, a folyamatos változókat pedig átlag \pm szórás formájában adtuk meg, az adatok normalitását Kolmogorov-Smirnov teszttel vizsgáltuk. Normál eloszlás esetén a folyamatos változókat a csoportok között párosított Student-féle t-próbával, nem normál eloszlás eseteiben pedig , vagy Mann-Whitney U teszttel, vagy Wilcoxon teszttel hasonlítottuk össze. Hogy meghatározzuk a vizsgált módszer kategorikus formájának konkordanciáját (a valódi pozitív és valódi negatív eredmények összegének, valamint az összes eredménynek a hányadosa), a szenzitivitását, a specificitását, a pozitív prediktív értékét (positive predictive value, PPV) és a negatív prediktív értékét (negative predictive value, NPV) a referencia standard módszer kategorikus formáival szemben, 2x2-es kontingencia táblázatok segítségével Pearson-féle kí-négyzet tesztet, vagy Fisher-egzakt tesztet alkalmaztunk. A korreláció analízishez az eloszlásnak megfelelően a Pearson vagy a Spearman korrelációs együtthatókat használtuk.

Speciális analízisek az FFRi vs. DSE study-ban:

A vizsgált modalitás az FFRi, a referencia standard pedig a DSE volt.

Az FFRi és a DSE közötti kapcsolat erősségét szimmetrikus asszociációs mérőszámmal [Cramér-együttható (V)] is jellemeztük.

A szenzitivitás és specificitás együttes alakulásának leírására receiver operating characteristics (ROC) analízist végeztünk, aminek a segítségével meghatározható volt a ROC görbe alatti terület (area under the curve, AUC) is, amely az adott teszt (jelen esetben az FFRi) diszkriminatív kapacitásának, vagyis a diagnosztikus teljesítményének a jellemzésére alkalmas gold standard módszer. A különböző, előre meghatározott és vizsgált FFRi cut-off-ok (<0.80 és <0.75) AUC értékeinek összehasonlítására a non-parametrikus DeLong tesztet [185] használtuk, igazodva a nemzetközi standardokhoz. Az FFRi optimális cut-off értékét a Youden-index segítségével határoztuk meg.

A statisztikai analíziseket az SPSS Statistics 22.0 (IBM, Armonk, New York, USA) és az R v.3.5.1. (R Foundation for Statistical Computing, Bécs, Ausztria) szoftverekkel végeztük, statisztikailag szignifikánsnak a $p < 0.05$ értéket tekintettük.

Speciális analízisek az On-site CT-FFR study-ban:

A vizsgált modalitás az on-site CT-FFR, a referencia standard pedig az FFRi és a DSE volt. A referencia standard módszereket egymással nem hasonlítottuk össze.

Három csoport folyamatos változónak összehasonlításakor az eloszlástól függően ANOVA, vagy Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk. A CCTA alapú konvencionális és funkcionális (CT-FFR) paraméterek FFRi értékre és a terhelés csúcsán mért regionális WMSI-re vonatkozó prediktív értékét univariáns és multivariáns (univariáns analízis során $p < 0.1$ paraméterek kerülhettek be) lineáris regresszió segítségével vizsgáltuk. Mivel a CT-FFR érték és a CT-FFR drop erős korrelációt mutat egymással (oka, hogy a CT-FFR drop kalkulációjának alapja a CT-FFR érték), ezeket a markereket külön multivariáns modellbe helyeztük, kiküszöbölve a multikollinearitás lehetőségét, melyet előtte a variancia inflációs faktor kiszámításával is igazoltunk.

ROC görbék segítségével meghatároztuk a CCTA különböző anatómiai paraméterek és a CT-FFR markerek AUC értékét és ezáltal azok diagnosztikus teljesítményét, majd összehasonlítottuk ezeket egymással és a fenti multivariáns analízis eredményei alapján alkotott modellek diagnosztikus teljesítményével, a DeLong tesztet alkalmazva.

Statisztikai elemzéseinket az SPSS Statistics 25 (IBM, Armonk, New York, USA), a MedCalc v.20.011 (MedCalc Software, Ostend, Belgium) és a GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, San Diego, California, USA) szoftverek segítségével végeztük, a statisztikai szignifikanciát a $p < 0.05$ jelentette.

4. Eredmények

4.1. FFRi vs. DSE study

4.1.1. Demográfia és klinikai prezentáció

A prospektív vizsgálatba 175 beteg [SA csoport: 86 beteg, ACS csoport: 89 beteg (58 STEMI és 31 NSTEMI-ACS)] került bevonásra. Az SA csoportban az ICA indikációja az esetek legjelentősebb részében (86 %) angina pectoris volt, a beavatkozás előtt 43 %-ban történt ischaemia teszt (**1. Táblázat**), a többi beteg (57 %) esetében magas PTP score, vagy pozitív/inkonklúzív CCTA előzte meg az invazív kivizsgálást. Az SA csoportban a bevonás pillanatában gyakoribb volt a súlyosabb angina státusz (a Canadian Cardiovascular Society besorolása alapján), mint az ACS csoportban, ugyanakkor az ACS csoport gyógyszerelése szélesebb körű volt (köszönhetően a szakmai előírásoknak megfelelően bevezetett szekunder prevenciónak). A részletes adatok a **2. Táblázatban** láthatóak.

2. Táblázat: Demográfia, cardiovascularis rizikófaktorok és gyógyszeres kezelés a bevonás időpontjában az SA és ACS csoportokban.

Rövidítések: ACE-i – angiotenzin konvertáló enzim inhibitor; ACS - acut coronaria syndroma; ARB - angiotenzin receptor blokkoló; CCB – kalcium csatorna blokkoló; CCS - Canadian Cardiovascular Society; CV – cardiovascularis; N – elemszám; p – szignifikancia érték; SA - stabil angina

	SA csoport (N=86)	ACS csoport (N=89)	p
Demográfia és rizikófaktorok			
Életkor (év)	62.2 ± 8	59.4 ± 9.3	0.034
Női nem, N (%)	34 (39.5)	19 (21.3)	0.009
Hypertonia, N (%)	77 (89.5)	64 (71.9)	0.003
Diabetes mellitus, N (%)	35 (40.7)	27 (30.3)	0.152
Hyperlipidaemia, N (%)	62 (72.1)	54 (60.7)	0.110
Aktív dohányzás, N (%)	34 (39.5)	48 (53.9)	0.056
Angina státusz (CCS klasszifikáció)			
I, N (%)	25 (29.1)	80 (89.9)	<0.001
II, N (%)	31 (36.0)	5 (5.6)	<0.001
III, N (%)	8 (9.3)	2 (2.25)	<0.001
IV, N (%)	22 (25.6)	2 (2.25)	<0.001
Gyógyszerelés			
Aspirin, N (%)	67 (77.9)	88 (98.9)	<0.001
Clopidogrel/prasugrel, N (%)	32 (37.2)	87 (97.8)	<0.001
ACE-i/ARB, N (%)	74 (86.0)	89 (100)	<0.001
CCB, N (%)	44 (51.2)	21 (23.6)	<0.001
Béta-blokkoló, N (%)	80 (93.0)	87 (97.8)	0.128
Statin, N (%)	70 (81.4)	88 (98.9)	<0.001

4.1.2. Laesio karakterisztika és FFRi

A study során 225 laesiot [109 SCL: 67 bal elülső leszálló (left anterior descending, LAD), 18 bal körbefutó (left circumflex, LCx) és 24 jobb coronaria (right coronary artery, RCA); 116 NCL: 72 LAD, 20 LCx és 24 RCA)] vizsgáltunk, melyek megoszlása a két csoport között nem különbözött ($p=0.967$). Az SA csoportban 24 (28 %), az ACS csoportban pedig 25 (28 %) betegnél találtunk egynél több, a vizsgálatunkra alkalmas laesiot, ezekben az esetekben minden alkalmas laesio a vizsgálatba bevonásra került. Az SCL-k anatómiailag (QCA által mért MLDS%) enyhébbnek bizonyultak, mint a NCL-k az ACS ellátásának időpontjában ($52.0\% \pm 8.5\%$ vs. $54.6\% \pm 7.3\%$; $p=0.017$). Megjegyzendő ugyanakkor, hogy a NCL-k szűkületének mértéke az index epizód és a halasztott ICA között jelentősen csökkent ($54.6\% \pm 7.3\%$ vs. $47.9\% \pm 8.0\%$; $p<0.001$), mely már szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az SCL-k fentebb említett értékei ($47.9\% \pm 8.0\%$ vs. $52.0\% \pm 8.5\%$; $p<0.001$). Az FFRi értékek és az FFRi<0.80 laesio aránya nem különbözött az SA és az ACS csoportok között (0.82 ± 0.07 vs. 0.82 ± 0.08 ; $p=0.940$, illetve 34.9% vs. 31.9% ; $p=0.637$). Az FFRi<0.80 értékekkel jellemzett laesio aránya egyik csoportban sem társultak jelentősebb MLDS%-al az FFRi \geq 0.80 laesiohoz képest (SA csoport FFRi<0.80 vs. FFRi \geq 0.80: $53.6\% \pm 9.4\%$ vs. $51.2\% \pm 7.9\%$; $p=0.165$, illetve ACS csoport FFRi<0.80 vs. FFRi \geq 0.80: $55.3\% \pm 6.8\%$ vs. $54.2\% \pm 7.5\%$; $p=0.438$).

4.1.3. Nyugalmi echocardiographia és DSE

A bal kamrai ejekciós frakció (left ventricular ejection fraction, LVEF) és a nyugalmi globális WMSI jobbnak bizonyult az SA csoportban ($55.6\% \pm 12.0\%$ vs. $47.4\% \pm 7.2\%$; $p<0.001$ és 1.11 ± 0.22 vs. 1.21 ± 0.21 ; $p<0.001$), melynek alapját az ACS csoportban értelemszerűen gyakrabban előforduló (reziduális) nyugalmi WMA adta (74.2% vs. 33.7% ; $p<0.001$). A DSE vizsgálatok során a betegek döntő többsége (SA csoport: 96.5% ; ACS csoport: 93.3%) elérte a célfrekvenciát. A globális Δ WMSI és a WMSI rest/peak arány ugyan magasabb volt az SA csoportban (0.09 ± 0.19 vs. 0.02 ± 0.19 ; $p=0.012$ és 1.08 ± 0.18 vs. 1.02 ± 0.16 ; $p=0.011$), a globális WMSI a terhelés csúcán és a DSE által pozitívnak minősített laesio aránya nem különbözött az SA és az ACS csoportok között (1.20 ± 0.27 vs. 1.23 ± 0.24 ; $p=0.123$, illetve 20.2% vs. 16.4% ;

p=0.460), mint ahogyan a regionális DSE paraméterekben sem találtunk eltérést közöttük (3. Táblázat).

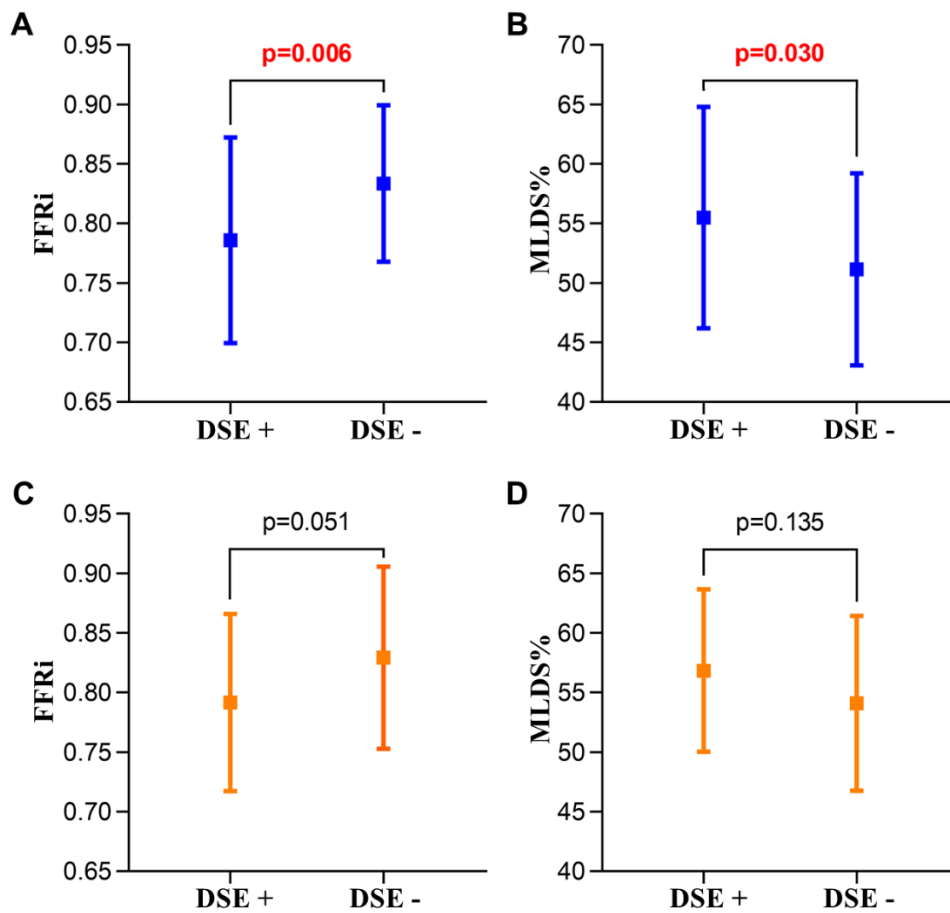
3. Táblázat: Regionális DSE paraméterek az SA és az ACS csoportban

Rövidítések: ACS - acut coronaria syndroma; DSE - dobutamin stressz echocardiographia; N – elemszám; p – szignifikancia érték; SA - stabil angina; WMS – wall motion score; WMSI – wall motion score index

	SA csoport (N=109)	ACS csoport (N=116)	p
Regionális WMS nyugalomban	7.7±3.2	7.4±2.9	0.826
Regionális WMS a terhelés csúcán	8.7±4.2	8.1±3.6	0.710
Regionális WMSI nyugalomban	1.08±0.23	1.08±0.23	0.596
Regionális WMSI a terhelés csúcán	1.23±0.46	1.17±0.34	0.685

Az SA csoportban az ischaemia szempontjából pozitív DSE alacsonyabb FFRi értékkel (0.79 ± 0.09 vs. 0.83 ± 0.07 ; p=0.030; **4. Ábra, Panel A**) és jelentősebb MLDS%-al ($55.5 \% \pm 9.3 \%$ vs. $51.1 \% \pm 8.1 \%$; p=0.006; **4. Ábra, Panel B**) járt együtt, ugyanez az ACS csoportban nem volt elmondható (FFRi: 0.79 ± 0.07 vs. 0.83 ± 0.08 ; p=0.051, **4. ábra, Panel C**; MLDS%: $56.8 \% \pm 6.8 \%$ vs. $54.1 \% \pm 7.3 \%$, p=0.135, **4. Ábra, Panel D**).

A DSE-k során súlyos szövődmény nem történt (egyetlen alkalommal nem tartós kamrai tachycardia az SA csoportban).



4. Ábra: Az FFRi értékek és az MLDS% összefüggése a DSE-vel.

Míg az SA csoportban az ischaemia szempontjából pozitív DSE alacsonyabb FFRi értéket (Panel A) és jelentősebb MLDS%-t (Panel B) prediktált, addig ezek az összefüggések nem voltak kimutathatók az ACS csoporton belül a NCL-k vizsgálata során (Panel C és Panel D).

Rövidítések: ACS – acut coronaria syndroma; DSE – dobutamin stressz echocardiographia; FFRi – invazív frakcionális flow rezerv; MLDS% - minimál lumen diaméter stenosis

4.1.4. Korreláció analízis

Az SA csoportban az FFRi gyenge, de szignifikáns inverz korrelációt mutatott a vizsgált szűkületek anatómiai súlyosságát reprezentáló MLDS%-al és a legtöbb DSE paraméterrel, ezzel szemben az ACS csoportban ezek az összefüggések nem voltak megfigyelhetőek (**4. Táblázat**).

4. Táblázat: A vizsgált coronaria laesiok anatómiai súlyosságának és DSE paramétereinek korreláció analízise az invazív FFR-hez viszonyítva az SA és az ACS csoportban

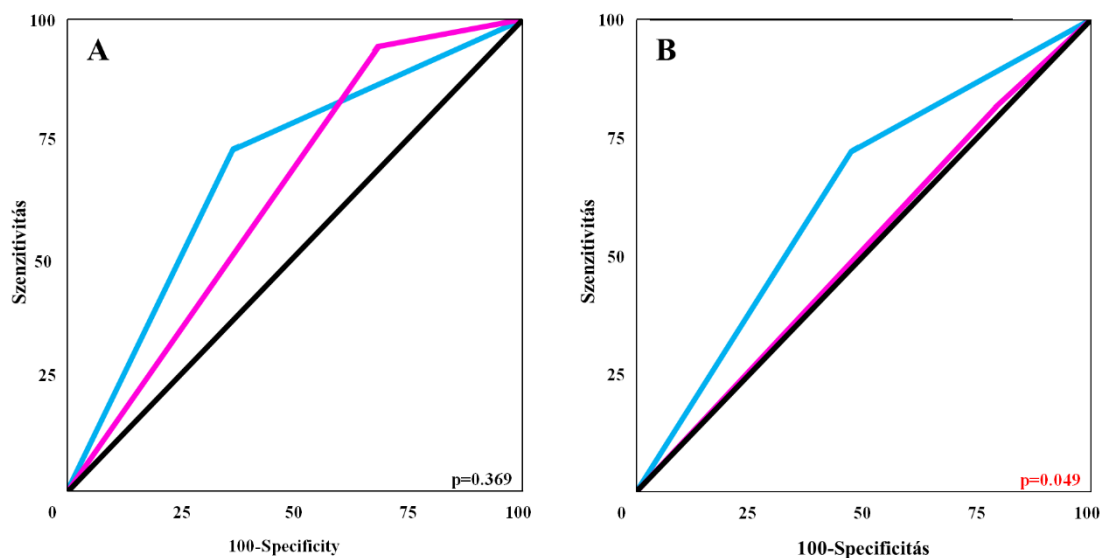
Rövidítések: ACS – acut coronaria syndroma; DSE - dobutamin stressz echocardiographia; ICA – invazív coronaria angiographia; FFR – frakcionális flow rezerv; ICA – invazív coronaria angiographia; LAD – bal elülső leszálló coronaria; LCx – bal körbefutó coronaria; LVEF – bal kamrai ejekciós frakció; MLDS% - minimál lumen diameter stenosis; N – elemszám; p – szignifikancia érték; r – korrelációs együttható; RCA – jobb coronaria; SA – stabil angina; WMSI, wall motion score index.

	SA csoport (N=109)		ACS csoport (N=116)	
	r	p	r	p
MLDS% (iniciális)	-0.231	0.016	-0.082	0.383
MLDS% (halasztott ICA)	-	-	0.003	0.974
LVEF (%)	0.034	0.718	0.034	0.735
Regionális WMSI a terhelés csúcán	-0.290	0.002	-0.029	0.760
Globális WMSI a terhelés csúcán	-0.276	0.004	-0.108	0.250
Globális csúcs/nyugalmi WMSI	-0.209	0.029	-0.129	0.169
Globális delta-WMSI	-0.221	0.021	-0.120	0.201

4.1.5. Az FFRi diagnosztikus teljesítménye

Az $FFR_i < 0.80$ cut-off értéket alkalmazva az FFR_i és a DSE közötti kapcsolat erőssége a szimmetrikus asszociációs mérőszámmal kifejezve az SA csoportban mérsékelt ($V=0.304$; $p=0.002$), az ACS csoportban pedig gyenge ($V=0.197$; $p=0.034$) volt. Ugyanezt a cut-off értéket alkalmazva az FFR_i diszkriminatív kapacitása a DSE pozitív és DSE negatív laesiok között szerénynek bizonyult mindkét csoportban ($AUC_{SA < 0.80}$: 0.680 és $AUC_{ACS < 0.80}$: 0.624). A cut-off < 0.75 -re csökkentésével az SA csoportban az FFR_i és a DSE közötti konkordancia jelentősen javult (70.6 % vs. 81.7 %) anélkül, hogy a két módszer között fennálló asszociáció erőssége ($V=0.334$; $p < 0.001$),

vagy az FFRi diagnosztikus teljesítménye ($AUC_{SA<0.80}$: 0.680 vs. $AUC_{SA<0.75}$: 0.630; $p=0.369$; **5. Ábra, Panel A**) jelentősen változott volna. Az ACS csoportban a <0.75 cut-off érték nem okozott változást az FFRi és DSE közötti konkordanciában (69.0 % vs. 71.6 %), viszont a két módszer közti asszociációt ($V=0.024$; $p=0.800$), valamint az FFRi diagnosztikus teljesítményét jelentősen rontotta ($AUC_{ACS<0.80}$: 0.624 vs. $AUC_{ACS<0.75}$: 0.513; $p=0.049$; **5. Ábra, Panel B**). Elemzésünk szerint az SCL-k vizsgálatakor az optimális FFRi cut-off érték ≤ 0.80 , míg az NCL-k esetében ≤ 0.85 . A részletes konkordancia analízis a Mellékletek **fejezet M4 Táblázatában** található.



5. Ábra: Az FFRi diagnosztikus teljesítményét a két cut-off értékkel külön-külön (ciánkék: <0.80 , magenta: <0.75) reprezentáló ROC analízis az SA (Panel A) és az ACS (Panel B) csoportokban. Magyarázatot lásd a szövegben.

Rövidítések: ACS – acut coronaria syndroma; FFRi – invazív frakcionális flow rezerv;
ROC – receiver operating characteristics; SA – stabil angina

4.2. On-site CT-FFR study

4.2.1. Study populáció

Prospektív vizsgálatunkba 68 ACS (45 STEMI és 23 NSTEMI-ACS) miatt kezelt beteget vontunk be (Flow chart: Mellékletek, **M2 Ábra**), akiknél összesen 89 NCL-t vizsgáltunk (52 LAD, 15 LCx és 22 RCA; 57 STEMI és 32 NSTEMI-ACS). Anatómiai ok miatt (kis érkaliber, rendkívül súlyos kalcifikáció) miatt a culprit laesio intervenciója helyett konzervatív kezelés került bevezetésre egyetlen esetben (1.5 %). Húsz betegnél (29.4 %) találtunk egynél több, a study szempontjából alkalmas NCL-t, melyek mind bevonásra kerültek. A kohorszban lévő betegeknél detektált laesiók összegzett anatómiai komplexitása alacsonynak bizonyult (SYNTAX score a primer PCI-t megelőzően: 18.5 ± 7.0 és reziduális SYNTAX score a primer PCI-t követően: 10.2 ± 5.9). A study populáció demográfiai és klinikai adatait a **5. Táblázat** tartalmazza.

5. Táblázat A vizsgálatban részt vevő betegek demográfiai adatai, cardiovascularis rizikófaktorai és gyógyszerelése a bevonás időpontjában.

Rövidítések: ADP—adenozin-difoszfát; ASA—acetylsalicylate; BMI – testtömeg index; LVEF—bal kamrai ejekciós frakció; N - elemszám.

		N=68
Demográfiai adatok és cardiovascularis rizikófaktorok		
Női nem, N (%)		22 (32.4)
Életkor (évek)		57.1 ± 10.1
BMI (kg/m^2)		28.1 ± 4.1
Hypertonia, N (%)		44 (64.7)
Diabetes mellitus, N (%)		16 (23.5)
Hyperlipidaemia, N (%)		36 (52.9)
Aktív dohányzás, N (%)		40 (58.8)
Pozitív familiáris cardiovascularis kórelőzmény, N (%)		34 (50.0)
Gyógyszerelés		
		N=68
Aspirin, N (%)		67 (98.5)
P2Y12 ADP receptor blokkoló, N (%)		68 (100)
Béta-blokkoló, N (%)		67 (98.5)
Statin, N (%)		67 (98.5)

4.2.2. FFRi és DSE eredmények

FFRi alapján 35 NCL (39.3 %) bizonyult funkcionálisan szignifikánsnak. A non-culprit laesiokon mért MLDS% (akárcsak az FFRi vs. DSE study-ban) az akut és a halasztott ICA között eltelt időszakban jelentősen csökkent ($51.0 \% \pm 8.1 \%$ vs. $44.9 \% \pm 8.2 \%$; $p < 0.001$). A DSE során 27 (30.3 %) NCL által ellátott myocardium regioban sikerült ischaemiát provokálni (szövődmény egy alkalommal sem volt). Az ACS és a DSE, az ACS és az FFRi, valamint a DSE és az FFRi között eltelt idő mediánjai 67.5 nap (IQR: 51.25–86.75 nap), 84 nap (IQR: 71–103 nap), illetve 13 nap (IQR: 7–25 nap) voltak. A részletes FFRi és DSE adatok a Mellékletek fejezet **M1 és M2 Táblázataiban** olvashatóak.

4.2.3. On-site CT-FFR vs. FFRi

Minden betegnél jó, vagy kiváló képminőségű CCTA felvételek készültek, megfelelő pulzusszám mellett. A legfontosabb - vizsgált coronariákra lebontva – CCTA eredmények a **6. Táblázatban** kerültek összefoglalásra. A CCTA során mért MLDS% alacsonyabb volt a QCA által a halasztott ICA során mérténél ($39.4 \% \pm 16.2 \%$ vs. $44.9 \% \pm 8.2 \%$; $p = 0.004$), a CT-FFR értékek pedig funkcionálisan enyhébb NCL-k jelenlétére utaltak az FFRi-vel detektáltakhoz képest (0.85 ± 0.09 vs. 0.83 ± 0.08 ; $p = 0.003$). Az on-site CT-FFR szimuláció alapján 24 (27 %) NCL bizonyult funkcionálisan relevánsnak. Az on-site CT-FFR konkordanciája, szenzitivitása, specificitása, pozitív prediktív értéke és negatív prediktív értéke az FFRi-hez képest 74 %, 51 %, 89 %, 75 % és 74 % volt (Mellékletek **M3 Táblázat**). STEMI-vel kezelt betegek körében az on-site CT-FFR szenzitivitása és negatív prediktív értéke jobbnak (de még így is gyengének) bizonyult, mint NSTEMI-ACS eseteiben (60 % vs. 40 %, illetve 80 % vs. 63 %). A MLDS% gyenge ($r = -0.26$; $p = 0.015$), a CT-FFR érték ($r = 0.54$; $p < 0.001$) és a CT-FFR drop ($r = -0.54$; $p < 0.001$) közepes korrelációt mutatott az FFRi értékkel, ugyanakkor a CCTA által meghatározott laesio hossz nem korrelált vele ($r = -0.09$; $p = 0.402$).

6. Táblázat: *Anatómiai és funkcionális (CT-FFR) CCTA paraméterek a fő epicardialis coronariákra lebontva.*

A p érték az alcsoportok közötti összehasonlításokra vonatkozik.

Rövidítések: CCTA—coronaria computer tomographia angiographia; CT-FFR—CT-vel szimulált frakcionális flow rezerv; CT-FFR drop—a CT-FFR értékek különbsége a proximális és distalis mérési pontok között (proximális mínusz distalis); LAD—bal elülső leszálló coronaria; LCx—bal körbefutó coronaria; MLDS%—minimál lumen diaméter stenosis, N – elemszám; p – szignifikancia érték; RCA— jobb coronaria.

	Összes laesio N=89	LAD N=52	LCx N=15	RCA N=22	P
Laesio hossz (mm)	22.5 ± 13.4	24.0 ± 14.2	19.1 ± 9.0	21.4 ± 13.9	0.511
MLDS%	39.4 ± 16.2	39.5 ± 16.0	42.0 ± 20.4	37.4 ± 14.0	0.707
MLDS% ≥ 50%, N (%)	20 (22.5)	12 (23.1)	4 (26.7)	4 (18.2)	0.821
CT-FFR érték	0.85 ± 0.09	0.86 ± 0.09	0.87 ± 0.09	0.84 ± 0.10	0.479
CT-FFR drop	0.12 ± 0.09	0.12 ± 0.09	0.11 ± 0.09	0.11 ± 0.10	0.763
CT-FFR pozitív, N (%)	24 (27.0)	14 (26.9)	4 (26.7)	6 (27.3)	0.999

Bár az igazolt multikollinearitásnak köszönhetően a CT-FFR érték (modell 1) és a CT-FFR drop (modell 2) külön multivariáns modellbe kerültek (**7. Táblázat**), az FFRi értékre vonatkozóan mindkettő független prediktornak bizonyult ($\beta=0.334$; $p<0.001$, illetve $\beta=-0.289$; $p=0.002$).

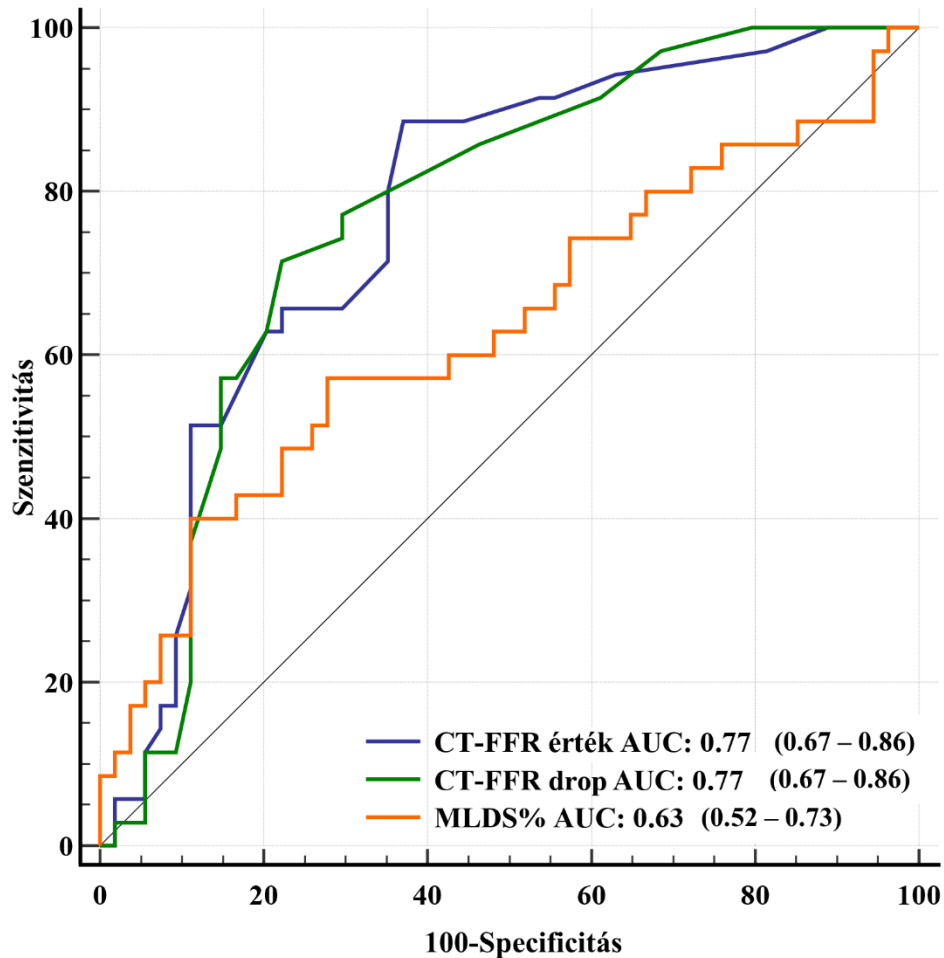
7. Táblázat: Konvencionális és funkcionális (CT-FFR) paraméterek prediktív értékének vizsgálata az FFRi értékre vonatkozóan: univariáns és multivariáns regressziós analízis.

A multikollinearitás elkerülése érdekében a CT-FFR érték (modell 1) és a CT-FFR drop (modell 2) külön multivariáns modellbe kerültek.

Rövidítések: β – nem standardizált regressziós koefficiens; CCTA — coronaria computer tomographia angiographia; CT-FFR — CT-vel szimulált frakcionális flow rezerv; CT-FFR drop — a CT-FFR értékek különbsége a proximális és distalis mérési pontok között (proximális mínusz distalis); FFRi – invazív frakcionális flow rezerv; MLDS% — minimál lumen diaméter stenosis, p – szignifikancia érték

	FFRi érték					
	Univariáns		Multivariáns modell 1		Multivariáns modell 2	
	β	p	β	p	β	p
Laesio hossz	-0.001	0.177	-	-	-	-
MLDS%	-0.001	0.007	0.000	0.454	-0.001	0.233
CT-FFR érték	0.366	<0.001	0.334	<0.001		
CT-FFR drop	-0.337	<0.001	-	-	-0.289	0.002

Az AUC értékek összehasonlítása alapján a funkcionálisan szignifikáns vs. nem szignifikáns FFRi eredmények differenciálásában a CT-FFR érték és a CT-FFR drop jobb diagnosztikus teljesítménnyel rendelkezik, mint a konvencionális (tisztán anatómiai) megközelítéssel bíró MLDS% [0.77 (95% Konfidencia Intervallum, CI: 0.67–0.86) és 0.77 (CI: 0.67–0.86) vs. 0.63 (CI: 0.52–0.73); $p=0.029$, illetve $p=0.043$] (6. Ábra).



6. Ábra: Stenosis analízis konvencionális és CT-FFR paraméterek alkalmazásával: a diagnosztikus teljesítmények összehasonlítása ROC görbék segítségével.

Rövidítések: AUC – görbe alatti terület; CT-FFR — CT-vel szimulált frakcionális flow rezerv; CT-FFR drop — a CT-FFR értékek különbsége a proximális és distalis mérési pontok között (proximális mínusz distalis); FFRi – invazív frakcionális flow rezerv, MLDS% - minimál lumen diaméter stenosis

Az ejekciós frakció hatását a diagnosztikus teljesítményre külön elemeztük: az LVEF<50 %-ot csoportosítási változóként alkalmazva az nem befolyásolta a CT-FFR érték és a CT-FFR drop diszkriminatív funkcióját (AUC CT-FFR érték_{LVEF<50 %} vs. AUC CT-FFR érték_{LVEF≥50 %}: 0.736 vs. 0.813; p=0.451, illetve AUC CT-FFR drop_{LVEF<50 %} vs. AUC CT-FFR drop_{LVEF≥50 %}: 0.726 vs. 0.834; p=0.283).

A különbség ugyan nem volt statisztikailag szignifikáns, azonban egyértelmű trend volt megfigyelhető arra vonatkozóan, hogy mind a CT-FFR érték, mind pedig a CT-FFR drop jobb teljesítményt nyújt STEMI, mint NSTEMI-ACS eseteiben a NCL-k funkcionális analízise során (**8. Táblázat**).

Az on-site CT-FFR különböző paramétereinek diagnosztikus kapacitása nem különbözött a fő epicardialis coronariákra lebontott alcsoport-analízis során (**9. Táblázat**).

Kiemelendő (és a diszkusszióban később részletesen tárgyalom), hogy a laesio hossz diszkriminatív kapacitása gyakorlatilag véletlenszerűnek adódott (AUC: 0.50, CI: 0.39–0.61).

8. táblázat: A CCTA alapú anatómiai és funkcionális (CT-FFR) paraméterek diagnosztikus teljesítménye a STEMI és NSTEMI-ACS alcsoportokban.

Rövidítések: CCTA—coronaria computer tomographia angiographia; CT-FFR—CT-vel szimulált frakcionális flow rezerv; CT-FFR drop—a CT-FFR értékek különbsége a proximális és distális mérési pontok között (proximális mínusz distális); MLDS%—minimál lumen diaméter stenosis, N – elemszám; NSTEMI-ACS – Nem ST-elevációval járó acut coronaria syndroma; p – szignifikancia érték; STEMI – ST-elevációval járó acut myocardialis infarctus.

	STEMI N=57	NSTEMI-ACS N=32	p
Laesio hossz	0.58 (0.44–0.71)	0.58 (0.40–0.76)	0.951
MLDS%	0.64 (0.51–0.77)	0.62 (0.43–0.78)	0.837
CT-FFR érték	0.82 (0.70–0.91)	0.65 (0.46–0.81)	0.141
CT-FFR drop	0.81 (0.68–0.90)	0.70 (0.52–0.85)	0.373

9. Táblázat: *Anatómiai és funkcionális (CT-FFR) CCTA paraméterek diagnosztikus teljesítménye a fő epicardialis coronariákra bontva.*

* $p=0.005$; # $p=0.010$. A többi, csoportok közötti összehasonlítás nem szignifikáns eredményt adott.

Rövidítések: CCTA—coronaria computer tomographia angiographia; CT-FFR—CT-vel szimulált frakcionális flow rezerv; CT-FFR drop—a CT-FFR értékek különbsége a proximális és distalis mérési pontok között (proximális mínusz distalis); LAD—bal elülső leszálló coronaria; LCx—bal körbefutó coronaria; MLDS%—minimál lumen diaméter stenosis, N – elemszám; p – szignifikancia érték; RCA— jobb coronaria.

	LAD N=52	LCx N=15	RCA N=22
Laesio hossz	0.54 (0.39–0.68) *	0.89 (0.62–0.99) *	0.59 (0.36–0.79)
MLDS%	0.57 (0.42–0.71) #	0.89 (0.62–0.99) #	0.66 (0.43–0.84)
CT-FFR érték	0.75 (0.61–0.86)	0.91 (0.65–1.0)	0.79 (0.57–0.93)
CT-FFR drop	0.77 (0.63–0.88)	0.91 (0.65–1.0)	0.70 (0.47–0.87)

4.2.4. On-site CT-FFR vs. DSE

Az on-site CT-FFR konkordanciája, szenzitivitása, specificitása, pozitív prediktív értéke és negatív prediktív értéke a DSE-vel szemben 65 %, 37 %, 77 %, 42 % és 74 % volt (Mellékletek **M3 Táblázat**). Adataink alapján az anatómiai MLDS% ($r=-0.16$; $p=0.139$) és laesio hossz ($r=-0.08$; $p=0.478$), illetve a funkcionális CT-FFR érték ($r=-0.05$; $p=0.622$) és CT-FFR drop ($r=0.04$; $p=0.715$) egyike sem mutat korrelációt a terhelés csúcán mért regionális WMSI-vel és következményesen ezek a paraméterek nem tudták prediktálni a regionális WMSI-t a terhelés csúcán már univariáns regressziós analízis során sem (**10. Táblázat**). Eredményeink alapján az MLDS% (AUC=0.54, CI: 0.43–0.65), a laesio hossz (AUC=0.50, CI: 0.40–0.61), a CT-FFR érték (AUC=0.54, CI: 0.43–0.64) és a CT-FFR drop (AUC=0.55, CI: 0.44–0.65) sem rendelkezik értékelhető diagnosztikus képességgel ahhoz, hogy az ellátási területén DSE által ischaemiát okozóknak vs. nem okozóknak minősített NCL-k között különbséget tegyen (**7. Ábra**). Ezen

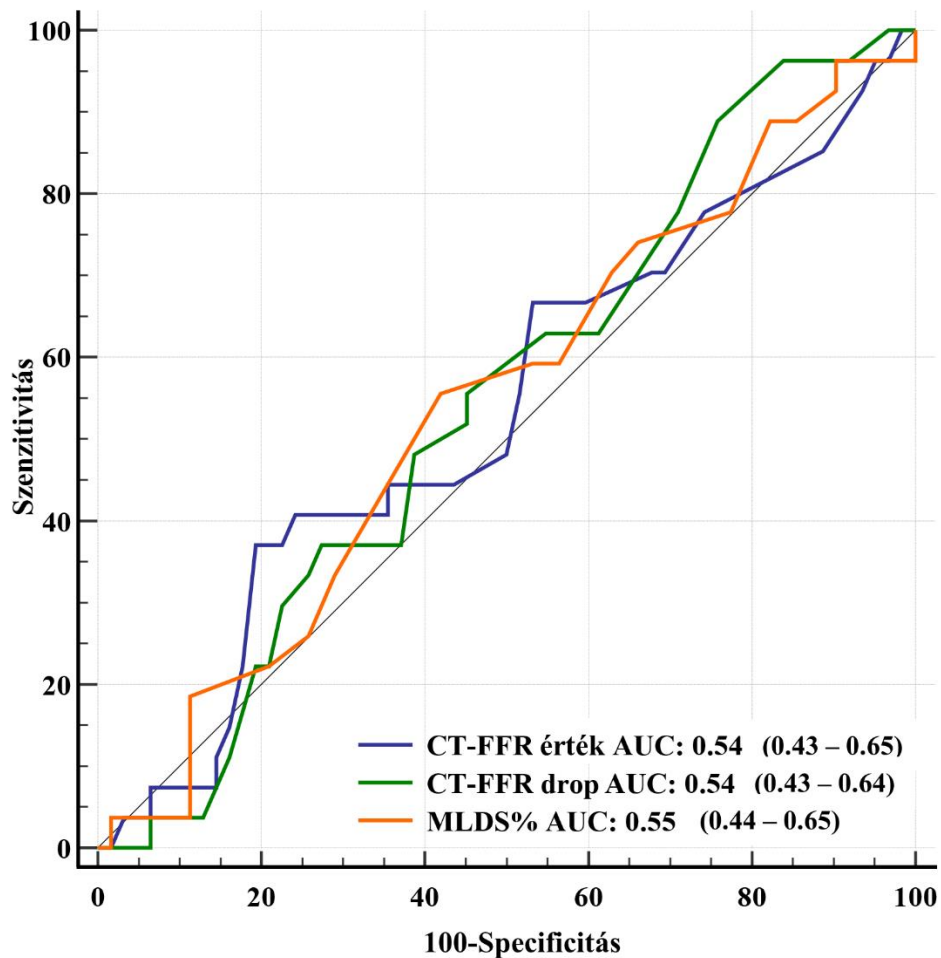
eredményeknek megfelelően részletesebb alcsoporthoz tartozó analízist a két modalitás összehasonlításában nem végeztünk.

Az esetek többségében a CT-FFR és a DSE vizsgálatok egymáshoz képest két héten belül (median: 13 nap, IQR: 2–24 nap) megtörténtek.

10. Táblázat: *Konvencionális CCTA és funkcionális CT-FFR paraméterek prediktív értékeinek vizsgálata a dobutamin stressz echocardiographia során, a terhelés csúcán mért regionális WMSI eredményeire vonatkozóan: univariáns regressziós analízis.*

Rövidítések: β – nem standardizált regressziós koefficiens; CCTA — coronaria computer tomographia angiographia; CT-FFR — CT-vel szimulált frakcionális flow rezerv; CT-FFR drop — a CT-FFR értékek különbsége a proximális és distalis mérési pontok között (proximális mínusz distalis); MLDS% — minimál lumen diaméter stenosis, p – szignifikancia érték; WMSI – wall motion score index.

Regionális WMSI a terhelés csúcán		
Univariáns		
	β	<i>p</i>
Laesio hossz	0.000	0.956
MLDS%	−0.004	0.221
CT-FFR érték	−0.440	0.441
CT-FFR drop	0.403	0.494



7. *Ábra:* Konvencionális anatómiai stenosis analízis és CT-FFR paraméterek diagnosztikus teljesítménye a DSE-vel szemben határérték non-culprit laesiok vizsgálata során.

Rövidítések: AUC – görbe alatti terület; CT-FFR — CT-vel szimulált frakcionális flow rezerv; CT-FFR drop — a CT-FFR értékek különbsége a proximális és distalis mérési pontok között (proximális mínusz distalis); DSE – dobutamin stressz echocardiographia; MLDS% - minimál lumen diaméter stenosis

5. Megbeszélés

5.1. FFRi vs. DSE study

Az invazív frakcionális flow rezerv az elmúlt években elsősorban referencia standardként volt feltüntetve stabil anginás betegpopulációkon végzett összehasonlító analízisek során, habár validációja ebben a betegcsoportban non-invazív módszerekkel szemben végzett, kis elemszámú prospektív vizsgálatok során történt [120, 169-172], ami egyfajta logikai következetlenséghez vezet [99]. Az SA csoportban kapott eredményeink – annak ellenére, hogy néhány körülményben különbözik (pl. vizsgált szűkületek mértéke, nem obligát kontrasztanyag használat a DSE során, különböző FFRi cut-off érték alkalmazása – alapvetően hasonlítanak az imént idézett prospektív és néhány retrospektív study eredményeivel [172].

Az FFRi és a DSE eredmények között fennálló diszkrepanciának számos oka lehet, melyekre az alábbiakban szeretnék magyarázatot találni.

Kiemelendő, hogy néhány vizsgálatban az FFRi és a CFR között igen jelentős diszkordanciát igazoltak a kutatók [123, 186], ami a két vizsgálómódszer különböző fiziológiai alapjaira vezethetőek vissza. Míg az FFRi maximális hyperaemia során, elsősorban a fokális epicardialis coronaria stenosis okozta nyomásesésnek, addig a CFR a microvasculatúra vazodilatátoros válaszreakció képességének (vagyis a metabolikus igényekre adott áramlásnövekedésnek) a reprezentatívja, ezáltal a CFR romlása sokkal inkább utal a subendocardialis myocardialis ischaemiára. Bizonyított - ahogyan azt korábban már említettem (1.6.1.1. fejezet) -, hogy a regionális falmozgászavar kialakulása főként a subendocardialis ischaemia következménye, ezáltal a dobutamin stressz echocardiographia során kialakuló falmozgászavar (és ennél fogva maga a DSE) a CFR indirekt markere [99], ez pedig alapvetően meghatározza az FFRi és a DSE eredményei között fennálló jelentős különbséget. A két módszer eredményei alapján egymástól merőben eltérő patológiás állapotok fennállására lehet következtetni: míg az FFRi pozitív/DSE negatív esetek egészséges microvasculatúra mellett fennálló fokális epicardialis coronaria stenosis jelenlétére utalnak, addig az FFRi negatív/DSE pozitív esetek a microvascularis károsodás, vagy diffúz CAD manifesztációi lehetnek [123].

Jóllehet a MVD fennállása rendkívül gyakori ACS miatt invazív kivizsgálásra kerülő betegek körében [101, 143, 163-165], a NCL-k funkcionális (és klinikai) jelentőségének vizsgálatát relatíve kevés study tűzte ki célul, ennek köszönhetően a nagy kardiológiai társaságok állásfoglalása sem egyértelmű ebben a klinikai szituációban. Az eddigi adatok alapján a anatómiai szempontból határérték NCL-val rendelkező ACS betegek valószínűleg profitálnak a reziduális ischaemia kimutatásából (és szükség esetén kezeléséből), melyre a leginkább validált és széleskörben elérhető non-invazív vizsgálómódszerek a stressz echocardiographia és a SPECT [48]. A DSE kiváló prognosztikus jelentőséggel bír a kemény végpontok (myocardialis infarctus és szív eredetű halálozás) szempontjából nem komplikált AMI-t követően [112, 113, 174, 187]. Az erre vonatkozó klinikai vizsgálatokban a NCL által ellátott territóriumon kialakuló újkeletű WMA (ischaemia at a distance) bizonyult az egyik legfontosabb prognosztikus faktornak [113, 184]. Ezt alátámasztja egy másik, STEMI miatt kezelt betegek körében végzett retrospektív vizsgálat is, amelyben igazolták, hogy a NCL-k ellátási területén reziduális ischaemiával nem rendelkező betegek prognózisa megegyezik a non-culprit laesioval nem rendelkező, 1-ér beteg STEMI betegekével [188]. Erre a tényre reflektálva megjegyzendő, hogy a saját vizsgálatunkban nem találtunk korrelációt az FFRi érték és a prognosztikusan jelentős DSE paraméterek között a NCL-k kivizsgálása során az ACS csoportban, ami részben magyarázhatja azt a tényt, hogy az FFRi által vezérelt NCL revascularisatio jelen tudásunk szerint nem javítja a kimenetelt a kemény végpontok tekintetében [108, 109, 111].

Ahogy a célkitűzésekben már említettem, az FFRi validálása a határérték NCL-k tekintetében elsősorban klinikai szempontból történt meg (pl. a negatív eseteknek jó a kimenetele), non-invazív kompetitorral való összehasonlításáról az adatok ebben a klinikai scenárióban rendkívül hiányosak [189, 190].

Vizsgálatunkban az FFRi és a DSE összehasonlítását nem csupán egymás között, hanem két betegcsoport (SA és ACS) között is elvégeztük, melyek eredményei sokban különböztek egymástól és ennek megbeszélését rendkívül fontosnak tartom.

Az SA csoportban magasabb arányú egyezést találtunk az FFRi és a DSE között és egy gyenge korreláció is mutatkozott a két módszer összevetésekor, ez utóbbi az ACS csoportban teljesen hiányzott. Ennek alapja lehetne, hogy az SA csoportba tartozó betegek anatómiailag súlyosabb laesiokkal rendelkeztek, ugyanakkor ezt nem támasztja

alá az a tény, hogy az FFRi értékek a két betegcsoport között nem különböztek. Racionálisabb ok lehet, hogy az SA csoportba tartozó betegek súlyosabb angina státuszban voltak és invazív kivizsgálásukat is nagyrészt angina pectoris jelenléte és megelőző ischaemia tesztek eredménye indikálta, míg az ACS csoportban a NCL-k akcidentálisan kerültek felfedezésre, vagyis a két betegcsoport anatómiai szempontból nagyrészt hasonló laesioi patofiziológiai és funkcionális szempontból nem szükségszerűen identikusak egymással még akkor sem, ha az FFRi eredmények egyeznek. Az már korábbról ismert, hogy az FFRi és a CFR (DSE, a fenti részletezésnek megfelelően) korrelációja jobb a panaszos ("disease enriched", a saját vizsgálatunkban az SA csoport), mint a panaszmentes betegek (a saját vizsgálatunkban az ACS csoport) körében [123], amely megállapítással egyeznek a saját eredményeink is.

Fontos kérdés, hogy mik lehetnek hatással az FFRi diagnosztikus pontosságára a NCL-k funkcionális megítélésében. A maximális hyperaemia az FFRi mérésének sarokköve, amit azonban meglehetősen sok, elsősorban a microvasculatúrát érintő tényező befolyásolhat, és a különbséget SA és ACS betegek kivizsgálásában nyújtott teljesítményében pedig elsősorban az erre hatással lévő faktorok magyarázhatják. Korábban már leírásra került, hogy az áramlás nem csak a culprit, hanem a non-culprit coronariákban is csökken ACS során [191], azonban ennek többféle oka lehet: 1. microvascularis obstrukció, diszfunkció, károsodás [192]; 2. csökken az endothel-dependens vazodilatátoros válaszreakció képesség a non-culprit régióban [193]; 3. a rezisztenciaerek fokozott válaszreakciója szisztémás és lokális neurohumorális faktorokra [193]; 4. α -adrenerg blokádnak [194]. Mindezen körülmények a non-culprit ér ellátási területén az acut fázisban a trans-stenoticus gradiens csökkenéséhez és az FFRi értékének a következményes emelkedéséhez vezet, amit később a trans-stenoticus gradiens növekedése és az FFRi érték csökkenése követ, köszönhetően a microvascularis gyógyulás folyamatának. Ezek a folyamatok azonban mind hozzájárulnak ahhoz, hogy az FFRi és a DSE (CFR) eredmények között nagy arányban mutatható ki diszkrepancia a NCL-k kivizsgálása során.

5.2. On-site CT-FFR study

5.2.1. On-site CT-FFR vs. FFRi

Bár a CT-FFR szerepe jól meghatározott a stabil mellkasi fájdalomban szenvedő betegeknél [195], használatáról korlátozott adatok állnak rendelkezésre ACS-ben egyidejűleg fennálló határérték NCL-k vonatkozásában [153, 154]. Szükséges megjegyezni, hogy a CT-FFR diagnosztikus pontosságát és az FFRi-hez való viszonyát számos anatómiai és klinikai tényező befolyásolhatja ebben a betegpopulációban, melyeket az alábbiakban foglalok össze.

A szakirodalomból ismert tény, hogy a NCL-k súlyosságát az invazív anatómiai módszer (QCA) az acut ICA során túlbecsülheti [102], amit a korábbi eredményeink után [196] az on-site CT-FFR vizsgálatunkban is igazoltunk (a QCA-val mért MLDS% a halasztott ICA időpontjára jelentősen csökkent). A CCTA-val mért MLDS% érdekes módon (inkább a túlbecslés jellemző a CCTA-ra) szignifikánsan alacsonyabb volt a halasztott ICA során a QCA-val mért értékhez képest, mely különbség a CT kisebb időbeli- és térbeli felbontásából adódhat. Ebből az anatómiai alulbecslésből logikusan következhet a NCL-k funkcionális alulbecslése is az FFRi-hez képest, mivel az on-site CT-FFR szimulációhoz a CCTA által a coronariákról készített anatómiai leképezést szükséges felhasználni [146]. Ezt a feltevést alátámasztani látszanak saját megfigyeléseink, hiszen vizsgálatunk során az on-site CT-FFR alacsony szenzitivitással rendelkezett az FFRi-hez képest és a CT-FFR értékek is magasabbak voltak, mint az invazívan mért eredmények. Ezek az eredmények még érdekesebbé válnak - és egyben kérdéseket vetnek fel -, ha figyelembe vesszük, hogy az irodalmi adatok szerint az FFRi – a korábban említett okok miatt - alulbecsülheti a NCL-k funkcionális jelentőségét az akut fázisban [102]. Tovább bonyolítja ez utóbbi felvetést azoknak a tanulmányoknak az eredményei, amelyekben a szerzők nem észleltek különbséget az acut és a halasztott ICA során mért FFRi értékek között [102].

Vizsgálatunkban az on-site CT-FFR szenzitivitása jóval alacsonyabbnak bizonyult (51 %), mint a hasonló célkitűzéssel, Gaur és munkatársai által (off-site CT-FFR-rel) végzett tanulmányban (83 %) [153]. Ez a jelentős különbség több okkal is magyarázható. Egyrészt a vizsgált populációk eltérőek voltak, hiszen míg az említett

kutatócsoport csak STEMI miatt kezelt betegeket vizsgált [153], addig mi viszonylag sok NSTEMI-ACS beteget (33.8 %) vontunk be, és ebben a körképben a CT-FFR alkalmazhatósága alig volt korábban vizsgálva [154]. Másrészt az ACS és a CT-vizsgálatok között, valamint a CT-vizsgálatok és az FFRi-eljárások között eltelt idő a mi vizsgálatunkban sokkal hosszabb volt, mint a Gaur és munkatársai által publikáltban (79 nap medián vs. 38 nap átlag, illetve 15 nap medián vs. 1 nap átlag).

Vizsgálatunkban az on-site CT-FFR elfogadhatatlanul alacsony szenzitivitását tapasztaltuk az NSTEMI-ACS (40%) és a STEMI (60 %) betegek körében egyaránt. Bár az általunk végzett study-ban az on-site CT-FFR diagnosztikai teljesítményében a STEMI és a NSTEMI-ACS miatt kezelt betegek között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség, felismerhető volt egy tendencia az on-site CT-FFR STEMI-ben történő alkalmazhatóságának a javára. Ezek az eredmények felvetik a kérdést hogy a microvascularis diszfunkció – amely ismertén fennáll az ACS mind STEMI, mind pedig NSTEMI-ACS eseteiben egyaránt [197, 198] és a NCL funkcionális súlyosságának alulbecsléséhez vezethet - kiterjedtebb (és feltételezhetően krónikusan jelen lévő patofiziológiai probléma) az NSTEMI-ACS-ben szenvedő betegeknél, mint a STEMI miatt ellátottaknál. A STEMI és a NSTEMI-ACS non-culprit territóriumain fennálló, a mikrocirkulációt érintő patofiziológiai különbségek okainak feltárására és azok jobb megértésére a későbbiekben alkalmas lehet egy, az invazív frakcionális flow rezervet, a coronaria flow rezervet és a mikrocirkulációs rezisztencia indexet acut és halasztott időpontban egyaránt alkalmazó klinikai vizsgálat.

A CT-FFR időzítése is jelentősen befolyásolhatja a módszer eredményeit a határérték non-culprit laesiok funkcionális vizsgálata során, ezt azonban részleteiben korábban nem vizsgálták, ezáltal az optimális időzítésre vonatkozó iránymutatás jelenleg nem létezik. Hangsúlyozni szeretném az időzítés kérdéskörét vizsgáló céllal, hogy a már többször említett, Gaur és munkatársai által közölt publikációban (amely az off-site CT-FFR alkalmazhatóságát vizsgálta határérték non-culprit laesiok vonatkozásában, ACS-t követően) alkalmazott vizsgálati protokoll azon az NXT trial-on alapult, amelybe csak stabil anginás betegeket vontak be és a 30 napon belül ACS-t elszenvedő betegeket kizárták [149]. A CT-FFR szerepét NSTEMI-ACS miatt kezelt betegek körében vizsgáló másik study (Duguay és munkatársai) tovább bonyolítja az optimális időzítés kérdését,

hiszen a CCTA-t késedelem nélkül, iniciális módszerként alkalmazták (akkor is igaz ez, ha a CT-FFR szimulációt retrospektíven végezték el) [154].

Mindezek alapján a CT-FFR optimális időzítése a NCL-k vizsgálatát illetően – előtérbe helyezve a kérdésben a microvascularis gyógyulás időbeli lefolyását -, döntő fontosságú lehet, mindazonáltal további validálásra szorul.

Vizsgálatunkban a CCTA konvencionális (anatómiai) paraméterei és az FFRi között mérsékelt korrelációt mutattunk ki, ami értelmezhető az anatómia és funkcionalitás jól ismert variabilitásának [97] következményeként [42]. Behatóbban vizsgálva az anatómia és a funkció kérdéskörét, meg kell említeni a vizsgált laesiók hosszával kapcsolatos korábbi megfigyeléseket és saját eredményeinket egyaránt. Számos közlemény megerősítette, hogy a laesiók hossza jelentős fiziológiai hatással bír a határérték szűkületek funkcionális jelentőségére [199, 200], sőt, a CCTA által mért laesió hossz egyes adatok szerint additív értékkel rendelkezik későbbi ACS szempontjából magas kockázatú, non-culprit plakkok azonosításában [201]. A saját megfigyeléseink ezzel teljes ellentmondásban állnak, hiszen eredményeink szerint a laesiók hossza semmilyen hatással nem rendelkezik a NCL-k funkcionális relevanciájára, mely megállapításunk talán még inkább rávilágít az anatómia és a funkció közötti különbségre ebben a betegpopulációban.

Bár stabil anginában számos szerző leírta a CT-FFR diagnosztikus fölényét a hagyományos CCTA-alapú anatómiai analízissel szemben a funkcionálisan releváns coronaria laesiók detektálásában [149-151, 202], rutinszerű alkalmazhatóságát – és egyáltalán alkalmazhatóságát - határérték NCL-k esetében ezeddig nagy klinikai vizsgálatok nem támasztották alá.

Annak ellenére, hogy vizsgálatunkban megerősítettük, hogy határérték NCL-k vizsgálata során a CT-FFR érték és a CT-FFR drop az FFRi független prediktorai és a konvencionális MLDS%-nál nagyobb valószínűséggel képesek megkülönböztetni az FFRi-vel funkcionálisan szignifikáns NCL-t a funkcionálisan irrelevánstól, az on-site CT-FFR diagnosztikus teljesítménye (AUC) mérsékeltnek bizonyult ebben a betegpopulációban. Ezt az eredményt a már említett felbontás béli problémák és az on-site CT-FFR időzítése is magyarázhatja.

Bár a nagy CT-FFR-rel végzett klinikai vizsgálatokból nem zárták ki a csökkent LVEF-fel rendelkező betegeket, a módszer szívelgtelen betegek kivizsgálásában

betöltött szerepe ismeretlen [203]. A saját vizsgálatunkban végzett alcsoport-analízis során nem találtunk különbséget az on-site CT-FFR diagnosztikus teljesítményében a NCL-k funkcionális értékelésében a csökkent és a megtartott bal kamrai ejekciós frakciójú betegek körében. Mivel a csökkent LVEF-fel rendelkező betegeknél a CT-FFR-ről gyakorlatilag semmilyen adat nem áll rendelkezésre, a vizsgálatunk során ebben az alcsoportban kapott eredményt az FFR_i-vel kapcsolatos – szintén rendkívül kevés – ismerettel próbálom magyarázni. Tóth és munkatársai igazolták retrospektív tanulmányukban, hogy a jobb pitvari nyomás (mint a szívelégtelenség indirekt markere) nem befolyásolta az invazív FFR eredményeit [204], ami alapján feltételezhető, hogy a CT-FFR szimulációk is függetlenek a kamrafunkciótól, azonban ezt a kérdés is további vizsgálatokat igényel.

Érdekes megállapításunk volt még az optimális CT-FFR cut-off értékékként meghatározott ≤ 0.89 , amely megegyezik a non-hyperaemiás nyomásgradiens mérést alkalmazó funkcionális módszerek (iwFR, RFR, DFR, stb.) ma használatos cut-off értékével, ami fontos kérdéseket vet fel (pl. tudjuk, hogy a non-hyperaemiás indexek jó prognosztikus jelentőséggel bírnak stabil anginában, vajon a CT-FFR is képes-e erre? mennyire egyeznek az eredmények?, stb.) és izgalmas területe lehet a kutatásoknak.

5.2.2. On-site CT-FFR vs. DSE

Az on-site CT-FFR-t prospektív módon nem hasonlították össze más non-invazív funkcionális ischaemia teszttel, vagyis validálása ebből a szempontból hiányosnak mondható. A stressz echocardiographiával való összevetésével kapcsolatban egyetlen, igen alacsony betegszámú (N=31) retrospektív analízis áll rendelkezésre, mely az on-site CT-FFR és a stressz echocardiographia eredményei között jelentős arányú diszkrepanciát (39 %) igazolt. Az általunk végzett study-ban az on-site CT-FFR és a DSE eredményei 35 %-ban különböztek egymástól, az on-site CT-FFR a DSE-hez viszonyítva rendkívül alacsony szenzitivitással (37%) és PPV-vel (42%) rendelkezett, valamint diszkriminatív kapacitása is gyakorlatilag randomnak bizonyult a DSE által ischaemiásnak vs. non-ischaemiásnak minősített myocardium territóriumokat ellátó NCL-k osztályozásában. Köszönhetően ezeknek az eredményeknek, átfogóbb elemzésektől (pl. alcsoport-analízisek a coronaria ellátási területek vagy az ACS típusa szerint) eltekintettünk.

Eredményeink több tényezővel is magyarázhatók, melyek közül a már fentebb többször, részletesen tárgyalt CFR (DSE) és FFRi különbözőségeket itt nem tárgyalom újra. Fontosnak tartom azonban, hogy míg az on-site CT-FFR független a kontraktilitástól és a mikrocirkulációtól, illetve nem igényel maximális hyperaemiát, addig a DSE során az ischaemia detektálásának sikere rendkívüli módon függ a myocardium kontraktilitásának növekedésétől és a subendocardialis vazodilatációtól. Ezek az alapvető különbségek a két módszer fiziológiai alapjai között egyértelművé teszik azt az elképzelést, hogy az on-site CT-FFR és a DSE a myocardialis ischaemia különböző komponenseit vizsgálják.

6. Következtetések

A kutatómunkám során végzett vizsgálatok főbb megállapításai:

1. A non-culprit laesiok anatómiai súlyossága az acut ICA során mérthez képest a halasztott ICA idejére jelentősen csökken.
2. Az non-culprit laesiokon végzett FFRi semmilyen asszociációt nem mutat a prognosztikusan jelentős regionális DSE paraméterekkel.
3. Stabil anginában az ischaemiás DSE alacsonyabb FFRi értékekkel és súlyosabb diaméter stenossissal jár együtt, ezek az összefüggések a non-culprit laesiok esetében nem igazolhatóak.
4. Az FFRi cut-off értékének csökkentése jelentősen rontja a módszer diszkriminatív kapacitását a DSE pozitív és DSE negatív NCL-k között, ugyanakkor stabil anginában az alacsonyabb cut-off ezt a tulajdonságát nem befolyásolja, mely felveti alternatív, non-culprit laesiokra optimalizált FFRi cut-off érték meghatározásának igényét.
5. A non-culprit laesiok kivizsgálása során az FFRi önálló modalitásként valószínűleg elégtelen a terápiás döntés meghozatalához és emiatt a revascularisatio indikációjának felállításához kiegészítő dobutamin stressz echocardiographia elvégzését tartjuk szükségesnek.
6. Az FFRi szerepe a laesio specifikus ischaemia determinálásában határérték NCL-k kapcsán valószínűleg különbözik a stabil anginás betegeknél betöltött szerepétől.
7. Az FFRi-vel való összevetésben az on-site CT-FFR mérsékelt diagnosztikus teljesítménnyel rendelkezik ugyan a non-culprit laesiok funkcionális jelentőségének megítélésében, ez mégis meghaladja a CCTA-alapú anatómiai (konvencionális) stenosis analízis módszerét.
8. Az on-site CT-FFR a non-culprit laesiok vizsgálata során semmilyen összefüggést nem mutat a dobutamin stressz echocardiographiával.
9. Az utóbbi megállapítás azt valószínűsíti, hogy az on-site CT-FFR nem nyújt információt a microvasculatúráról.

10. Jelenleg az on-site CT-FFR elégtelen diagnosztikus kapacitással rendelkezik ahhoz, hogy elkerülhető legyen a non-culprit laesiok invazív funkcionális kivizsgálása, vagy akár dobutamin stressz echocardiographia elvégzése.

Az eredményeink elsősorban arra világítanak rá, hogy a különböző vizsgálómódszerek a myocardialis ischaemia folyamatának különböző komponenseit vizsgálják, egyikük sem teljes és tökéletes képet adva a stabil anginában vagy acut coronaria syndroma ellátása során felismert határérték coronaria laesiok funkcionális jelentőségéről. Ugyanakkor az is valószínűnek tűnik, hogy a határérték SCL-k és NCL-k anatómiailag hasonlítanak ugyan, de funkcionálisan biztosan nem identikusak egymással. Ezen gondolatmenet alapján – mely igazodik az ischaemiás konstelláció elméletéhez, de egyben ki is egészíti azt - elsősorban multimodális megközelítést tartunk célravezetőnek a betegek prognózisának javítása érdekében mindkét klinikai szituációban.

7. Összefoglalás

A DSE sokszorosán validált modalitás stabil anginában és ACS ellátása során akcidentálisan felismert határérték NCL-k funkcionális jelentőségének megítélésében egyaránt. Az FFRi klinikailag jól alátámasztott és javasolt funkcionális módszer stabil anginában és NCL-k eseteiben is, ugyanakkor az utóbbi scenárióban non-invazív funkcionális teszttel való direkt összehasonlítása ez idáig nem történt meg. Az on-site CT-FFR egy új non-invazív funkcionális ischaemia teszt, melynek non-culprit laesiok kivizsgálásában való alkalmazhatóságáról rendkívül limitált adatok állnak rendelkezésre.

Kutatómunkám során két klinikai vizsgálatot végeztünk. Az első célja volt, hogy megvizsgáljuk az FFRi diagnosztikus teljesítményét a DSE-hez viszonyítva határérték NCL-k vonatkozásában és ezt összehasonlítsuk a stabil anginás betegek körében nyújtott teljesítményével. A második vizsgálat célkitűzése az on-site CT-FFR diagnosztikus pontosságának a meghatározása volt NCL-k eseteiben, az FFRi-t és a DSE-t szimultán alkalmazva referencia standardként.

Eredményeink szerint a non-culprit laesiok kivizsgálása során az FFRi és az on-site CT-FFR sem mutat asszociációt a prognosztikusan jelentős regionális DSE paraméterekkel és a DSE-hez viszonyítva mindkét vizsgálómódszer rendkívül gyenge PPV-vel és szenzitivitással rendelkezik. Az FFRi cut-off értékének csökkentése (<0.75 vs. <0.80) jelentősen rontja a módszer diagnosztikus teljesítményét a DSE pozitív és DSE negatív NCL-k elkülönítésében, ezzel szemben stabil anginában az alacsonyabb cut-off érték használatának nincs ilyen következménye. Az on-site CT-FFR mérsékelt – ugyanakkor a konvencionális CCTA-alapú anatómiai stenosis analízisnél jobb - diagnosztikus teljesítménnyel rendelkezik az FFRi által funkcionálisan relevánsnak minősített NCL-k detektálásában. Az on-site CT-FFR nem képes a DSE non-culprit területeken kapott eredményeit prediktálni, ami azt sugallja, hogy a módszer nem nyújt információt a microvasculatúráról.

Összefoglalva, eredményeink alapján a határérték NCL-k kivizsgálásában a multimodális funkcionális megközelítés tűnik célravezetőnek, hiszen az FFRi kiegészítő DSE elvégzése nélkül valószínűleg elégtelen a revascularisatio indikációjának felállításához, az on-site CT-FFR pedig egyelőre nem képes sem az FFRi, sem a DSE helyettesítésére ebben a klinikai szituációban.

8. Summary

Dobutamine stress echocardiography is a widely validated method not only in patients with stable angina, but also for assessing the functional significance of moderate NCLs after recent ACS. FFRi is a clinically well supported and recommended invasive technique for the functional investigation of moderate stable coronary lesions, as well as of NCLs, however, its direct comparison with non-invasive functional tests in cases of NCLs has not yet been performed. The role of the recently introduced non-invasive on-site CT-FFR in the evaluation of moderate non-culprit coronary lesions is equivocal.

During my doctoral research phase, two clinical studies have been performed. The first study was aimed to assess the diagnostic performance of FFRi relative to DSE in ACS patients with moderate NCL(s) and compare the results with those measured in contemporaneously enrolled patients with stable angina. The second study was performed with the aim to evaluate the applicability and diagnostic capacity of on-site CT-FFR in ACS patients with moderate NCL(s), compared to FFRi and DSE as reference standards.

Neither FFRi, nor on-site CT-FFR did have any association with prognostically relevant regional DSE parameters. In comparison with DSE, PPV and sensitivity of FFRi and on-site CT-FFR in the evaluation of moderate NCL(s) are unacceptably low. Using a lower cut-off value (0.75 vs. 0.80), the diagnostic performance of FFRi in the identification of DSE positive vs. negative NCL did significantly deteriorate, whereas the lower cut-off value did not affect it in patients with stable angina. On-site CT-FFR has a moderate - but better than conventional CCTA-based anatomical stenosis analysis assessment - diagnostic performance in detecting a NCL classified as functionally relevant by FFRi. On-site CT-FFR is not able to predict DSE results in the territory supplied by a NCL, which suggests that on-site CT-FFR does not provide any information about the microvasculature.

In summary, our results suggest the need for a multimodal functional approach in the investigation of borderline NCLs, since FFRi is probably not able to indicate revascularization of a moderate NCL without an additional DSE test, and, moreover, on-site CT-FFR – at this stage of development - is insufficient to replace FFRi or DSE in this clinical setting.

9. Irodalomjegyzék

- 1 . Roth GA MG, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton A, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis JR, Catapano AL, Chugh S, Cooper LT, Coresh J, Criqui MH, DeCleene NK, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Sola J, Fowkes FGR, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum NJ, Koroshetz WJ, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Misganaw AT, Mokdad AH, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Oliveira GMM, Otto CM, Owolabi MO, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma MB, Ribeiro ALP, Rigotti NA, Rodgers A, Sable CA, Shakil SS, Sliwa K, Stark BA, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh II, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke LJ, Abbasi-Kangevari M, Abdi A, Abedi A, Aboyans V, Abrha WA, Abu-Gharbieh E, Abushouk AI, Acharya D, Adair T, Adebayo OM, Ademi Z, Advani SM, Afshari K, Afshin A, Agarwal G, Agasthi P, Ahmad S, Ahmadi S, Ahmed MB, Aji B, Akalu Y, Akande-Sholabi W, Aklilu A, Akunna CJ, Alahdab F, Al-Eyadhy A, Alhabib KF, Alif SM, Alipour V, Aljunid SM, Alla F, Almasi-Hashiani A, Almustanyir S, Al-Raddadi RM, Amegah AK, Amini S, Aminorroaya A, Amu H, Amugsi DA, Ancuceanu R, Anderlini D, Andrei T, Andrei CL, Ansari-Moghaddam A, Anteneh ZA, Antonazzo IC, Antony B, Anwer R, Appiah LT, Arabloo J, Ärnlöv J, Artanti KD, Ataro Z, Ausloos M, Avila-Burgos L, Awan AT, Awoke MA, Ayele HT, Ayza MA, Azari S, Darshan BB, Baheiraei N, Baig AA, Bakhtiari A, Banach M, Banik PC, Baptista EA, Barboza MA, Barua L, Basu S, Bedi N, Béjot Y, Bennett DA, Bensenor IM, Berman AE, Bezabih YM, Bhagavathula AS, Bhaskar S, Bhattacharyya K, Bijani A, Bikbov B, Birhanu MM, Boloor A, Brant LC, Brenner H, Briko NI, Butt ZA, dos Santos FLC, Cahill LE, Cahuana-Hurtado L, Cámara LA, Campos-Nonato IR, Cantu-Brito C, Car J, Carrero JJ, Carvalho F, Castañeda-Orjuela CA, Catalá-López F, Cerin E, Charan J, Chattu VK, Chen S, Chin KL, Choi JYJ, Chu DT, Chung SC, Cirillo M, Coffey S, Conti S, Costa VM, Cundiff DK, Dadras O, Dagnev B, Dai X, Damasceno AAM, Dandona L, Dandona R, Davletov K, de la Cruz-Góngora V, de la Hoz FP, de Neve JW, Denova-Gutiérrez E, Molla MD, Derseh BT, Desai

R, Deuschl G, Dharmaratne SD, Dhimal M, Dhungana RR, Dianatinasab M, Diaz D, Djalalinia S, Dokova K, Douiri A, Duncan BB, Duraes AR, Eagan AW, Ebtehaj S, Eftekhari A, Eftekharzadeh S, Ekholuenetale M, el Nahas N, Elgendy IY, Elhadi M, El-Jaafary SI, Esteghamati S, Etilso AE, Eyawo O, Fadhil I, Faraon EJA, Faris PS, Farwati M, Farzadfar F, Fernandes E, Prendes CF, Ferrara P, Filip I, Fischer F, Flood D, Fukumoto T, Gad MM, Gaidhane S, Ganji M, Garg J, Gebre AK, Gebregiorgis BG, Gebregzabiher KZ, Gebremeskel GG, Getacher L, Obsa AG, Ghajar A, Ghashghae A, Ghith N, Giampaoli S, Gilani SA, Gill PS, Gillum RF, Glushkova E v., Gnedovskaya E v., Golechha M, Gonfa KB, Goudarzian AH, Goulart AC, Guadamuz JS, Guha A, Guo Y, Gupta R, Hachinski V, Hafezi-Nejad N, Haile TG, Hamadeh RR, Hamidi S, Hankey GJ, Hargono A, Hartono RK, Hashemian M, Hashi A, Hassan S, Hassen HY, Havmoeller RJ, Hay SI, Hayat K, Heidari G, Herteliu C, Holla R, Hosseini M, Hosseinzadeh M, Hostiuc M, Hostiuc S, Househ M, Huang J, Humayun A, Iavicoli I, Ibeneme CU, Ibitoye SE, Ilesanmi OS, Ilic IM, Ilic MD, Iqbal U, Irvani SSN, Islam SMS, Islam RM, Iso H, Iwagami M, Jain V, Javaheri T, Jayapal SK, Jayaram S, Jayawardena R, Jeemon P, Jha RP, Jonas JB, Jonnagaddala J, Joukar F, Jozwiak JJ, Jürisson M, Kabir A, Kahlon T, Kalani R, Kalhor R, Kamath A, Kamel I, Kandel H, Kandel A, Karch A, Kasa AS, Katoto PDMC, Kayode GA, Khader YS, Khammarnia M, Khan MS, Khan MN, Khan M, Khan EA, Khatab K, Kibria GMA, Kim YJ, Kim GR, Kimokoti RW, Kisa S, Kisa A, Kivimäki M, Kolte D, Koolivand A, Korshunov VA, Laxminarayana SLK, Koyanagi A, Krishan K, Krishnamoorthy V, Defo BK, Bicer BK, Kulkarni V, Kumar GA, Kumar N, Kurmi OP, Kusuma D, Kwan GF, la Vecchia C, Lacey B, Lallukka T, Lan Q, Lasrado S, Lassi ZS, Lauriola P, Lawrence WR, Laxmaiah A, LeGrand KE, Li MC, Li B, Li S, Lim SS, Lim LL, Lin H, Lin Z, Lin RT, Liu X, Lopez AD, Lorkowski S, Lotufo PA, Lugo A, Nirmal KM, Madotto F, Mahmoudi M, Majeed A, Malekzadeh R, Malik AA, Mamun AA, Manafi N, Mansournia MA, Mantovani LG, Martini S, Mathur MR, Mazzaglia G, Mehata S, Mehndiratta MM, Meier T, Menezes RG, Meretoja A, Mestrovic T, Miazgowski B, Miazgowski T, Michalek IM, Miller TR, Mirrahimov EM, Mirzaei H, Moazen B, Moghadaszadeh M, Mohammad Y, Mohammad DK, Mohammed S, Mohammed MA, Mokhayeri Y, Molokhia M,

Montasir AA, Moradi G, Moradzadeh R, Moraga P, Morawska L, Velásquez IM, Morze J, Mubarik S, Muruet W, Musa KI, Nagarajan AJ, Nalini M, Nangia V, Naqvi AA, Swamy SN, Nascimento BR, Nayak VC, Nazari J, Nazarzadeh M, Negoi RI, Kandel SN, Nguyen HLT, Nixon MR, Norrving B, Noubiap JJ, Nouthé BE, Nowak C, Odukoya OO, Ogbo FA, Olagunju AT, Orru H, Ortiz A, Ostroff SM, Padubidri JR, Palladino R, Pana A, Panda-Jonas S, Parekh U, Park EC, Parvizi M, Kan FP, Patel UK, Pathak M, Paudel R, Pepito VCF, Perianayagam A, Perico N, Pham HQ, Pilgrim T, Piradov MA, Pishgar F, Podder V, Polibin R v., Pourshams A, Pribadi DRA, Rabiee N, Rabiee M, Radfar A, Rafiei A, Rahim F, Rahimi-Movaghar V, Rahman MHU, Rahman MA, Rahmani AM, Rakovac I, Ram P, Ramalingam S, Rana J, Ranasinghe P, Rao SJ, Rathi P, Rawal L, Rawasia WF, Rawassizadeh R, Remuzzi G, Renzaho AMN, Rezapour A, Riahi SM, Roberts-Thomson RL, Roeber L, Rohloff P, Romoli M, Roshandel G, Rweggera GM, Saadatagah S, Saber-Ayad MM, Sabour S, Sacco S, Sadeghi M, Moghaddam SS, Safari S, Sahebkar A, Salehi S, Salimzadeh H, Samaei M, Samy AM, Santos IS, Santric-Milicevic MM, Sarrafzadegan N, Sarveazad A, Sathish T, Sawhney M, Saylan M, Schmidt MI, Schutte AE, Senthilkumaran S, Sepanlou SG, Sha F, Shahabi S, Shahid I, Shaikh MA, Shamali M, Shamsizadeh M, Shawon MSR, Sheikh A, Shigematsu M, Shin MJ, Shin J il, Shiri R, Shiue I, Shuval K, Siabani S, Siddiqi TJ, Silva DAS, Singh JA, Singh A, Skryabin VY, Skryabina AA, Soheili A, Spurlock EE, Stockfelt L, Stortecky S, Stranges S, Abdulkader RS, Tadbiri H, Tadesse EG, Tadesse DB, Tajdini M, Tariqujjaman M, Teklehaimanot BF, Temsah MH, Tesema AK, Thakur B, Thankappan KR, Thapar R, Thrift AG, Timalisina B, Tonelli M, Touvier M, Tovani-Palone MR, Tripathi A, Tripathy JP, Truelsen TC, Tsegay GM, Tsegaye GW, Tsilimparis N, Tusa BS, Tyrovolas S, Umapathi KK, Unim B, Unnikrishnan B, Usman MS, Vaduganathan M, Valdez PR, Vasankari TJ, Velazquez DZ, Venketasubramanian N, Vu GT, Vujcic IS, Waheed Y, Wang Y, Wang F, Wei J, Weintraub RG, Weldemariam AH, Westerman R, Winkler AS, Wiysonge CS, Wolfe CDA, Wubishet BL, Xu G, Yadollahpour A, Yamagishi K, Yan LL, Yandrapalli S, Yano Y, Yatsuya H, Yeheyis TY, Yeshaw Y, Yilgwan CS, Yonemoto N, Yu C, Yusefzadeh H, Zachariah G, Zaman S bin, Zaman MS, Zamanian M, Zand R, Zandifar A, Zarghi

- A, Zastrozhin MS, Zastrozhina A, Zhang ZJ, Zhang Y, Zhang W, Zhong C, Zou Z, Zuniga YMH, Murray CJL, Fuster V. (2020) Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*, 76: 2982-3021.
- 2 . Mensah GA, Roth GA, Fuster V. (2019) The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *J Am Coll Cardiol*, 74: 2529-2532.
 - 3 . Abbafati C AK, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M, Abdollahpour I, Abegaz KH, Abolhassani H, Aboyans V, Abreu LG, Abrigo MRM, Abualhasan A, Abu-Raddad LJ, Abushouk AI, Adabi M, Adekanmbi V, Adeoye AM, Adetokunboh OO, Adham D, Advani SM, Afshin A, Agarwal G, Aghamir SMK, Agrawal A, Ahmad T, Ahmadi K, Ahmadi M, Ahmadi H, Ahmed MB, Akalu TY, Akinyemi RO, Akinyemiju T, Akombi B, Akunna CJ, Alahdab F, Al-Aly Z, Alam K, Alam S, Alam T, Alanezi FM, Alanzi TM, Alemu BW, Alhabib KF, Ali M, Ali S, Alicandro G, Alinia C, Alipour V, Alizade H, Aljunid SM, Alla F, Allebeck P, Almasi-Hashiani A, Al-Mekhlafi HM, Alonso J, Altirkawi KA, Amini-Rarani M, Amiri F, Amugsi DA, Ancuceanu R, Anderlini D, Anderson JA, Andrei CL, Andrei T, Angus C, Anjomshoa M, Ansari F, Ansari-Moghaddam A, Antonazzo IC, Antonio CAT, Antony CM, Antriyandarti E, Anvari D, Anwer R, Appiah SCY, Arabloo J, Arab-Zozani M, Aravkin AY, Ariani F, Armoon B, Ärnlov J, Arzani A, Asadi-Aliabadi M, Asadi-Pooya AA, Ashbaugh C, Assmus M, Atafar Z, Atnafu DD, Atout MM d. W, Ausloos F, Ausloos M, Ayala Quintanilla BP, Ayano G, Ayanore MA, Azari S, Azarian G, Azene ZN, Badawi A, Badiye AD, Bahrami MA, Bakhshaei MH, Bakhtiari A, Bakkannavar SM, Baldasseroni A, Ball K, Ballew SH, Balzi D, Banach M, Banerjee SK, Bante AB, Baraki AG, Barker-Collo SL, Bärnighausen TW, Barrero LH, Barthelemy CM, Barua L, Basu S, Baune BT, Bayati M, Becker JS, Bedi N, Beghi E, Béjot Y, Bell ML, Bennitt FB, Bensenor IM, Berhe K, Berman AE, Bhagavathula AS, Bhageerathy R, Bhala N, Bhandari D, Bhattacharyya K, Bhutta ZA, Bijani A, Bikbov B, bin Sayeed MS, Biondi A, Birihane BM, Bisignano C, Biswas RK, Bitew H, Bohlouli S, Bohluli M, Boon-Dooley AS, Borges G, Borzi AM, Borzouei S, Bosetti C, Boufous S, Braithwaite D, Brauer M, Breitborde NJK, Breitner S, Brenner H, Briant PS, Briko AN, Briko NI, Britton GB, Bryazka D,

Bumgarner BR, Burkart K, Burnett RT, Burugina Nagaraja S, Butt ZA, Caetano Dos Santos FL, Cahill LE, Cámera LA, Campos-Nonato IR, Cárdenas R, Carreras G, Carrero JJ, Carvalho F, Castaldelli-Maia JM, Castañeda-Orjuela CA, Castelpietra G, Castro F, Causey K, Cederroth CR, Cercy KM, Cerin E, Chandan JS, Chang KL, Charlson FJ, Chattu VK, Chaturvedi S, Cherbuin N, Chimed-Ochir O, Cho DY, Choi JYJ, Christensen H, Chu DT, Chung MT, Chung SC, Cicuttini FM, Ciobanu LG, Cirillo M, Classen TKD, Cohen AJ, Compton K, Cooper OR, Costa VM, Cousin E, Cowden RG, Cross DH, Cruz JA, Dahlawi SMA, Damasceno AAM, Damiani G, Dandona L, Dandona R, Dangel WJ, Danielsson AK, Dargan PI, Darwesh AM, Daryani A, Das JK, das Gupta R, das Neves J, Dávila-Cervantes CA, Davitoiu DV, de Leo D, Degenhardt L, DeLang M, Dellavalle RP, Demeke FM, Demoz GT, Demsie DG, Denova-Gutiérrez E, Dervenis N, Dhungana GP, Dianatinasab M, Dias da Silva D, Diaz D, Dibaji Forooshani ZS, Djalalinia S, Do HT, Dokova K, Dorostkar F, Doshmangir L, Driscoll TR, Duncan BB, Duraes AR, Eagan AW, Edvardsson D, el Nahas N, el Sayed I, el Tantawi M, Elbarazi I, Elgendy IY, El-Jaafary SI, Elyazar IRF, Emmons-Bell S, Erskine HE, Eskandarieh S, Esmaeilnejad S, Esteghamati A, Estep K, Etemadi A, Etisso AE, Fanzo J, Farahmand M, Fareed M, Faridnia R, Farioli A, Faro A, Faruque M, Farzadfar F, Fattahi N, Fazlzadeh M, Feigin VL, Feldman R, Fereshtehnejad SM, Fernandes E, Ferrara G, Ferrari AJ, Ferreira ML, Filip I, Fischer F, Fisher JL, Flor LS, Foigt NA, Folleyan MO, Fomenkov AA, Force LM, Foroutan M, Franklin RC, Freitas M, Fu W, Fukumoto T, Furtado JM, Gad MM, Gakidou E, Gallus S, Garcia-Basteiro AL, Gardner WM, Geberemariam BS, Ayalew Gebreslassie AAA, Geremew A, Gershberg Hayoon A, Gething PW, Ghadimi M, Ghadiri K, Ghaffarifar F, Ghafourifard M, Ghamari F, Ghashghaee A, Ghiasvand H, Ghith N, Gholamian A, Ghosh R, Gill PS, Ginindza TG, Giussani G, Gnedovskaya E v., Goharinezhad S, Gopalani SV, Gorini G, Goudarzi H, Goulart AC, Greaves F, Grivna M, Grosso G, Gubari MIM, Gughani HC, Guimarães RA, Guled RA, Guo G, Guo Y, Gupta R, Gupta T, Haddock B, Hafezi-Nejad N, Hafiz A, Haj-Mirzaian A, Haj-Mirzaian A, Hall BJ, Halvaei I, Hamadeh RR, Hamidi S, Hammer MS, Hankey GJ, Haririan H, Haro JM, Hasaballah AI, Hasan MM, Hasanpoor E, Hashi A, Hassanipour S,

Hassankhani H, Havmoeller RJ, Hay SI, Hayat K, Heidari G, Heidari-Soureshjani R, Henrikson HJ, Herbert ME, Herteliu C, Heydarpour F, Hird TR, Hoek HW, Holla R, Hoogar P, Hosgood HD, Hossain N, Hosseini M, Hosseinzadeh M, Hostiuc M, Hostiuc S, Househ M, Hsairi M, Hsieh VCR, Hu G, Hu K, Huda TM, Humayun A, Huynh CK, Hwang BF, Iannucci VC, Ibitoye SE, Ikeda N, Ikuta KS, Ilesanmi OS, Ilic IM, Ilic MD, Inbaraj LR, Ippolito H, Iqbal U, Irvani SSN, Irvine CMS, Islam MM, Islam SMS, Iso H, Ivers RQ, Iwu CCD, Iwu CJ, Iyamu IO, Jaafari J, Jacobsen KH, Jafari H, Jafarinia M, Jahani MA, Jakovljevic M, Jalilian F, James SL, Janjani H, Javaheri T, Javidnia J, Jeemon P, Jenabi E, Jha RP, Jha V, Ji JS, Johansson L, John O, John-Akinola YO, Johnson CO, Jonas JB, Joukar F, Jozwiak JJ, Jürisson M, Kabir A, Kabir Z, Kalani H, Kalani R, Kalankesh LR, Kalhor R, Kanchan T, Kapoor N, Matin BK, Karch A, Karim MA, Kassa GM, Katikireddi SV, Kayode GA, Kazemi Karyani A, Keiyoro PN, Keller C, Kemmer L, Kendrick PJ, Khalid N, Khammarnia M, Khan EA, Khan M, Khatab K, Khater MM, Khatib MN, Khayamzadeh M, Khazaei S, Kieling C, Kim YJ, Kimokoti RW, Kisa A, Kisa S, Kivimäki M, Knibbs LD, Knudsen AKS, Kocarnik JM, Kochhar S, Kopec JA, Korshunov VA, Koul PA, Koyanagi A, Kraemer MUG, Krishan K, Krohn KJ, Kromhout H, Kuate Defo B, Kumar GA, Kumar V, Kurmi OP, Kusuma D, la Vecchia C, Lacey B, Lal DK, Laloo R, Lallukka T, Lami FH, Landires I, Lang JJ, Langan SM, Larsson AO, Lasrado S, Lauriola P, Lazarus J v., Lee PH, Lee SWH, Legrand KE, Leigh J, Leonardi M, Lescinsky H, Leung J, Levi M, Li S, Lim LL, Linn S, Liu S, Liu S, Liu Y, Lo J, Lopez AD, Lopez JCF, Lopukhov PD, Lorkowski S, Lotufo PA, Lu A, Lugo A, Maddison ER, Mahasha PW, Mahdavi MM, Mahmoudi M, Majeed A, Maleki A, Maleki S, Malekzadeh R, Malta DC, Mamun AA, Manda AL, Manguerra H, Mansour-Ghanaei F, Mansouri B, Mansournia MA, Mantilla Herrera AM, Maravilla JC, Marks A, Martin R v., Martini S, Martins-Melo FR, Masaka A, Masoumi SZ, Mathur MR, Matsushita K, Maulik PK, McAlinden C, McGrath JJ, McKee M, Mehndiratta MM, Mehri F, Mehta KM, Memish ZA, Mendoza W, Menezes RG, Mengesha EW, Mereke A, Mereta ST, Meretoja A, Meretoja TJ, Mestrovic T, Miazgowski B, Miazgowski T, Michalek IM, Miller TR, Mills EJ, Mini GK, Miri M, Mirica A, Mirrakhimov EM, Mirzaei H, Mirzaei M, Mirzaei R, Mirzaei-Alavijeh M,

Misganaw AT, Mithra P, Moazen B, Mohammad DK, Mohammad Y, Mohammad Gholi Mezerji N, Mohammadian-Hafshejani A, Mohammadifard N, Mohammadpourhodki R, Mohammed AS, Mohammed H, Mohammed JA, Mohammed S, Mokdad AH, Molokhia M, Monasta L, Mooney MD, Moradi G, Moradi M, Moradi-Lakeh M, Moradzadeh R, Moraga P, Morawska L, Morgado-Da-Costa J, Morrison SD, Mosapour A, Mosser JF, Mouodi S, Mousavi SM, Khaneghah AM, Mueller UO, Mukhopadhyay S, Mullany EC, Musa KI, Muthupandian S, Nabhan AF, Naderi M, Nagarajan AJ, Nagel G, Naghavi M, Naghshtabrizi B, Naimzada MD, Najafi F, Nangia V, Nansseu JR, Naserbakht M, Nayak VC, Negoï I, Ngunjiri JW, Nguyen CT, Nguyen HLT, Nguyen M, Nigatu YT, Nikbakhsh R, Nixon MR, Nnaji CA, Nomura S, Norrving B, Noubiap JJ, Nowak C, Nunez-Samudio V, Oancea B, Odell CM, Ogbo FA, Oh IH, Okunga EW, Oladnabi M, Olagunju AT, Olusanya BO, Olusanya JO, Omer MO, Ong KL, Onwujekwe OE, Orpana HM, Ortiz A, Osarenotor O, Osei FB, Ostroff SM, Otoiu A, Otstavnov N, Otstavnov SS, Øverland S, Owolabi MO, Mahesh PA, Padubidri JR, Palladino R, Panda-Jonas S, Pandey A, Parry CDH, Pasovic M, Pasupula DK, Patel SK, Pathak M, Patten SB, Patton GC, Toroudi HP, Peden AE, Pennini A, Pepito VCF, Peprah EK, Pereira DM, Pesudovs K, Pham HQ, Phillips MR, Piccinelli C, Pilz TM, Piradov MA, Pirsahab M, Plass D, Polinder S, Polkinghorne KR, Pond CD, Postma MJ, Pourjafar H, Pourmalek F, Poznańska A, Prada SI, Prakash V, Pribadi DRA, Pupillo E, Syed ZQ, Rabiee M, Rabiee N, Radfar A, Rafiee A, Raggi A, Rahman MA, Rajabpour-Sanati A, Rajati F, Rakovac I, Ram P, Ramezanzadeh K, Ranabhat CL, Rao PC, Rao SJ, Rashedi V, Rathi P, Rawaf DL, Rawaf S, Rawal L, Rawassizadeh R, Rawat R, Razo C, Redford SB, Reiner RC, Reitsma MB, Remuzzi G, Renjith V, Renzaho AMN, Resnikoff S, Rezaei N, Rezaei N, Rezapour A, Rhinehart PA, Riahi SM, Ribeiro DC, Ribeiro D, Rickard J, Rivera JA, Roberts NLS, Rodríguez-Ramírez S, Roever L, Ronfani L, Room R, Roshandel G, Roth GA, Rothenbacher D, Rubagotti E, Rwegerera GM, Sabour S, Sachdev PS, Saddik B, Sadeghi E, Sadeghi M, Saeedi R, Saeedi Moghaddam S, Safari Y, Safi S, Safiri S, Sagar R, Sahebkar A, Sajadi SM, Salam N, Salamati P, Salem H, Salem MR, Salimzadeh H, Salman OM, Salomon JA, Samad Z, Samadi Kafil H, Sambala EZ, Samy AM, Sanabria J, Sánchez-Pimienta TG, Santomauro

DF, Santos IS, Santos JV, Santric-Milicevic MM, Saraswathy SYI, Sarmiento-Suárez R, Sarrafzadegan N, Sartorius B, Sarveazad A, Sathian B, Sathish T, Sattin D, Saxena S, Schaeffer LE, Schiavolin S, Schlaich MP, Schmidt MI, Schutte AE, Schwebel DC, Schwendicke F, Senbeta AM, Senthilkumaran S, Sepanlou SG, Serdar B, Serre ML, Shadid J, Shafaat O, Shahabi S, Shaheen AA, Shaikh MA, Shalash AS, Shams-Beyranvand M, Shamsizadeh M, Sharafi K, Sheikh A, Sheikhtaheri A, Shibuya K, Shield KD, Shigematsu M, Shin J il, Shin MJ, Shiri R, Shirkoohi R, Shuval K, Siabani S, Sierpinski R, Sigfusdottir ID, Sigurvinsdottir R, Silva JP, Simpson KE, Singh JA, Singh P, Skiadaresi E, Skou ST, Skryabin VY, Smith EUR, Soheili A, Soltani S, Soofi M, Sorensen RJD, Soriano JB, Sorrie MB, Soshnikov S, Soyiri IN, Spencer CN, Spotin A, Sreeramareddy CT, Srinivasan V, Stanaway JD, Stein C, Stein DJ, Steiner C, Stockfelt L, Stokes MA, Straif K, Stubbs JL, Sufiyani MB, Suleria HAR, Suliankatchi Abdulkader R, Sulo G, Sultan I, Tabarés-Seisdedos R, Tabb KM, Tabuchi T, Taherkhani A, Tajdini M, Takahashi K, Takala JS, Tamiru AT, Taveira N, Tehrani-Banihashemi A, Temsah MH, Tesema GA, Tessema ZT, Thurston GD, Titova MV, Tohidinik HR, Tonelli M, Topor-Madry R, Topouzis F, Torre AE, Touvier M, Tovani-Palone MR, Tran BX, Travillian R, Tsatsakis A, Tudor Car LT, Tyrovolas S, Uddin R, Umeokonkwo CD, Unnikrishnan B, Upadhyay E, Vacante M, Valdez PR, van Donkelaar A, Vasankari TJ, Vasseghian Y, Veisani Y, Venketasubramanian N, Violante FS, Vlassov V, Vollset SE, Vos T, Vukovic R, Waheed Y, Wallin MT, Wang Y, Wang YP, Watson A, Wei J, Wei MYW, Weintraub RG, Weiss J, Werdecker A, West JJ, Westerman R, Whisnant JL, Whiteford HA, Wiens KE, Wolfe CDA, Wozniak SS, Wu AM, Wu J, Wulf Hanson S, Xu G, Xu R, Yadgir S, Yahyazadeh Jabbari SH, Yamagishi K, Yaminfirooz M, Yano Y, Yaya S, Yazdi-Feyzabadi V, Yeheyis TY, Yilgwan CS, Yilma MT, Yip P, Yonemoto N, Younis MZ, Younker TP, Yousefi B, Yousefi Z, Yousefinezhadi T, Yousuf AY, Yu C, Yusefzadeh H, Moghadam TZ, Zamani M, Zamanian M, Zandian H, Zastrozhin MS, Zhang Y, Zhang ZJ, Zhao JT, Zhao XJG, Zhao Y, Zheng P, Zhou M, Davletov K, Ziapour A, Mondello S, Lim SS, Murray CJL, Wiangkham T, Amini S (2020) Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and

- territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 396: 1204-1222.
- 4 . Olshansky SJ, Ault AB. (1986) The fourth stage of the epidemiologic transition: the age of delayed degenerative diseases. *Milbank Q*, 64: 355-391.
 - 5 . Omran AR. (2005) The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. 1971. *Milbank Q*, 83: 731-757.
 - 6 . GBD. "Global Burden of Disease Study 2017 (2017). Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability 1990-2017." from <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2017-incidence-prevalence-and-ylds-1990-2017>.
 - 7 . KSH. (2020). "Halálozások a gyakoribb halálokok és nem szerint. ." from https://www.ksh.hu/stadat_files/nep/hu/nep0010.html.
 - 8 . KSH. (2020). "Halálozások száma és aránya, csecsemőhalandóság, születéskor várható élettartam, halálozás főbb okok szerint.", from https://www.ksh.hu/stadat_files/nep/hu/nep0009.html.
 - 9 . Raleigh VS. (2019) Trends in life expectancy in EU and other OECD countries.
 - 10 . OECD. (2015) Cardiovascular Disease and Diabetes: Policies for Better Health and Quality of Care.
 - 11 . Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglul L, Tonstad S, Tsioufifis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wannier C, Williams B. (2021) 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 42: 3227-3337.
 - 12 . de Vries TI, Cooney MT, Selmer RM, Hageman SHJ, Pennells LA, Wood A, Kaptoge S, Xu Z, Westerink J, Rabanal KS, Tell GS, Meyer HE, Igland J, Ariansen I, Matsushita K, Blaha MJ, Nambi V, Peters R, Beckett N, Antikainen R, Bulpitt CJ, Muller M, Emmelot-Vonk MH, Trompet S, Jukema W, Ference BA, Halle M, Timmis AD, Vardas PE, Dorresteijn JAN, De Bacquer D, Di Angelantonio E, Visseren FLJ, IM G. (2021) SCORE2-OP risk prediction

- algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*, 42: 2455-2467.
- 13 . Hageman S, Pennells L, Ojeda F, Kaptoge S, Kuulasmaa K, de Vries T, Xu Z, Kee F, Chung R, Wood A, McEvoy JW, Veronesi G, Bolton T, Achenbach S, Aleksandrova K, Amiano P, Amouyel P, Andersson J, Bakker SJL, Da Providencia Costa RB, Beulens JWJ, Blaha M, Bobak M, Boer JMA, Bonet C, Bonnet F, Boutron-Ruault M-C, Braaten T, Brenner H, Brunner F, Brunner EJ, Brunström M, Buring J, Butterworth AS, Capkova N, Cesana G, Chrysohoou C, Colorado-Yohar S, Cook NR, Cooper C, Dahm CC, Davidson K, Dennison E, Di Castelnuovo A, Donfrancesco C, Dörr M, Doryńska A, Eliasson M, Engström G, Ferrari P, Ferrario M, Ford I, Fu M, Gansevoort RT, Giampaoli S, Gillum RF, de la Cámara AG, Grassi G, Hansson P-O, Huculeci R, Hveem K, Iacoviello L, Ikram MK, Jørgensen T, Joseph B, Jousilahti P, Jukema JW, Kaaks R, Katzke V, Kavousi M, Kiechl S, Klotsche J, König W, Kronmal RA, Kubinova R, Kucharska-Newton A, Läll K, Lehmann N, Leistner D, Linneberg A, Pablos DL, Lorenz T, Lu W, Luksiene D, Lyngbakken M, Magnussen C, Malyutina S, Ibañez AM, Masala G, Mathiesen EB, Matsushita K, Meade TW, Melander O, Meyer HE, Moons KGM, Moreno-Iribas C, Muller D, Münzel T, Nikitin Y, Nordestgaard BG, Omland T, Onland C, Overvad K, Packard C, Pajak A, Palmieri L, Panagiotakos D, Panico S, Perez-Cornago A, Peters A, Pietilä A, Pikhart H, Psaty BM, Quarti-Trevano F, Quirós Garcia JR, Riboli E, Ridker PM, Rodriguez B, Rodriguez-Barranco M, Rosengren A, Roussel R, Sacerdote C, Sans S, Sattar N, Schiborn C, Schmidt B, Schöttker B, Schulze M, Schwartz JE, Selmer RM, Shea S, Shipley MJ, Sieri S, Söderberg S, Sofat R, Tamosiunas A, Thorand B, Tillmann T, Tjønneland A, Tong TYN, Trichopoulou A, Tumino R, Tunstall-Pedoe H, Tybjaerg-Hansen A, Tzoulaki J, van der Heijden A, van der Schouw YT, Verschuren VMM, Völzke H, Waldeyer C, Wareham NJ, Weiderpass E, Weidinger F, Wild P, Willeit J, Willeit P, Wilsgaard T, Woodward M, Zeller T, Zhang D, Zhou B, Dendale P, Ference BA, Halle M, Timmis A, Vardas PA, Danesh J, Graham I, Salomaa V, Visseren F, De Bacquer D, Blankenberg S, Dorresteijn J, E DA. (2021) SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*, 42: 2439-2454.

- 14 . Heusch G. (2019) Myocardial ischemia: lack of coronary blood flow, myocardial oxygen supply-demand imbalance, or what? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 316: H1439-h1446.
- 15 . Hearse DJ. (1994) Myocardial ischaemia: can we agree on a definition for the 21st century? *Cardiovasc Res*, 28: 1737-1744: discussion 1745-1736.
- 16 . Hort W. (2002) History of cardiovascular pathology. *Z Kardiol*, 91 Suppl 4: 20-24.
- 17 . Heusch B. A Brief History of Angina Pectoris: Change of Concepts and Ideas. In: B. Heusch (szerk.), *Pathophysiology and Rational Pharmacotherapy of Myocardial Ischemia*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1990: 1-9.
- 18 . Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE, Watanabe T, Covell JW, Ross J, Jr., Braunwald E. (1971) Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions. *Circulation*, 43: 67-82.
- 19 . Braunwald E, Maroko PR. (1974) The reduction of infarct size--an idea whose time (for testing) has come. *Circulation*, 50: 206-209.
- 20 . Braunwald E, Maroko PR. (1978) Limitation of infarct size. *Curr Probl Cardiol*, 3: 10-51.
- 21 . Heusch G, Guth BD, Seitelberger R, Ross J, Jr. (1987) Attenuation of exercise-induced myocardial ischemia in dogs with recruitment of coronary vasodilator reserve by nifedipine. *Circulation*, 75: 482-490.
- 22 . Reimer KA, Jennings RB, Cobb FR, Murdock RH, Greenfield JC, Jr., Becker LC, Bulkley BH, Hutchins GM, Schwartz RP, Jr., Bailey KR, et al. (1985) Animal models for protecting ischemic myocardium: results of the NHLBI Cooperative Study. Comparison of unconscious and conscious dog models. *Circ Res*, 56: 651-665.
- 23 . Maznyczka A, Sen S, Cook C, Francis DP. (2015) The ischaemic constellation: an alternative to the ischaemic cascade-implications for the validation of new ischaemic tests. *Open Heart*, 2: e000178.
- 24 . Nesto RW, Kowalchuk GJ. (1987) The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol*, 59: 23c-30c.

- 25 . Levy RD, Shapiro LM, Wright C, Mockus L, Fox KM. (1986) Haemodynamic response to myocardial ischaemia during unrestricted activity, exercise testing, and atrial pacing assessed by ambulatory pulmonary artery pressure monitoring. *Br Heart J*, 56: 12-18.
- 26 . Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjelm Dahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. (2006) Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 27: 1341-1381.
- 27 . Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, HAMILIOS M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. (2013) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 34: 2949-3003.
- 28 . Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, Galema TW, Meijboom WB, Mollet NR, de Feyter PJ, Cademartiri F, Maffei E, Dewey M, Zimmermann E, Laule M, Pugliese F, Barbagallo R, Sinitsyn V, Bogaert J, Goetschalckx K, Schoepf UJ, Rowe GW, Schuijf JD, Bax JJ, de Graaf FR, Knuuti J, Kajander S, van Mieghem CA, Meijs MF, Cramer MJ, Gopalan D,

- Feuchtner G, Friedrich G, Krestin GP, Hunink MG. (2011) A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J*, 32: 1316-1330.
- 29 . Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, Chaitman BR, Senior R, López-Sendón J, Alexander KP, Lopes RD, Shaw LJ, Berger JS, Newman JD, Sidhu MS, Goodman SG, Ruzyllo W, Gosselin G, Maggioni AP, White HD, Bhargava B, Min JK, Mancini GBJ, Berman DS, Picard MH, Kwong RY, Ali ZA, Mark DB, Spertus JA, Krishnan MN, Elghamaz A, Moorthy N, Hueb WA, Demkow M, Mavromatis K, Bockeria O, Peteiro J, Miller TD, Szwed H, Doerr R, Keltai M, Selvanayagam JB, Steg PG, Held C, Kohsaka S, Mavromichalis S, Kirby R, Jeffries NO, Harrell FE, Jr., Rockhold FW, Broderick S, Ferguson TB, Jr., Williams DO, Harrington RA, Stone GW, Rosenberg Y. (2020) Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*, 382: 1395-1407.
- 30 . Foldyna B, Udelson JE, Karády J, Banerji D, Lu MT, Mayrhofer T, Bittner DO, Meyersohn NM, Emami H, Genders TSS, Fordyce CB, Ferencik M, Douglas PS, Hoffmann U. (2019) Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 20: 574-581.
- 31 . Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, Wijns W, Knuuti J. (2019) Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 20: 1198-1207.
- 32 . Reeh J, Thering CB, Heitmann M, Højberg S, Sørum C, Bech J, Husum D, Dominguez H, Sehestedt T, Hermann T, Hansen KW, Simonsen L, Galatius S, Prescott E. (2019) Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*, 40: 1426-1435.
- 33 . Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ. (2020) 2019 ESC Guidelines

- for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*, 41: 407-477.
- 34 . Lie JT. (1978) Centenary of the first correct antemortem diagnosis of coronary thrombosis by Adam Hammer (1818-1878): English translation of the original report. *Am J Cardiol*, 42: 849-852.
- 35 . Herrick JB. (1912) Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA*, 59: 2015-2022.
- 36 . Obrastzow W, Straschesko N. (1910) Zur kenntnis der thrombose der koronararterien des herzens. *Z Klin Med*, 71: 116–132.
- 37 . Friedberg CK, Horn H. (1939) Acute myocardial infarction not due to coronary artery occlusion. *JAMA*, 112: 1675-1679.
- 38 . Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. (2000) Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 36: 959-969.
- 39 . Thygesen K, Alpert JS, White HD. (2007) Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 28: 2525-2538.
- 40 . Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasché P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghide M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. (2012) Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 33: 2551-2567.
- 41 . Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD. (2019) Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*, 40: 237-269.

- 42 . Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller C, Huber K, Hamm C, Jaffe AS. (2010) Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*, 31: 2197-2204.
- 43 . Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, Mockel M, Ordonez-Llanos J, Lindahl B, Hollander J, Plebani M, Than M, Chan MH. (2015) IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Biochem*, 48: 201-203.
- 44 . Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS. (2012) How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*, 33: 2252-2257.
- 45 . Jangaard N, Sarkisian L, Saaby L, Mikkelsen S, Lassen AM, Marcussen N, Thomsen JL, Diederichsen ACP, Thygesen K, Mickley H. (2017) Incidence, Frequency, and Clinical Characteristics of Type 3 Myocardial Infarction in Clinical Practice. *Am J Med*, 130: 862.e869-862.e814.
- 46 . Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, Mehran R, Stone GW, Spertus J, Onuma Y, Morel MA, van Es GA, Zuckerman B, Fearon WF, Taggart D, Kappetein AP, Krucoff MW, Vranckx P, Windecker S, Cutlip D, Serruys PW. (2018) Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Circulation*, 137: 2635-2650.
- 47 . Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, De Caterina R, Zimarino M, Roffi M, Kjeldsen K, Atar D, Kaski JC, Sechtem U, Tornvall P. (2017) ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*, 38: 143-153.
- 48 . Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P. (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). *Eur Heart J*, 39: 119-177.
- 49 . Campo Dell' Orto M, Hamm C, Liebetrau C, Hempel D, Merbs R, Cuca C, Breitzkreutz R. (2017) Telemetry-assisted early detection of STEMI in patients with atypical symptoms by paramedic-performed 12-lead ECG with subsequent cardiological analysis. *Eur J Emerg Med*, 24: 272-276.
- 50 . Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, Califf RM, Wagner GS. (1996) Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. *N Engl J Med*, 334: 481-487.
- 51 . Sugiyama T, Hasegawa K, Kobayashi Y, Takahashi O, Fukui T, Tsugawa Y. (2015) Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001-2011. *J Am Heart Assoc*, 4: e001445.
- 52 . Khera S, Kolte D, Gupta T, Subramanian KS, Khanna N, Aronow WS, Ahn C, Timmermans RJ, Cooper HA, Fonarow GC, Frishman WH, Panza JA, Bhatt DL. (2015) Temporal Trends and Sex Differences in Revascularization and Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Younger Adults in the United States. *J Am Coll Cardiol*, 66: 1961-1972.
- 53 . Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Guéret P, Blanchard D, Khalife K, Goldstein P, Cattan S, Vaur L, Cambou JP, Ferrières J, Danchin N. (2012) Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*, 308: 998-1006.
- 54 . Gale CP, Allan V, Cattle BA, Hall AS, West RM, Timmis A, Gray HH, Deanfield J, Fox KA, Feltbower R. (2014) Trends in hospital treatments, including revascularisation, following acute myocardial infarction, 2003-2010: a multilevel and relative survival analysis for the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). *Heart*, 100: 582-589.
- 55 . Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, Di Mario C, Wijns W, Clemmensen P, Agladze V, Antoniades L, Alhabib KF, De Boer MJ, Claeys MJ,

- Deleanu D, Dudek D, Erglis A, Gilard M, Goktekin O, Guagliumi G, Gudnason T, Hansen KW, Huber K, James S, Janota T, Jennings S, Kajander O, Kanakakis J, Karamfiloff KK, Kedev S, Kornowski R, Ludman PF, Merkely B, Milicic D, Najafov R, Nicolini FA, Noč M, Ostojic M, Pereira H, Radovanovic D, Sabaté M, Sobhy M, Sokolov M, Studencan M, Terzic I, Wahler S, Widimsky P. (2014) Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J*, 35: 1957-1970.
- 56 . Pedersen F, Butrymovich V, Kelbæk H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, Holmvang L, Clemmensen P, Engstrøm T, Grande P, Saunamäki K, Jørgensen E. (2014) Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol*, 64: 2101-2108.
- 57 . Ford ES, Roger VL, Dunlay SM, Go AS, Rosamond WD. (2014) Challenges of ascertaining national trends in the incidence of coronary heart disease in the United States. *J Am Heart Assoc*, 3: e001097.
- 58 . Tomaniak M, Katagiri Y, Modolo R, de Silva R, Khamis RY, Bourantas CV, Torii R, Wentzel JJ, Gijzen FJH, van Soest G, Stone PH, West NEJ, Maehara A, Lerman A, van der Steen AFW, Lüscher TF, Virmani R, Koenig W, Stone GW, Muller JE, Wijns W, Serruys PW, Onuma Y. (2020) Vulnerable plaques and patients: state-of-the-art. *Eur Heart J*, 41: 2997-3004.
- 59 . Scirica MS, Libby P, Morrow DA. ST-Elevation Myocardial Infarction: Pathophysiology and Clinical Evolution. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt DL, Solomon SD, Braunwald E (szerk.), *Braunwald's Heart Disease*, Elsevier, Philadelphia, 2021: 636-660.
- 60 . Kloner RA, Jennings RB. (2001) Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. *Circulation*, 104: 2981-2989.
- 61 . Kim S, Cho DH, Kim MN, Hong SJ, Yu CW, Lim DS, Shim WJ, Park SM. (2020) Transmural difference in myocardial damage assessed by layer-specific strain analysis in patients with ST elevation myocardial infarction. *Sci Rep*, 10: 11104.
- 62 . Martínez MJ, Rueda F, Labata C, Oliveras T, Montero S, Ferrer M, El Ouaddi N, Serra J, Lupón J, Bayés-Genís A, García-García C. (2022) Non-STEMI vs.

- STEMI Cardiogenic Shock: Clinical Profile and Long-Term Outcomes. *J Clin Med*, 11.
- 63 . García-García C, Subirana I, Sala J, Bruguera J, Sanz G, Valle V, Arós F, Fiol M, Molina L, Serra J, Marrugat J, Elosua R. (2011) Long-term prognosis of first myocardial infarction according to the electrocardiographic pattern (ST elevation myocardial infarction, non-ST elevation myocardial infarction and non-classified myocardial infarction) and revascularization procedures. *Am J Cardiol*, 108: 1061-1067.
- 64 . Takeji Y, Shiomi H, Morimoto T, Yamamoto K, Matsumura-Nakano Y, Nagao K, Taniguchi R, Yamaji K, Tada T, Kato ET, Yoshikawa Y, Obayashi Y, Suwa S, Inoko M, Ehara N, Tamura T, Onodera T, Watanabe H, Toyofuku M, Nakatsuma K, Sakamoto H, Ando K, Furukawa Y, Sato Y, Nakagawa Y, Kadota K, Kimura T. (2021) Differences in mortality and causes of death between STEMI and NSTEMI in the early and late phases after acute myocardial infarction. *PLoS One*, 16: e0259268.
- 65 . Boersma E. (2006) Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J*, 27: 779-788.
- 66 . Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, Miller DP, Henry TD, Gibson CM. (2011) Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation*, 124: 2512-2521.
- 67 . Iqbal M. (2021) Nonculprit Disease in Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *JACC Cardiovasc Interv*, 14: 1079-1081.
- 68 . Bayés de Luna A, Wagner G, Birnbaum Y, Nikus K, Fiol M, Gorgels A, Cinca J, Clemmensen PM, Pahlm O, Sclarovsky S, Stern S, Wellens H, Zareba W. (2006) A new terminology for left ventricular walls and location of myocardial infarcts that present Q wave based on the standard of cardiac magnetic resonance imaging: a statement for healthcare professionals from a committee appointed by the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiography. *Circulation*, 114: 1755-1760.

- 69 . Birnbaum Y, Drew BJ. (2003) The electrocardiogram in ST elevation acute myocardial infarction: correlation with coronary anatomy and prognosis. *Postgrad Med J*, 79: 490-504.
- 70 . Arnold AE, Simoons ML. (1997) 'Expected infarct size without thrombolysis', a concept that predicts immediate and long-term benefit from thrombolysis for evolving myocardial infarction. *Eur Heart J*, 18: 1736-1748.
- 71 . Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16: 233-270.
- 72 . Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM. (2021) 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 42: 1289-1367.
- 73 . Braunwald E. (1989) Unstable angina. A classification. *Circulation*, 80: 410-414.
- 74 . Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. (2010) The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009--GRACE. *Heart*, 96: 1095-1101.
- 75 . Braunwald E, Morrow DA. (2013) Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation*, 127: 2452-2457.
- 76 . Shah ASV, Anand A, Strachan FE, Ferry AV, Lee KK, Chapman AR, Sandeman D, Stables CL, Adamson PD, Andrews JPM, Anwar MS, Hung J, Moss AJ, O'Brien R, Berry C, Findlay I, Walker S, Cruickshank A, Reid A, Gray A, Collinson PO, Apple FS, McAllister DA, Maguire D, Fox KAA, Newby DE, Tuck C, Harkess R, Parker RA, Keerie C, Weir CJ, Mills NL. (2018) High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*, 392: 919-928.

- 77 . Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, Lemesle G, Motreff P, Popovic B, Khalife K, Labèque JN, Perret T, Le Ray C, Orion L, Jouve B, Blanchard D, Peycher P, Silvain J, Steg PG, Goldstein P, Guéret P, Belle L, Aissaoui N, Ferrières J, Schiele F, Danchin N. (2017) Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation*, 136: 1908-1919.
- 78 . Chan MY, Sun JL, Newby LK, Shaw LK, Lin M, Peterson ED, Califf RM, Kong DF, Roe MT. (2009) Long-term mortality of patients undergoing cardiac catheterization for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*, 119: 3110-3117.
- 79 . Tanaka T, Miki K, Akahori H, Imanaka T, Yoshihara N, Kimura T, Yanaka K, Asakura M, Ishihara M. (2021) Comparison of coronary atherosclerotic disease burden between ST-elevation myocardial infarction and non-ST-elevation myocardial infarction: Non-culprit Gensini score and non-culprit SYNTAX score. *Clin Cardiol*, 44: 238-243.
- 80 . Elsässer A, Schlepfer M, Klövekorn WP, Cai WJ, Zimmermann R, Müller KD, Strasser R, Kostin S, Gagel C, Münkel B, Schaper W, Schaper J. (1997) Hibernating myocardium: an incomplete adaptation to ischemia. *Circulation*, 96: 2920-2931.
- 81 . Rahimtoola SH. (1993) The hibernating myocardium in ischaemia and congestive heart failure. *Eur Heart J*, 14 Suppl A: 22-26.
- 82 . Rahimtoola SH. (1989) The hibernating myocardium. *Am Heart J*, 117: 211-221.
- 83 . Balbi MM, Scarparo P, Tovar MN, Masdjedi K, Daemen J, Den Dekker W, Ligthart J, Witberg K, Cummins P, Wilschut J, Zijlstra F, Van Mieghem NM, Diletti R. (2022) Culprit Lesion Detection in Patients Presenting With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome and Multivessel Disease. *Cardiovasc Revasc Med*, 35: 110-118.
- 84 . Heitner JF, Senthilkumar A, Harrison JK, Klem I, Sketch MH, Jr., Ivanov A, Hamo C, Van Assche L, White J, Washam J, Patel MR, Bekkers S, Smulders MW, Sacchi TJ, Kim RJ. (2019) Identifying the Infarct-Related Artery in Patients With

- Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Interv*, 12: e007305.
- 85 . Tuohinen SS, Rankinen J, Skyttä T, Huhtala H, Virtanen V, Kellokumpu-Lehtinen PL, Raatikainen P, Nikus K. (2018) Associations between ECG changes and echocardiographic findings in patients with acute non-ST elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol*, 51: 188-194.
- 86 . Moustafa A, Abi-Saleh B, El-Baba M, Hamoui O, AlJaroudi W. (2016) Anatomic distribution of culprit lesions in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and normal ECG. *Cardiovasc Diagn Ther*, 6: 25-33.
- 87 . Kerensky RA, Wade M, Deedwania P, Boden WE, Pepine CJ. (2002) Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave myocardial infarction. Results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory. *J Am Coll Cardiol*, 39: 1456-1463.
- 88 . Ambrose JA, Winters SL, Stern A, Eng A, Teichholz LE, Gorlin R, Fuster V. (1985) Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*, 5: 609-616.
- 89 . Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. (2000) Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 343: 915-922.
- 90 . Fearon WF. (2013) Assessing intermediate coronary lesions: more than meets the eye. *Circulation*, 128: 2551-2553.
- 91 . Gould KL. (1988) Percent coronary stenosis: battered gold standard, pernicious relic or clinical practicality? *J Am Coll Cardiol*, 11: 886-888.
- 92 . Gould KL, Lipscomb K. (1974) Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol*, 34: 48-55.
- 93 . Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH. (2011) 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*, 58: e44-122.

- 94 . Marzilli M, Merz CN, Boden WE, Bonow RO, Capozza PG, Chilian WM, DeMaria AN, Guarini G, Huqi A, Morrone D, Patel MR, Weintraub WS. (2012) Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! *J Am Coll Cardiol*, 60: 951-956.
- 95 . Beleslin BD, Ostojic M, Djordjevic-Dikic A, Babic R, Nedeljkovic M, Stankovic G, Stojkovic S, Marinkovic J, Nedeljkovic I, Stepanovic J, Saponjski J, Petrasinovic Z, Nedeljkovic S, Kanjuh V. (1999) Integrated evaluation of relation between coronary lesion features and stress echocardiography results: the importance of coronary lesion morphology. *J Am Coll Cardiol*, 33: 717-726.
- 96 . Arnese M, Salustri A, Fioretti PM, Cornel JH, Boersma E, Reijs AE, de Feyter PJ, Roelandt JR. (1995) Quantitative angiographic measurements of isolated left anterior descending coronary artery stenosis. Correlation with exercise echocardiography and technetium-99m 2-methoxy isobutyl isonitrile single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol*, 25: 1486-1491.
- 97 . Nijjer SS, de Waard GA, Sen S, van de Hoef TP, Petraco R, Echavarría-Pinto M, van Lavieren MA, Meuwissen M, Danad I, Knaapen P, Escaned J, Piek JJ, Davies JE, van Royen N. (2016) Coronary pressure and flow relationships in humans: phasic analysis of normal and pathological vessels and the implications for stenosis assessment: a report from the Iberian-Dutch-English (IDEAL) collaborators. *Eur Heart J*, 37: 2069-2080.
- 98 . Neglia D, Rovai D, Caselli C, Pietila M, Teresinska A, Aguadé-Bruix S, Pizzi MN, Todiere G, Gimelli A, Schroeder S, Drosch T, Poddighe R, Casolo G, Anagnostopoulos C, Pugliese F, Rouzet F, Le Guludec D, Cappelli F, Valente S, Gensini GF, Zawaideh C, Capitanio S, Sambuceti G, Marsico F, Perrone Filardi P, Fernández-Golfín C, Rincón LM, Graner FP, de Graaf MA, Fiechter M, Stehli J, Gaemperli O, Reyes E, Nkomo S, Mäki M, Lorenzoni V, Turchetti G, Carpeggiani C, Marinelli M, Puzzuoli S, Mangione M, Marcheschi P, Mariani F, Giannessi D, Nekolla S, Lombardi M, Sicari R, Scholte AJ, Zamorano JL, Kaufmann PA, Underwood SR, Knuuti J. (2015) Detection of significant coronary artery disease by noninvasive anatomical and functional imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*, 8.

- 99 . Gurunathan S, Ahmed A, Vamvakidou A, Ramzy IS, Akhtar M, Ali A, Karogiannis N, Zidros S, Balaji G, Young G, Elghamaz A, Senior R. (2018) Diagnostic Concordance and Clinical Outcomes in Patients Undergoing Fractional Flow Reserve and Stress Echocardiography for the Assessment of Coronary Stenosis of Intermediate Severity. *J Am Soc Echocardiogr*, 31: 180-186.
- 100 . Panoulas VF, Keramida K, Boleti O, Papafaklis MI, Flessas D, Petropoulou M, Nihoyannopoulos P. (2018) Association between fractional flow reserve, instantaneous wave-free ratio and dobutamine stress echocardiography in patients with stable coronary artery disease. *EuroIntervention*, 13: 1959-1966.
- 101 . Park DW, Clare RM, Schulte PJ, Pieper KS, Shaw LK, Califf RM, Ohman EM, Van de Werf F, Hirji S, Harrington RA, Armstrong PW, Granger CB, Jeong MH, Patel MR. (2014) Extent, location, and clinical significance of non-infarct-related coronary artery disease among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*, 312: 2019-2027.
- 102 . Thim T, van der Hoeven NW, Musto C, Nijveldt R, Götberg M, Engstrøm T, Smits PC, Oldroyd KG, Gershlick AH, Escaned J, Baptista SB, Raposo L, van Royen N, Maeng M. (2020) Evaluation and Management of Nonculprit Lesions in STEMI. *JACC Cardiovasc Interv*, 13: 1145-1154.
- 103 . Erlinge D, Maehara A, Ben-Yehuda O, Bøtker HE, Maeng M, Kjølner-Hansen L, Engstrøm T, Matsumura M, Crowley A, Dressler O, Mintz GS, Fröbert O, Persson J, Wiseth R, Larsen AI, Okkels Jensen L, Nordrehaug JE, Bleie Ø, Omerovic E, Held C, James SK, Ali ZA, Muller JE, Stone GW. (2021) Identification of vulnerable plaques and patients by intracoronary near-infrared spectroscopy and ultrasound (PROSPECT II): a prospective natural history study. *Lancet*, 397: 985-995.
- 104 . Johnson TW, Räber L, di Mario C, Bourantas C, Jia H, Mattesini A, Gonzalo N, de la Torre Hernandez JM, Prati F, Koskinas K, Joner M, Radu MD, Erlinge D, Regar E, Kunadian V, Maehara A, Byrne RA, Capodanno D, Akasaka T, Wijns W, Mintz GS, Guagliumi G. (2019) Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the

- European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J*, 40: 2566-2584.
- 105 . Kennedy MW, Fabris E, Ijsselmuiden AJ, Nef H, Reith S, Escaned J, Alfonso F, van Royen N, Wojakowski W, Witkowski A, Indolfi C, Ottervanger JP, Suryapranata H, Kedhi E. (2016) Combined optical coherence tomography morphologic and fractional flow reserve hemodynamic assessment of non-culprit lesions to better predict adverse event outcomes in diabetes mellitus patients: COMBINE (OCT-FFR) prospective study. Rationale and design. *Cardiovasc Diabetol*, 15: 144.
- 106 . Reynolds HR, Maehara A, Kwong RY, Sedlak T, Saw J, Smilowitz NR, Mahmud E, Wei J, Marzo K, Matsumura M, Seno A, Hausvater A, Giesler C, Jhalani N, Toma C, Har B, Thomas D, Mehta LS, Trost J, Mehta PK, Ahmed B, Bainey KR, Xia Y, Shah B, Attubato M, Bangalore S, Razzouk L, Ali ZA, Merz NB, Park K, Hada E, Zhong H, Hochman JS. (2021) Coronary Optical Coherence Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Determine Underlying Causes of Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries in Women. *Circulation*, 143: 624-640.
- 107 . Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N, Blackman DJ, Dalby M, Fairbrother KL, Banya W, Wang D, Flather M, Hetherington SL, Kelion AD, Talwar S, Gunning M, Hall R, Swanton H, McCann GP. (2015) Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*, 65: 963-972.
- 108 . Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, Høfsten DE, Kløvgaard L, Holmvang L, Jørgensen E, Pedersen F, Saunamäki K, Clemmensen P, De Backer O, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aarøe J, Jensen SE, Raungaard B, Køber L. (2015) Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 386: 665-671.
- 109 . Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, Piroth Z, Horak D, Wlodarczak A, Ong PJ, Hambrecht R,

- Angerås O, Richardt G, Omerovic E. (2017) Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 376: 1234-1244.
- 110 . Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Bainey KR, Nguyen H, Meeks B, Di Pasquale G, López-Sendón J, Faxon DP, Mauri L, Rao SV, Feldman L, Steg PG, Avezum Á, Sheth T, Pinilla-Echeverri N, Moreno R, Campo G, Wrigley B, Kedev S, Sutton A, Oliver R, Rodés-Cabau J, Stanković G, Welsh R, Lavi S, Cantor WJ, Wang J, Nakamya J, Bangdiwala SI, Cairns JA. (2019) Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 381: 1411-1421.
- 111 . Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R, Junejo S, Ahmed N, Lee MM, Shaukat A, O'Donnell A, Nam J, Briggs A, Henderson R, McConnachie A, Berry C. (2015) Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J*, 36: 100-111.
- 112 . Greco CA, Salustri A, Seccareccia F, Ciavatti M, Biferali F, Valtorta C, Guzzardi G, Falcone M, Palamara A. (1997) Prognostic value of dobutamine echocardiography early after uncomplicated acute myocardial infarction: a comparison with exercise electrocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 29: 261-267.
- 113 . Carlos ME, Smart SC, Wynsen JC, Sagar KB. (1997) Dobutamine stress echocardiography for risk stratification after myocardial infarction. *Circulation*, 95: 1402-1410.
- 114 . Tennant R, Wiggers CJ. (1935) The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol*, 112: 351-361.
- 115 . Kerber RE, Abboud FM. (1973) Echocardiographic detection of regional myocardial infarction: an experimental study. *Circulation*, 47: 997-1005.
- 116 . Theroux P, Franklin D, Ross J, Jr., Kemper WS. (1974) Regional myocardial function during acute coronary artery occlusion and its modification by pharmacologic agents in the dog. *Circ Res*, 35: 896-908.
- 117 . Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. (2008) Stress echocardiography expert

- consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*, 9: 415-437.
- 118 . Picano E, Distante A, Masini M, Morales MA, Lattanzi F, L'Abbate A. (1985) Dipyridamole-echocardiography test in effort angina pectoris. *Am J Cardiol*, 56: 452-456.
- 119 . Piérard LA, De Landsheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE. (1990) Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*, 15: 1021-1031.
- 120 . Jung PH, Rieber J, Störk S, Hoyer C, Erhardt I, Nowotny A, Voelker W, Weidemann F, Ertl G, Klauss V, Angermann CE. (2008) Effect of contrast application on interpretability and diagnostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with intermediate coronary lesions: comparison with myocardial fractional flow reserve. *Eur Heart J*, 29: 2536-2543.
- 121 . Berbarie RF, Dib E, Ahmad M. (2018) Stress echocardiography using real-time three-dimensional imaging. *Echocardiography*, 35: 1196-1203.
- 122 . Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Sicari R, Galderisi M, Bovenzi F, Picano E. (2007) Additional prognostic value of coronary flow reserve in diabetic and nondiabetic patients with negative dipyridamole stress echocardiography by wall motion criteria. *J Am Coll Cardiol*, 50: 1354-1361.
- 123 . 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.
- 124 . Berthe C, Pierard LA, Hiernaux M, Trotteur G, Lempereur P, Carlier J, Kulbertus HE. (1986) Predicting the extent and location of coronary artery disease in acute myocardial infarction by echocardiography during dobutamine infusion. *Am J Cardiol*, 58: 1167-1172.
- 125 . Mazeika P, Nihoyannopoulos P, Joshi J, Oakley CM. (1991) Evaluation of dipyridamole-Doppler echocardiography for detection of myocardial ischemia and coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 68: 478-484.

- 126 . Picano E. (1992) Stress echocardiography. From pathophysiological toy to diagnostic tool. *Circulation*, 85: 1604-1612.
- 127 . Picano E, Bedetti G, Varga A, Cseh E. (2000) The comparable diagnostic accuracies of dobutamine-stress and dipyridamole-stress echocardiographies: a meta-analysis. *Coron Artery Dis*, 11: 151-159.
- 128 . Swinburn JM, Senior R. (2006) Myocardial viability assessed by dobutamine stress echocardiography predicts reduced mortality early after acute myocardial infarction: determining the risk of events after myocardial infarction (DREAM) study. *Heart*, 92: 44-48.
- 129 . Garcia MJ, Kwong RY, Scherrer-Crosbie M, Taub CC, Blankstein R, Lima J, Bonow RO, Eshtehardi P, Bois JP. (2020) State of the Art: Imaging for Myocardial Viability: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Imaging*, 13: e000053.
- 130 . Senior R, Monaghan M, Becher H, Mayet J, Nihoyannopoulos P. (2005) Stress echocardiography for the diagnosis and risk stratification of patients with suspected or known coronary artery disease: a critical appraisal. Supported by the British Society of Echocardiography. *Heart*, 91: 427-436.
- 131 . Yahagi K, Kolodgie FD, Otsuka F, Finn AV, Davis HR, Joner M, Virmani R. (2016) Pathophysiology of native coronary, vein graft, and in-stent atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*, 13: 79-98.
- 132 . Abdelrahman KM, Chen MY, Dey AK, Virmani R, Finn AV, Khamis RY, Choi AD, Min JK, Williams MC, Buckler AJ, Taylor CA, Rogers C, Samady H, Antoniades C, Shaw LJ, Budoff MJ, Hoffmann U, Blankstein R, Narula J, Mehta NN. (2020) Coronary Computed Tomography Angiography From Clinical Uses to Emerging Technologies: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 76: 1226-1243.
- 133 . Maurovich-Horvat P, Hoffmann U, Vorpahl M, Nakano M, Virmani R, Alkadhi H. (2010) The napkin-ring sign: CT signature of high-risk coronary plaques? *JACC Cardiovasc Imaging*, 3: 440-444.
- 134 . Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte

- CL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Reekter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Jr., Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. (2003) From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*, 108: 1664-1672.
- 135 . Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. (2006) Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*, 47: C13-18.
- 136 . Kataoka Y, Puri R, Hammadah M, Duggal B, Uno K, Kapadia SR, Tuzcu EM, Nissen SE, Nicholls SJ. (2014) Spotty calcification and plaque vulnerability in vivo: frequency-domain optical coherence tomography analysis. *Cardiovasc Diagn Ther*, 4: 460-469.
- 137 . Finn AV, Jain RK. (2010) Coronary plaque neovascularization and hemorrhage: a potential target for plaque stabilization? *JACC Cardiovasc Imaging*, 3: 41-44.
- 138 . Maurovich-Horvat P, Ferencik M, Voros S, Merkely B, Hoffmann U. (2014) Comprehensive plaque assessment by coronary CT angiography. *Nat Rev Cardiol*, 11: 390-402.
- 139 . Hounsfield GN. (1980) Computed medical imaging. Nobel lecture, Decemberr 8, 1979. *J Comput Assist Tomogr*, 4: 665-674.
- 140 . Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, Cury R, Earls JP, Mancini GJ, Nieman K, Pontone G, Raff GL. (2014) SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 8: 342-358.
- 141 . Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. (2018) Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*, 72: 434-447.
- 142 . Lee DH, Youn HJ, Jung HO, Chang K, Choi YS, Jung JI. (2017) Coronary artery calcium score plays an important role for cardiovascular risk stratification in the statin benefit groups of asymptomatic individuals. *Lipids Health Dis*, 16: 172.
- 143 . Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. (2005) Routine vs selective

- invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 293: 2908-2917.
- 144 . Bartykowszki A, Tóth L, Kerecsen G, Jermendy Á, Kolossváry M, Karády J, Szilveszter B, Károlyi M, Suhai F, Panajotu A, Kolozsvári R, Balázs G, Hüttl K, Thury A, Battyány I, Kiss R, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2017) A koronária-CT-angiográfia értelmezése és leletezése - A Magyar Kardiológusok Társasága Kardiovaszkuláris Képző Munkacsoportjának ajánlása. *Card Hung*, 47: 2-9.
- 145 . Danad I, Raijmakers PG, Driessen RS, Leipsic J, Raju R, Naoum C, Knuuti J, Mäki M, Underwood RS, Min JK, Elmore K, Stuijzand WJ, van Royen N, Tulevski II, Somsen AG, Huisman MC, van Lingen AA, Heymans MW, van de Ven PM, van Kuijk C, Lammertsma AA, van Rossum AC, Knaapen P. (2017) Comparison of Coronary CT Angiography, SPECT, PET, and Hybrid Imaging for Diagnosis of Ischemic Heart Disease Determined by Fractional Flow Reserve. *JAMA Cardiology*, 2: 1100-1107.
- 146 . Kwon SS, Chung EC, Park JS, Kim GT, Kim JW, Kim KH, Shin ES, Shim EB. (2014) A novel patient-specific model to compute coronary fractional flow reserve. *Prog Biophys Mol Biol*, 116: 48-55.
- 147 . Kim HJ, Vignon-Clementel IE, Coogan JS, Figueroa CA, Jansen KE, Taylor CA. (2010) Patient-specific modeling of blood flow and pressure in human coronary arteries. *Ann Biomed Eng*, 38: 3195-3209.
- 148 . Ahres A, Simon J, Jablonkai B, Nagybaczoni B, Baranyai T, Apor A, Kolossvary M, Merkely B, Maurovich-Horvat P, Szilveszter B, Andrassy P. (2022) Diagnostic Performance of On-Site Computed Tomography Derived Fractional Flow Reserve on Non-Culprit Coronary Lesions in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Life (Basel)*, 12.
- 149 . Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, Seneviratne S, Ko BS, Ito H, Jensen JM, Mauri L, De Bruyne B, Bezerra H, Osawa K, Marwan M, Naber C, Erglis A, Park SJ, Christiansen EH, Kaltoft A, Lassen JF, Bøtker HE, Achenbach S. (2014) Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery

- disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol*, 63: 1145-1155.
- 150 . Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, Jegere S, Kim HS, Dunning A, DeFrance T, Lansky A, Leipsic J, Min JK. (2011) Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol*, 58: 1989-1997.
- 151 . Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo BK, van Mieghem C, Erglis A, Lin FY, Dunning AM, Apruzzese P, Budoff MJ, Cole JH, Jaffer FA, Leon MB, Malpeso J, Mancini GB, Park SJ, Schwartz RS, Shaw LJ, Mauri L. (2012) Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA*, 308: 1237-1245.
- 152 . Donnelly PM, Kolossváry M, Karády J, Ball PA, Kelly S, Fitzsimons D, Spence MS, Celeng C, Horváth T, Szilveszter B, van Es HW, Swaans MJ, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2018) Experience With an On-Site Coronary Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve Algorithm for the Assessment of Intermediate Coronary Stenoses. *Am J Cardiol*, 121: 9-13.
- 153 . Gaur S, Taylor CA, Jensen JM, Bøtker HE, Christiansen EH, Kaltoft AK, Holm NR, Leipsic J, Zarins CK, Achenbach S, Khem S, Wilk A, Bezerra HG, Lassen JF, Nørgaard BL. (2017) FFR Derived From Coronary CT Angiography in Nonculprit Lesions of Patients With Recent STEMI. *JACC Cardiovasc Imaging*, 10: 424-433.
- 154 . Duguay TM, Tesche C, Vliegenthart R, De Cecco CN, Lin H, Albrecht MH, Varga-Szemes A, De Santis D, Ebersberger U, Bayer RRN, Litwin SE, Hoffmann E, Steinberg DH, Schoepf UJ. (2017) Coronary Computed Tomographic Angiography-Derived Fractional Flow Reserve Based on Machine Learning for Risk Stratification of Non-Culprit Coronary Narrowings in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*, 120: 1260-1266.
- 155 . Bourassa MG. (2005) The history of cardiac catheterization. *Can J Cardiol*, 21: 1011-1014.

- 156 . Mueller RL, Sanborn TA. (1995) The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am Heart J*, 129: 146-172.
- 157 . Gruntzig A. (1978) Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*, 1: 263.
- 158 . Patel MR, Bailey SR, Bonow RO, Chambers CE, Chan PS, Dehmer GJ, Kirtane AJ, Wann LS, Ward RP. (2012) ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCCT/SCMR/STS 2012 appropriate use criteria for diagnostic catheterization: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 59: 1995-2027.
- 159 . 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: 1354-1367.
- 160 . Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, Bär F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B. (2007) Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*, 49: 2105-2111.
- 161 . Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrøm T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF. (2009) Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 360: 213-224.
- 162 . De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Möbius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engström T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N,

- Johnson JB, Jüni P, Fearon WF. (2012) Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*, 367: 991-1001.
- 163 . Baumann AAW, Tavella R, Air TM, Mishra A, Montarello NJ, Arstall M, Zeitz C, Worthley MI, Beltrame JF, Psaltis PJ. (2022) Prevalence and real-world management of NSTEMI with multivessel disease. *Cardiovasc Diagn Ther*, 12: 1-11.
- 164 . Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S. (2009) Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 360: 2165-2175.
- 165 . Rathod KS, Koganti S, Jain AK, Astroulakis Z, Lim P, Rakhit R, Kalra SS, Dalby MC, O'Mahony C, Malik IS, Knight CJ, Mathur A, Redwood S, Sirker A, MacCarthy PA, Smith EJ, Wragg A, Jones DA. (2018) Complete Versus Culprit-Only Lesion Intervention in Patients With Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 72: 1989-1999.
- 166 . Thiele H, Rach J, Klein N, Pfeiffer D, Hartmann A, Hambrecht R, Sick P, Eitel I, Desch S, Schuler G. (2012) Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI Trial). *Eur Heart J*, 33: 2035-2043.
- 167 . Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, Stuckey T, Tchong JE, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Stone GW. (2007) Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 28: 1709-1716.
- 168 . Corpus RA, House JA, Marso SP, Grantham JA, Huber KC, Jr., Laster SB, Johnson WL, Daniels WC, Barth CW, Giorgi LV, Rutherford BD. (2004) Multivessel percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease and acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 148: 493-500.
- 169 . Jiménez-Navarro M, Alonso-Briales JH, Hernández García MJ, Rodríguez Bailón I, Gómez-Doblas JJ, de Teresa Galván E. (2001) Measurement of fractional flow

- reserve to assess moderately severe coronary lesions: correlation with dobutamine stress echocardiography. *J Interv Cardiol*, 14: 499-504.
- 170 . Rieber J, Jung P, Erhard I, Koenig A, Hacker M, Schiele TM, Segmiller T, Stempfle HU, Theisen K, Siebert U, Klauss V. (2004) Comparison of pressure measurement, dobutamine contrast stress echocardiography and SPECT for the evaluation of intermediate coronary stenoses. The COMPRESS trial. *Int J Cardiovasc Intervent*, 6: 142-147.
- 171 . Erhard I, Rieber J, Jung P, Hacker M, Schiele T, Stempfle HU, König A, Baylacher M, Theisen K, Siebert U, Klauss V. (2005) The validation of fractional flow reserve in patients with coronary multivessel disease: a comparison with SPECT and contrast-enhanced dobutamine stress echocardiography. *Z Kardiol*, 94: 321-327.
- 172 . De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NH, Sys SU, Bol A, Paulus WJ, Heyndrickx GR, Wijns W. (1994) Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation*, 89: 1013-1022.
- 173 . Johnson NP, Tóth GG, Lai D, Zhu H, Açar G, Agostoni P, Appelman Y, Arslan F, Barbato E, Chen SL, Di Serafino L, Domínguez-Franco AJ, Dupouy P, Esen AM, Esen OB, Hamilos M, Iwasaki K, Jensen LO, Jiménez-Navarro MF, Katritsis DG, Kocaman SA, Koo BK, López-Palop R, Lorin JD, Miller LH, Muller O, Nam CW, Oud N, Puymirat E, Rieber J, Rioufol G, Rodés-Cabau J, Sedlis SP, Takeishi Y, Tonino PA, Van Belle E, Verna E, Werner GS, Fearon WF, Pijls NH, De Bruyne B, Gould KL. (2014) Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 64: 1641-1654.
- 174 . van der Sijde JN, Boiten HJ, van Domburg RT, Schinkel AF. (2016) Long-Term (>10 Years) Prognostic Value of Dobutamine Stress Echocardiography in a High-Risk Cohort. *Am J Cardiol*, 117: 1078-1083.
- 175 . Afridi I, Grayburn PA, Panza JA, Oh JK, Zoghbi WA, Marwick TH. (1998) Myocardial viability during dobutamine echocardiography predicts survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 32: 921-926.

- 176 . Seike F, Uetani T, Nishimura K, Iio C, Kawakami H, Fujimoto K, Higashi H, Kono T, Aono J, Nagai T, Inoue K, Suzuki J, Ogimoto A, Okura T, Yasuda K, Higaki J, Ikeda S. (2016) Correlation Between Quantitative Angiography-Derived Translesional Pressure and Fractional Flow Reserve. *Am J Cardiol*, 118: 1158-1163.
- 177 . Toth GG, Johnson NP, Jeremias A, Pellicano M, Vranckx P, Fearon WF, Barbato E, Kern MJ, Pijls NH, De Bruyne B. (2016) Standardization of Fractional Flow Reserve Measurements. *J Am Coll Cardiol*, 68: 742-753.
- 178 . Christou MA, Siontis GC, Katritsis DG, Ioannidis JP. (2007) Meta-analysis of fractional flow reserve versus quantitative coronary angiography and noninvasive imaging for evaluation of myocardial ischemia. *Am J Cardiol*, 99: 450-456.
- 179 . Takeuchi M, Miyazaki C, Yoshitani H, Otani S, Sakamoto K, Yoshikawa J. (2001) Assessment of coronary flow velocity with transthoracic Doppler echocardiography during dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 38: 117-123.
- 180 . Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Alvarez-García N, Broullón FJ, García-Bueno L, Ferro L, Pérez R, Bouzas B, Fábregas R, Castro-Beiras A. (2009) Prognostic value of exercise echocardiography in patients with left bundle branch block. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2: 251-259.
- 181 . Elhendy A, yan Domburg RT, Roelandt JR, Geleijnse ML, Cornel JH, el-Said GM, Fioretti PM. (1996) Accuracy of dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery stenosis in patients with myocardial infarction: the impact of extent and severity of left ventricular dysfunction. *Heart*, 76: 123-128.
- 182 . Elhendy A, Mahoney DW, Khandheria BK, Paterick TE, Burger KN, Pellikka PA. (2002) Prognostic significance of the location of wall motion abnormalities during exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 40: 1623-1629.
- 183 . Zhang JM, Han H, Tan RS, Chai P, Fam JM, Teo L, Chin CY, Ong CC, Low R, Chandola G, Leng S, Huang W, Allen JC, Baskaran L, Kassab GS, Low AFH, Chan MY, Chan KH, Loh PH, Wong ASL, Tan SY, Chua T, Lim ST, Zhong L. (2021) Diagnostic Performance of Fractional Flow Reserve From CT Coronary Angiography With Analytical Method. *Front Cardiovasc Med*, 8: 739633.

- 184 . Broderick TM, Bourdillon PD, Ryan T, Feigenbaum H, Dillon JC, Armstrong WF. (1989) Comparison of regional and global left ventricular function by serial echocardiograms after reperfusion in acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*, 2: 315-323.
- 185 . DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. (1988) Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*, 44: 837-845.
- 186 . van de Hoef TP, van Lavieren MA, Damman P, Delewi R, Piek MA, Chamuleau SA, Voskuil M, Henriques JP, Koch KT, de Winter RJ, Spaan JA, Siebes M, Tijssen JG, Meuwissen M, Piek JJ. (2014) Physiological basis and long-term clinical outcome of discordance between fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve in coronary stenoses of intermediate severity. *Circ Cardiovasc Interv*, 7: 301-311.
- 187 . Sicari R, Picano E, Landi P, Pingitore A, Bigi R, Coletta C, Heyman J, Casazza F, Previtali M, Mathias W, Jr., Dodi C, Minardi G, Lowenstein J, Garyfallidis X, Cortigiani L, Morales MA, Raciti M. (1997) Prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography early after acute myocardial infarction. Echo Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study. *J Am Coll Cardiol*, 29: 254-260.
- 188 . Weissler-Snir A, Gurevitz C, Assali A, Vaknin-Assa H, Bental T, Lador A, Yavin H, Perl L, Kornowski R, Lev E. (2015) Prognosis of STEMI Patients with Multi-Vessel Disease Undergoing Culprit-Only PCI without Significant Residual Ischemia on Non-Invasive Stress Testing. *PLoS One*, 10: e0138474.
- 189 . Shah NR, Al-Lamee R, Davies J. (2014) Fractional flow reserve in acute coronary syndromes: A review. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 5: 20-25.
- 190 . Liou KP, Ooi SM, Hoole SP, West NEJ. (2019) Fractional flow reserve in acute coronary syndrome: a meta-analysis and systematic review. *Open Heart*, 6: e000934.
- 191 . Gibson CM, Ryan KA, Murphy SA, Mesley R, Marble SJ, Giugliano RP, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E. (1999) Impaired coronary blood flow in nonculprit arteries in the setting of acute myocardial infarction. The TIMI Study Group. Thrombolysis in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 34: 974-982.

- 192 . Cuculi F, De Maria GL, Meier P, Dall'Armellina E, de Caterina AR, Channon KM, Prendergast BD, Choudhury RP, Forfar JC, Kharbanda RK, Banning AP. (2014) Impact of microvascular obstruction on the assessment of coronary flow reserve, index of microcirculatory resistance, and fractional flow reserve after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 64: 1894-1904.
- 193 . Uren NG, Crake T, Lefroy DC, de Silva R, Davies GJ, Maseri A. (1994) Reduced coronary vasodilator function in infarcted and normal myocardium after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 331: 222-227.
- 194 . Gregorini L, Marco J, Kozàková M, Palombo C, Anguissola GB, Marco I, Bernies M, Cassagneau B, Distante A, Bossi IM, Fajadet J, Heusch G. (1999) Alpha-adrenergic blockade improves recovery of myocardial perfusion and function after coronary stenting in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 99: 482-490.
- 195 . Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, Blankstein R, Boyd J, Bullock-Palmer RP, Conejo T, Diercks DB, Gentile F, Greenwood JP, Hess EP, Hollenberg SM, Jaber WA, Jneid H, Joglar JA, Morrow DA, O'Connor RE, Ross MA, Shaw LJ. (2021) 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 144: e368-e454.
- 196 . Ahres A, Jablonkai B, Schranz Á, Balogh Z, Kenessey A, Baranyai T, Óze Á, Szigeti Z, Rubóczky G, Nagybacsoni B, Apor A, Simon J, Szilveszter B, Kolossváry M, Merkely B, Maurovich-Horvat P, Andrassy P. (2021) Patients with Moderate Non-Culprit Coronary Lesions of Recent Acute Coronary Syndrome. *Int Heart J*, 62: 952-961.
- 197 . Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, Canty J, Cenko E, De Luca G, Duncker DJ, Eringa EC, Koller A, Tousoulis D, Trifunovic D, Vavlukis M, de Wit C, Badimon L. (2020) ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovasc Res*, 116: 741-755.

- 198 . Murai T, Yonetsu T, Kanaji Y, Usui E, Hoshino M, Hada M, Hamaya R, Kanno Y, Lee T, Kakuta T. (2018) Prognostic value of the index of microcirculatory resistance after percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv*, 92: 1063-1074.
- 199 . Brosh D, Higano ST, Lennon RJ, Holmes DR, Jr., Lerman A. (2005) Effect of lesion length on fractional flow reserve in intermediate coronary lesions. *Am Heart J*, 150: 338-343.
- 200 . Iguchi T, Hasegawa T, Nishimura S, Nakata S, Kataoka T, Ehara S, Hanatani A, Shimada K, Yoshiyama M. (2013) Impact of lesion length on functional significance in intermediate coronary lesions. *Clin Cardiol*, 36: 172-177.
- 201 . Lee JM, Choi G, Koo BK, Hwang D, Park J, Zhang J, Kim KJ, Tong Y, Kim HJ, Grady L, Doh JH, Nam CW, Shin ES, Cho YS, Choi SY, Chun EJ, Choi JH, Nørgaard BL, Christiansen EH, Niemen K, Otake H, Penicka M, de Bruyne B, Kubo T, Akasaka T, Narula J, Douglas PS, Taylor CA, Kim HS. (2019) Identification of High-Risk Plaques Destined to Cause Acute Coronary Syndrome Using Coronary Computed Tomographic Angiography and Computational Fluid Dynamics. *JACC Cardiovasc Imaging*, 12: 1032-1043.
- 202 . Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P, Merkely B, de Jong P, Dankbaar JW, van Es HW, Ghoshhajra BB, Hoffmann U, Takx RAP. (2019) Anatomical and Functional Computed Tomography for Diagnosing Hemodynamically Significant Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 12: 1316-1325.
- 203 . Aziz W, Claridge S, Ntalas I, Gould J, de Vecchi A, Razeghi O, Toth D, Mountney P, Preston R, Rinaldi CA, Razavi R, Niederer S, Rajani R. (2019) Emerging role of cardiac computed tomography in heart failure. *ESC Heart Fail*, 6: 909-920.
- 204 . Toth GG, De Bruyne B, Rusinaru D, Di Gioia G, Bartunek J, Pellicano M, Vanderheyden M, Adjedj J, Wijns W, Pijls NH, Barbato E. (2016) Impact of Right Atrial Pressure on Fractional Flow Reserve Measurements: Comparison of Fractional Flow Reserve and Myocardial Fractional Flow Reserve in 1,600 Coronary Stenoses. *JACC Cardiovasc Interv*, 9: 453-459.

10. Saját publikációk jegyzéke

10.1. A disszertáció témájában megjelent saját eredeti közlemények

1. **Ahres A**, Jablonkai B, Schranz Á, Balogh Z, Kenessey A, Baranyai T, Óze Á, Szigeti Z, Rubóczky G, Nagybaczoni B, Apor A, Simon J, Szilveszter B, Kolossváry M, Merkely B, Maurovich-Horvat P, Andrassy P. (2021) Patients with Moderate Non-Culprit Coronary Lesions of Recent Acute Coronary Syndrome - A Comparison of Fractional Flow Reserve and Dobutamine Stress Echocardiography. **Int Heart J**, 62: 952-961.

IF 1.823

2. **Ahres A**, Simon J, Jablonkai B, Nagybaczoni B, Baranyai T, Apor A, Kolossvary M, Merkely B, Maurovich-Horvat P, Szilveszter B, Andrassy P. (2022) Diagnostic Performance of On-Site Computed Tomography Derived Fractional Flow Reserve on Non-Culprit Coronary Lesions in Patients with Acute Coronary Syndrome. **LIFE-BASEL**, 12: 1820.

IF 3.253

10.2. Egyéb – a disszertációhoz nem felhasznált, vagy nem annak témájában megjelent – eredeti közlemények

1. Dekany G, Keresztes K, Bartos VP, Csenteri O, Gharehdaghi S, Horvath G, **Ahres A**, Heesch CM, Pinter T, Fontos G, Satish S, Andreka P. (2023) Elevated Fasting Glucose and C-Reactive Protein Levels Predict Increased All-Cause Mortality after Elective Transcatheter Aortic Valve Implantation. **LIFE-BASEL**, 13: 54.

IF 3.253

2. Tajti P, Ayoub M, **Ahres A**, Rahimi F, Behnes M, Buettner HJ, Neumann FJ, Westermann D, Mashayekhi K. (2023). Procedural outcomes of chronic total occlusion percutaneous coronary interventions in patients with acute kidney

injury. **Cardiol J**, DOI: 10.5603/CJ.a2022.0121. Advance online publication ahead of print.

IF 3.487

3. **Ahres A**, Andrassy P. (2020) Gondolatok az Európai Kardiológusok Társaságának 2019. évi krónikus koronária szindróma ajánlásáról. **Card Hung**, 50: 35-37.

4. **Ahres A**; Ruboczky G, Somogyi P, Kapin T, Apor A, Ludwig E, Szekely L, Andrassy P. (2018) Pregnant intravenous drug user tricuspid valve infective endocarditis treated with a successful simultaneous valve replacement and Cesarean section. **Echocardiography**, 35: 1452-1455.

IF 1.287

5. Czakó B, Baranyai T, **Ahres A**, Óze Á, Rubóczky G, Nagybacsoni B, Andrassy P. (2018) A koszorúér-betegség szignifikáns progressziójának prediktorai. **Card Hung**, 48: 384-389.

6. Sax B, Merkely B, Turi K, Nagy A, **Ahres A**, Hartyanszky I, Huttl T, Szabolcs Z, Cseh K, Kekesi V. (2013) Characterization of pericardial and plasma ghrelin levels in patients with ischemic and non-ischemic heart disease. **Regul Peptides**, 186: 131-136.

IF 2.014

Összesített impakt faktor: 15.117

11. Köszönetnyilvánítás

Mindenek előtt szeretném megköszönni **Dr. Zámolyi Károly** tanár úrnak és **Hajdú Györgyné Mariann** főnővér asszonynak, hogy annak idején elindítottak a pályámon.

Hálával és köszönettel tartozom témavezetőmnek, **Dr. Andrásy Péter** osztályvezető főorvos úrnak, hogy meglátta bennem az agilitást és a szenvedélyt az intenzív kardiológia, valamint az invazív kardiológia iránt és hogy ezekben támogatólag hagyott kibontakozni. Köszönettel tartozom neki a bátorításért, a tanításért, és mert elhitette velem, hogy képes lehetek a kutatómunkára is.

Külön köszönöm a mindig ösztökélő és jókedvű támogatást **Dr. Nagybacsoni Béla** főorvos úrnak, a Kardiovaszkuláris Katéteres Laboratórium vezetőjének.

Köszönöm a Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet IV. Belgyógyászat-Kardiológiai Osztály orvosainak: **Dr. Jablonkai Balázsnak**, **Dr. Voloncs Bernadettnek**, **Dr. Kenessey Andreának**, **Dr. Schranz Ágnesnek** és **Dr. Szigeti Zsoltnak**, hogy a kutatási eredményekhez szükséges vizsgálatok elvégzésében és az adatgyűjtésben segítségemre voltak.

Köszönöm a IV. Belgyógyászat-Kardiológiai Osztály **echocardiographiás asszisztenseinek**, **ápolóinak**, az **Intenzív Coronaria Egység teljes csapatának** és az osztályos **adminisztrátoroknak** a mindig önzetlen segítséget.

Köszönet illeti a **Kardiovaszkuláris Katéteres Laboratórium** minden tagját a mindenkor hibátlan és profi munkáért és mert a kezdetektől "eltűrik" nekem az intervenciós kardiológia iránt táplált rajongásomat éjjel-nappal.

Hálával tartozom az MTA-SE Lendület Kardiovaszkuláris Képző Kutatócsoport tagjainak, **Dr. Szilveszter Bálintnak**, **Dr. Kolossváry Mártonnak**, **Dr. Simon Juditnak** és **Prof. Dr. Maurovich-Horvat Pálnak**, hogy a közös projektekből részt vehettem. **Bálintnak** és **Marcinak** külön köszönöm, hogy minden tőlük telhető segítséget megadtak annak érdekében, hogy a kutatómunkám disszertációban teljessé váljon.

Köszönöm a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikáján dolgozó **Dr. Apor Astrid** tanárnőnek a biztató szavakat és a mindig hasznos észrevételeket.

Köszönöm tudományszervező kollégáimnak, **Marton Hildának** az útmutatást a fokozatszerzési folyamat labirintusaiban.

Szeretném kiemelni és külön megköszönni azt a rengeteg segítséget, támogatást és tanácsot, amit **Dr. Baranyai Tamástól** kaptam. Örömmel tölt el, hogy a sok munka mellett volt lehetőségünk barátokká is válni.

Ez a munka nem születhetett volna meg **Dr. Ahres Mohamed** sokéves, mindig ötletes iránymutatásai, valamint az elképesztő kutatói és publikációs rutinjának velem való önzetlen megosztása nélkül. Hálás vagyok Neked, Testvérem!

Édesanyám, Zsuzsanna fáradozásai és áldozatai nélkül nem járhattam volna a saját utamat, nem érhettem volna el a kitűzött céljaimat. Köszönettel tartozom neki mindenért, de legfőképp, hogy mindig támaszom volt.

Köszönöm **keresztzüleimnek, Editnek és Árpinak, unokatestvéremnek Beninek és Gerzonnak**, hogy mindig mellettem álltak és gyámolítottak a nehéz pillanatokban.

Köszönöm a **barátaimnak**, hogy istápoltak amikor kellett és hogy nem csupán megértették, de el is fogadták a távolmaradásaimat a közös programokról.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni **drága feleségemnek, Eszternek**, hogy mindvégig szeretettel támogatott, hogy bízott bennem, hogy hitt bennem és hogy amikor az éjszaka közepén meglátogatott az íróasztalnál, mindig azt mondta: "Menni fog, Kedves!". Köszönöm Neked, hogy elviseled a rengeteg munkával töltött időt és hogy minden szakmai törekvésemben támogatsz! Végezetül pedig köszönöm Neked azt a gondoskodó, szeretetteljes miliőt, amit teremtasz és amiben két csodálatos gyermekünkkel, **Emmával és Somával** élhetünk!

Mellékletek

A dobutamin stressz echocardiographia protokoll részletes leírása

A protokoll az ESC konszenzus dokumentuma alapján készült [117].

A 16-szegmentumos bal kamrai modell alkalmazásának oka: Az apex falvastagodásának és az itt lévő endocardium elmozdulásának nehéz vizsgálhatósága.

Dobutamin adagolási protokoll: 5, 10, 20, 30, 40, végül szükség esetén 50 µg/kg/perc dózissal titrálva 3 perces időintervallumokkal.

Atropin: Intravénás adagolás, maximum 2 mg dózisban (csak azokban az esetekben, ahol az életkor alapján meghatározott submaximális pulzusszám nem volt elérhető dobutamin adagolással).

Célfrekvencia meghatározása: maximális (220-életkor), submaximális (maximális 85 %-a).

Kontrasztanyag: Sonovue (Bracco, Olaszország, kén-hexafluorid), intravénás adagolás. Csak nem megfelelő natív képminőség esetén került alkalmazásra.

Ischaemia végpontok: Újkeletű, vagy nyugalomban is meglévő, de romlást mutató regionális falmozgászavar, illetve kettős válasz kialakulása ≥ 2 összetartozó (coronaria ellátási terület szempontjából) myocardium szegmentumban.

Nem ischaemia végpontok: Maximális gyógyszerdózis alkalmazása; submaximális frekvencia; súlyos mellkasi fájdalom; kamrai tachycardia/kamrafibrilláció; a beteg kérése.

Coronaria ellátási területek:

LAD: septalis apicalis; inferoseptalis mid; anterior basalis, mid és apicalis; lateralis apicalis; inferior apicalis; anteroseptalis basalis és mid (9 szegmentum).

LCx (jobb dominancia): anterolateralis basalis és mid (2 szegmentum).

LCx (bal dominancia): inferolateralis basalis és mid; inferior basalis és mid; inferoseptalis basalis; anterolateralis basalis és mid (7 szegmentum).

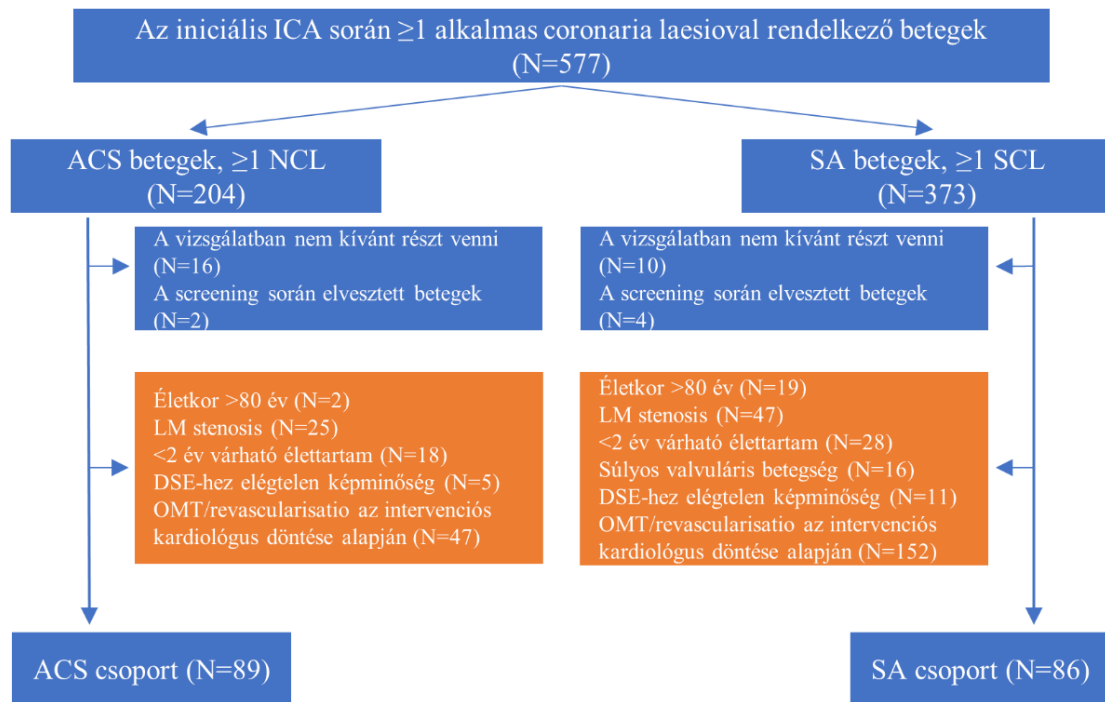
RCA (jobb dominancia): inferolateralis basalis és mid; inferior basalis és mid; inferoseptalis basalis (5 szegmentum).

RCA (bal dominancia): 0 szegmentum.

Szegmentális score-ok: 1=normokinesisis; 2=hypokinesisis; 3=akinesisis; 4=dyskinesisis;
0=nem megfelelően ábrázolható szegmentum.

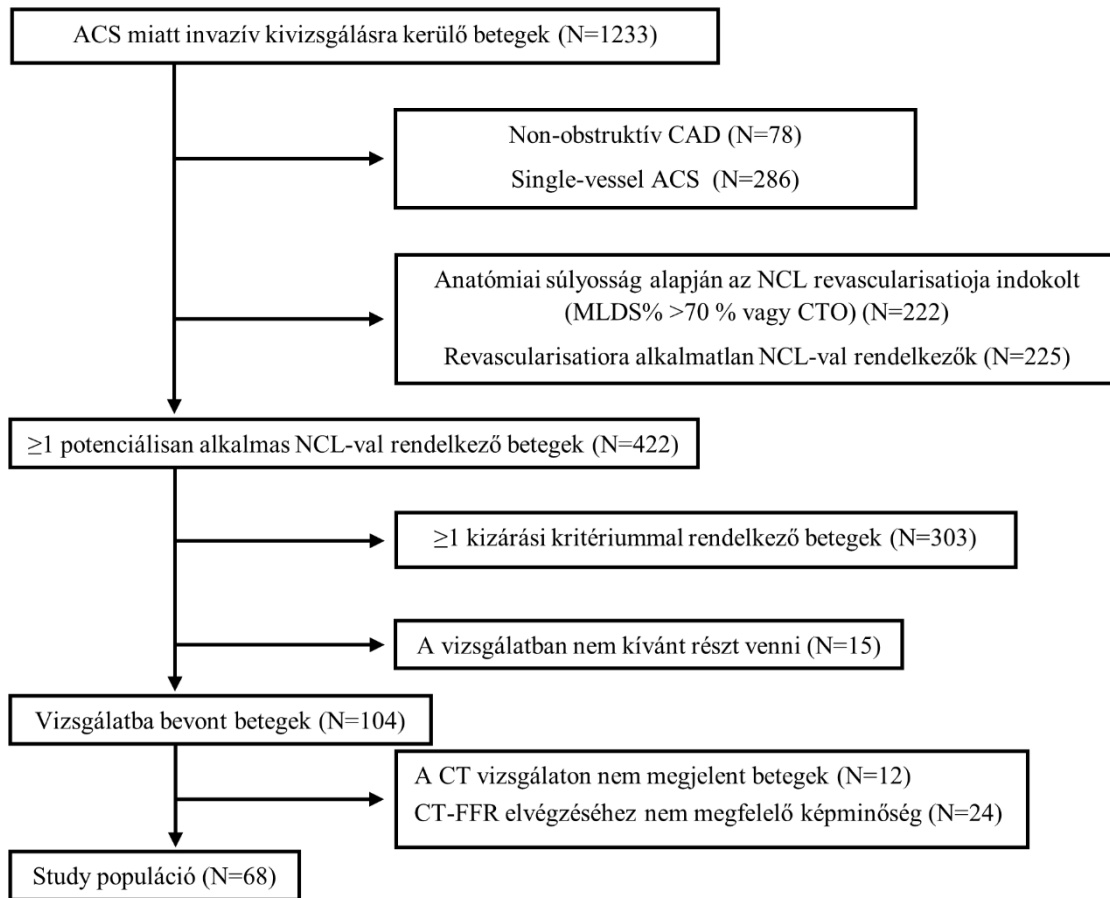
A képanyag interpretációja: Két, egymástól független DSE-ben jártas szakorvos által.
Diszkordáns esetekben a végső döntést a DSE-ben expert (Andrássy Péter) hozta meg.

Melléklet ábrák



M1 Ábra: A DSE vs. FFRi vizsgálat betegszelekciónak folyamatábrája.

Rövidítések: ACS – acut coronaria syndroma; DSE – dobutamin stressz echocardiographia; FFRi – invazív frakcionális flow rezerv; ICA – invazív coronaria angiographia; LM – bal közös főtorzs (left main coronary artery); NCL – non-culprit laesio; OMT – optimális gyógyszeres kezelés (optimal medical treatment); SA – stabil angina; SCL – stabil coronaria laesio



M2 Ábra: Az on-site CT-FFR vizsgálat flow chart-ja.

Rövidítések: ACS – acut coronaria syndroma; CAD – coronariabetegség (coronary artery disease); CT— computer tomographia; CTO – krónikus teljes elzáródás (chronic total occlusion); CT-FFR—CT-vel szimulált frakcionális flow rezerv; MLDS%—minimál lumen diaméter stenosis, NCL – non-culprit laesio

Melléklet táblázatok

MI Táblázat: *A vizsgált non-culprit laesiók invazív karakterisztikája.*

Rövidítések: FFRi – invazív fracionális flow rezerv; LAD – bal elülső leszálló coronaria; LCx – bal körbefutó coronaria; MLDS% - minimális lumen diaméter stenosis; NCL – non-culprit laesio; QCA – kvantitatív coronaria angiographia; RCA – jobb coronaria

	N=89
LAD, N (%)	52 (58.4)
LCx, N (%)	15 (16.9)
RCA, N (%)	22 (24.7)
Jobb dominancia, N (%)	61 (89.7)
QCA által meghatározott MLDS% (a primer PCI során)	51.0±8.1
QCA által meghatározott MLDS% (a halasztott ICA során)	44.9±8.2
FFRi érték	0.83±0.08
FFRi által pozitívnak bizonyult NCL, N (%)	35 (39.3)

M2 Táblázat: Globális és regionális echocardiographiás paraméterek nyugalomban és a terhelés csúcán.

Rövidítések: DSE – dobutamin stressz echocardiographia; WMA – wall motion abnormality, falmozgászavar; WMSI – wall motion score index; Δ WMSI – A nyugalmi és a terhelés csúcán mért WMSI érték különbsége (nyugalmi mínusz terhelés csúcán)

Globális paraméterek	N=68
WMA detektálható nyugalomban, N (%)	56 (82.4)
Globális WMSI nyugalomban	1.27 \pm 0.21
Globális WMSI a terhelés csúcán	1.34 \pm 0.28
Globális Δ WMSI	0.06 \pm 0.27
Kontrasztanyag használat, N (%)	2 (2.9)
Pulzusszám nyugalomban (1/min)	65.1 \pm 8.8
Pulzusszám a terhelés csúcán (1/min)	147.7 \pm 10.1
Célfrekvenciát elérte, N (%)	63 (92.6)
Regionális paraméterek	N=89
Regionális WMSI nyugalomban	1.06 \pm 0.18
Regionális WMSI a terhelés csúcán	1.31 \pm 0.50
Regionális Δ WMSI	0.25 \pm 0.47
Ischaemia szempontjából pozitív DSE, N (%)	27 (30.3)

M3 Táblázat: 2x2-es kontingencia táblázat (χ^2 próba): CT-FFR vs. FFRi (Panel A) és CT-FFR vs. DSE (Panel B).

A cellákban található számok az elemszámokat reprezentálják.

A CT-FFR és az FFRi eredményei ebben az összevetésben mérsékelt összefüggést találtunk ($\chi^2=17.527$, $p<0.001$; $kappa=0.427$, $p<0.001$), ugyanakkor a CT-FFR és a DSE között semmilyen asszociáció nem volt kimutatható ($\chi^2=1.996$, $p=0.158$; $kappa=0.149$, $p=0.158$).

Rövidítések: CI – konfidencia intervallum; CT-FFR – CT-vel szimulált frakcionális flow rezerv; DSE – dobutamin stressz echocardiographia; FFRi – invazív frakcionális flow rezerv; NLR – negatív valószínűségi hányados; NPV – negatív prediktív érték; PLR – pozitív valószínűségi hányados; PPV – pozitív prediktív érték

Panel A

	FFRi +	FFRi -	
CT-FFR +	18	6	24
CT-FFR -	17	48	65
	35	54	N=89

CT-FFR vs. FFRi: diagnosztikus pontosság: 74 % (95 % CI: 64 % - 83 %); szenzitivitás: 51 % (95 % CI: 34 % - 69 %); specificitás: 89 % (95 % CI: 77 % - 96 %); PPV: 75 % (95 % CI: 57 % - 87 %); NPV: 74 % (95 % CI: 66 % - 80 %); PLR: 4.6 (95 % CI: 2.0-10.5); NLR: 0.55 (95 % CI: 0.38-0.78).

Panel B

	DSE +	DSE -	
CT-FFR +	10	14	24
CT-FFR -	17	48	65
	27	62	N=89

CT-FFR vs. DSE: diagnosztikus pontosság: 65 % (95 % CI: 54 % - 75 %); szenzitivitás: 37 % (95 % CI: 19 % - 58 %); specificitás: 77 % (95 % CI: 65 % - 87 %); PPV: 42 % (95 % CI: 27 % - 58 %); NPV: 74 % (95 % CI: 67 % - 80 %); PLR: 1.64 (95 % CI: 0.84-3.22); NLR: 0.81 (95 % CI: 0.59-1.12)

M4 Táblázat: Az FFRi diagnosztikus teljesítménye a DSE-hez viszonyítva a különböző, előre meghatározott cut-off értékek alapján az SA és az ACS csoportban

Rövidítések: ACS - acut coronaria syndroma; CI – konfidencia intervallum; DSE - dobutamin stressz echocardiographia; FFRi – invazív frakcionális flow rezerv; FN - fals negatív; FP - fals pozitív; N – elemszám; NPV – negatív prediktív érték; PPV – pozitív prediktív érték; SA - stabil angina; VN – valódi negatív; VP – valódi pozitív

	VP	FP	FN	VN	Konkordancia, % (95 % CI)	PPV, % (95 % CI)	NPV, % (95 % CI)	Szenzitivitás, % (95 % CI)	Specificitás, % (95 % CI)
SA csoport (N=109)									
FFRi < 0.80	14	24	8	63	70.6 (61.2–79.0)	36.8 (26.2–44.7)	88.7 (78.5–94.7)	63.6 (40.7–82.8)	72.4 (61.8–81.5)
FFRi < 0.75	7	5	15	82	81.7 (73.1–88.4)	58.3 (32.9–80.0)	84.5 (80.4–88.0)	31.8 (13.9–54.9)	94.3 (87.1–98.1)
ACS csoport (N=116)									
FFRi < 0.80	10	27	9	70	69.0 (59.7–77.2)	27.0 (17.9–38.7)	88.6 (82.7–92.7)	52.6 (28.9–75.6)	72.2 (62.1–80.8)
FFRi < 0.75	4	18	15	79	71.6 (62.4–79.5)	18.2 (7.8–36.9)	84.0 (80.4–87.1)	21.1 (6.1–45.6)	81.4 (72.3–88.6)