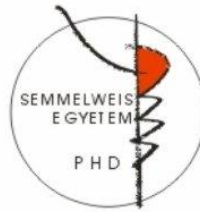


A multimodalitás jelentősége határérték coronaria laesiok vizsgálata során

Doktori tézisek

Dr. Ahres Abdelkrim

Semmelweis Egyetem
Elméleti- és Transzlációs Orvostudományok
Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Andrásy 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**

1. Bevezetés

A rendkívüli prevenció, diagnosztikus és terápiás fejlődés ellenére Földünkön a cardiovascularis betegségek okozta halálozások száma folyamatos növekedést mutat. Magyarországon 2017-ben az összhálózás 49.8 %-a mögött a keringési rendszer betegségei álltak, 2015-ben pedig a nemzetközi adatok szerint az ischaemiás szívbetegség okozta halálozás hazánkban 2.1-7.5-szörösen haladta meg a Nyugat-Európai országokét. Az ischaemiás szívbetegség az esetek döntő többségében a coronariák atherosclerosis talaján alakul ki, melynek két klinikai manifesztációja a krónikus coronaria syndroma és az acut coronaria syndroma (ACS).

ACS során a culprit (az acut szituációért felelős) laesio revascularisatioja igazoltan javítja a kimenetelt, ugyanez az ACS ellátásakor gyakran (az esetek minimum 40 %-ában), akcidentálisan felfedezett non-culprit laesiokról (NCL) és a krónikus coronaria syndroma altípusában, a stabil anginában (SA) észlelt stabil coronaria laesiokról (SCL) nem mondható ki egyértelműen. A klinikai döntéshozatal még bonyolultabb és komplexebb az ún. határérték - az a minimál lumen diaméter stenosis (MLDS%) tartomány, amelyben a szűkület anatómiai súlyossága és funkcionális relevanciája (ischaemiát okozó volta) rosszul korrelál egymással – laesiok eseteiben.

Míg a határérték SCL-kkal kapcsolatos diagnosztikus algoritmusok egységesekek, addig a határérték NCL-k menedzsmentje korántsem az. Habár több klinikai vizsgálat igazolta acut coronaria syndromában a teljes revascularisatio előnyét a csak a culprit laesio ellátására szorítókozó stratégiával szemben, nincs azonban egyértelmű állásfoglalás sem a határérték NCL-k kivizsgálása szempontjából optimális vizsgálómódszer megválasztására, sem a vizsgálatok,

vagy azok eredményei alapján szükséges revascularisatio időzítésére vonatkozóan.

Jóllehet stabil anginában a határérték SCL-k, ACS-ben pedig a határérték NCL-k funkcionális relevanciájának megítélésében az invazív frakcionális flow rezerv (FFRi) a gold standard invazív módszer, utóbbi klinikai szcenárióban diagnosztikus pontosságát non-invazív kompetitorral szemben még alig vizsgálták.

A néhány éve bemutatott, coronaria computer tomographia angiographia (CCTA) alapján on-site szimulált (a CT készüléket gyártó cég saját szoftverének a segítségével a vizsgálatot végzők által közvetlenül végzett) frakcionális flow rezerv (CT-FFR) rendkívüli pontosságú diagnosztikus eszköznek bizonyult SA betegek körében a laesio specifikus ischaemia kivizsgálásában, ugyanakkor a határérték NCL-kal kapcsolatban csak rendkívül szórványos adatok állnak rendelkezésre vele kapcsolatban.

Az eddigiekkel szemben a dobutamin stressz echocardiographia (DSE) diagnosztikus kapacitása a funkcionálisan jelentős coronaria stenosisok kimutatásában és azok prognosztikus jelentőségének meghatározásában mind stabil anginában, mind pedig ACS során felfedezett NCL-k eseteiben széleskörűen bizonyított.

2. Célkitűzések

Kutatómunkám során két klinikai vizsgálatot végeztünk, melyben a határérték coronaria laesiook multimodális megközelítésének jelentőségét tanulmányoztuk.

FFRi vs. DSE study (Engedélyszám: TUKEB 483/2014) célkitűzései:

1. Meghatározni az FFRi diagnosztikus teljesítményét ACS során felfedezett határérték NCL-k vizsgálata során, a DSE-t non-invazív referencia standardként alkalmazva.
2. Ezt a teljesítményt összehasonlítani azzal, amit az FFRi a studyba szimultán bevont SA betegek határérték SCL-k kivizsgálása során nyújt.

On-site CT-FFR study (Engedélyszám: OGYÉI/5401/2017) célkitűzései:

1. Meghatározni az on-site CT-FFR diagnosztikus teljesítményét, felhasználhatóságát határérték NCL-k vonatkozásában, az FFRi-t és a DSE-t alkalmazva referencia standardként.
2. Kivizsgálni, hogy az on-site CT-FFR diagnosztikus kapacitása meghaladja-e a konvencionális, CCTA alapú anatómiai stenosis analízisét ebben a klinikai szituációban.

3. Módszerek

3.1.FFRi vs. DSE study

3.1.1. Betegszelekció

A prospektív vizsgálatba az invazív coronaria angiographia (ICA) során felfedezett, ≥ 1 határérték [MLDS% kvantitatív coronaria angiographia (QCA) által mért 30-70 %] coronaria stenosisal rendelkező betegeket vontunk be 2014 decembere és 2017 decembere között. A vizsgálati populáció 2 csoportba került:

1. SA csoport (86 fő): stabil anginás betegek, 109 SCL; 2. ACS csoport (89 fő): ACS miatt kezelt betegek, 116 NCL. Az SA csoportban az ICA indikációját pozitív/nem egyértelmű ischaemia teszt, pozitív/nem egyértelmű CCTA, vagy magas pre-test probability adta, míg az ACS csoportba kizárólag 1-es típusú acut myocardialis infarctus (AMI), valamint instabil angina pectoris (UAP) miatt kezelt betegek kerülhettek. Az SA csoportban az FFRi-t az iniciais ICA során,

míg az ACS csoportban halasztottan, az ACS után legalább 1 hónappal végeztük el. Az SA csoportban az FFRi megelőzte a DSE vizsgálatot, míg az ACS csoportban a sorrend fordított volt, a két vizsgálat mindkét csoportban egymáshoz képest 3 hónapon belül megtörtént. 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.

3.1.2. Invazív frakcionális flow rezerv

Az ICA során a QCA-alapú stenosis analízist (vagyis az MLDS% meghatározást) automatizált szoftver segítségével végeztük. Az FFRi a nyomásmérő drót által (Aeris vagy Certus, St. Jude Medical, Saint Paul, Minnesota, USA) és a guiding katéter által (Pa) mért nyomások ekvalizációját, majd a nyomásmérő drótban lévő szenzor vizsgálni kívánt szűkület alá (Pd) történő levezetését követően a Pd/Pa középnyomások folyamatos mérése alapján került meghatározásra szisztémás adenzin (140-180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) és intracoronariás bólus nitroglicerín (100-300 μg) alkalmazása mellett. A vizsgálatban két előre meghatározott FFRi cut-off értéket használtunk (<0.75 és <0.80), melyek alapja a Christou és munkatársai által publikált, az FFRi diagnosztikus pontosságát non-invazív ischaemia tesztekkel szemben vizsgáló meta-analízis volt.

3.1.3. Dobutamin stressz echocardiographia

A vizsgálatok az Európai Kardiológusok Társasága (ESC) konszenzus dokumentuma alapján, a 16-szegmentumos bal kamrai modellnek megfelelően, egy Vivid-7 készüléken (General Electric Healthcare Europe, Chalfont St. Giles, UK) történtek. A betegek a béta-blokkoló kezelésüket a vizsgálat előtt minimum 24 órával felfüggesztették. Elégtelen képminőség eseteiben intravénás kontrasztanyagot (Sonovue, Bracco, Olaszország) alkalmaztunk. A dobutamint 5, 10, 20, 30, 40, végül szükség esetén 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$ dóziséig 3 perces

időintervallumokban titrálva adagoltuk, elégtelen tachycardizáló hatás esetén atropint is alkalmaztunk (max. 2 mg). 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; életkor által meghatározott (220-életkor) submaximális (85 %) pulzusszám; súlyos mellkasi fájdalom; kamrai tachycardia/kamrafibrilláció; a beteg kérése. A coronaria ellátási területeknél az ESC ide vonatkozó konszenzus dokumentumát vettük alapul. A myocardium szegmentumok a falmozgásuk minősége alapján nyugalomban és a terhelés csúcán is pontszámot kaptak (szegmentális score; normokinesis=1, hypokinesis=2, akinesis=3, dyskinesis=4, 0=nem megfelelően ábrázolható). A szegmentális score-okból globális és regionális (a vizsgált NCL ellátási területének megfelelő) falmozgás score indexet (wall motion score index, WMSI) kalkuláltunk (WMSI=a szegmentális score-ok összegének és a látott szegmentumok számának a hányadosa, ez utóbbi globális érték kiszámításakor megfelelő képminőség esetében 16, regionális érték megadásakor az adott coronariához tartozó szegmentumok számának felelt meg). A nyugalmi és a terhelés csúcán mért WMSI különbségéből (nyugalmi mínusz csúcs), illetve arányukból (csúcs/nyugalmi) újabb paramétereket (Δ WMSI és WMSI rest/peak) származtattunk. 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.

3.2. On-site CT-FFR study

3.2.1. Betegszelekció

A prospektív vizsgálatba 2017 márciusa és 2019 márciusa között 68, ACS (csak 1-es típusú AMI, valamint UAP) miatt kezelt beteg került bevonásra, összesen 89 határérték (MLDS% QCA-val 30-70 %) non-culprit laesiot vizsgáltunk.

Az ACS-t követően minimum 30 napnak kellett elteltie a CCTA vizsgálatig (melyet alkalmas képminőség esetén 48 órán belül kiegészítettünk az on-site CT-FFR szimulációval). A második lépés a DSE volt, végül a halasztott FFRi következett. Egymáshoz képest az összes vizsgálatot 30 napon belül elvégeztük. A non-invazív és az invazív kardiológusok itt sem ismerhették egymás eredményeit.

3.2.2. CCTA és on-site CT-FFR

A CCTA vizsgálatokat egy 256-szeletes Brilliance iCT scanner-rel (Philips Healthcare, Best, Hollandia), prospektív EKG-kapuzottan, axiális akvizícióval, 128x0.625 mm-es detektor kollimátorral és 270 ms-os gantry rotációs idővel végeztük. A szükséges pulzusszámot esetenként béta-blokkoló (metoprolol 50-100 mg per os vagy 5-20 mg intravénásan) adásával értük el, majd <80/min pulzusszám esetén végdiastoles triggeringet, ≥ 80 /min pulzusszám esetén végsystoles triggeringet alkalmaztunk. A vizsgálatokhoz átlagosan 85–95 ml iomeprol (Iomeron 400, Bracco, Milánó, Olaszország) kontrasztanyagot használtunk, a megfelelő scan időzítés céljából bal pitvari bólus követéssel. A betegek a CCTA elvégzése előtt ≥ 100 Hgmm systoles vérnyomás felett 0.8 mg sublingualis nitroglicerint kaptak.

A coronaria középvonalak (centerline) kijelölését és a lumenszegmentációt automatizált szoftver végezte (Comprehensive Cardiac Analysis és CT-FFR, IntelliSpace Portal Version 9.0.1, Philips Healthcare, Cleveland, Ohio, USA), amit szükség esetén manuálisan korrigáltunk, a NCL-k hossza, illetve a stenosisok anatómiai kvantifikációja ezt követően történt. A megfelelően szegmentált epicardialis coronariarendszert ezután a gyártó on-site CT-FFR

prototípus szoftvere (Version 1.0.2, Philips Healthcare, Cleveland, Ohio, USA) csoportosított paraméter modellé (lumped model) alakította. Az ebből kapott egyenlethálózat alapján a szoftver képes volt szimulálni a coronariákban a nyomásesés mértékét, vagyis a CT-FFR értéket, mely bármely ponton meghatározható és ezáltal a mérési pont összeegyeztethető a későbbi ICA során alkalmazott nyomásmérő szenzor pozíciójával. 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. Az általánosan elfogadott CT-FFR ≤ 0.80 értéket tekintettük funkcionálisan szignifikánsnak.

3.2.3. Invazív coronaria angiographia

A protokoll megegyezett az FFRi vs. DSE study-nál leírtakkal, azzal a különbséggel, hogy itt funkcionálisan szignifikánsnak az FFRi ≤ 0.80 értéket jelöltük meg, hivatkozva a korábbi, CT-FFR-t az FFRi-vel összehasonlító vizsgálatokra.

3.2.4. Dobutamin stressz echocardiographia

A DSE protokollja megegyezett az FFRi vs. DSE study-ban részletezettekkel.

3.3. Statisztikai analízis

3.3.1. Általános statisztikai módszerek

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. A normalitás alapján a folyamatos változókat a csoportok között párosított Student-féle t-próbával, Mann-Whitney U teszttel, vagy Wilcoxon teszttel hasonlítottuk össze. A vizsgált módszer kategorikus formájának a referencia standard módszer kategorikus formájához viszonyított 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) Pearson-féle khí-négyzet teszttel, vagy Fisher-egzakt teszttel adtuk meg. A korreláció analízishez az eloszlásnak megfelelően a Pearson vagy a Spearman korrelációs együtthatókat használtuk.

3.3.2. Speciális analízisek az FFRi vs. DSE study során

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

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, mint a diszkriminatív kapacitás, vagyis a diagnosztikus teljesítmény gold standard jellemzője. Az előre meghatározott FFRi cut-off értékekkel (<0.80 és <0.75) kapott AUC értékeket a DeLong teszttel vetettük össze. 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.

3.3.3. Speciális analízisek az On-site CT-FFR study során

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 csúcán mért regionális WMSI-re vonatkozó prediktív értékét univariáns és multivariáns (univariáns analízis során $p < 0.1$ paraméterek) 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, amit variancia inflációs faktor kiszámításával is igazoltunk.

ROC görbék segítségével meghatároztuk a CCTA különböző anatómiai paraméterek és a CT-FFR markerek 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.DSE vs. FFRi 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 döntő többségében (86 %) angina pectoris volt, a beavatkozás előtt 43 %-ban történt ischaemia teszt, a többi betegnél magas PTP score, vagy pozitív/inkonklúzív CCTA előzte meg az invazív kivizsgálást. Az SA csoportban gyakoribb volt a súlyosabb angina státusz.

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. A NCL-k anatómiai mértéke (MLDS%) az index epizód és a

halasztott ICA között jelentősen csökkent ($54.6 \% \pm 7.3 \%$ vs. $47.9 \% \pm 8.0 \%$; $p < 0.001$). Az FFRi értékek nem különböztek az SA és az ACS csoportok között (0.82 ± 0.07 vs. 0.82 ± 0.08 ; $p = 0.940$).

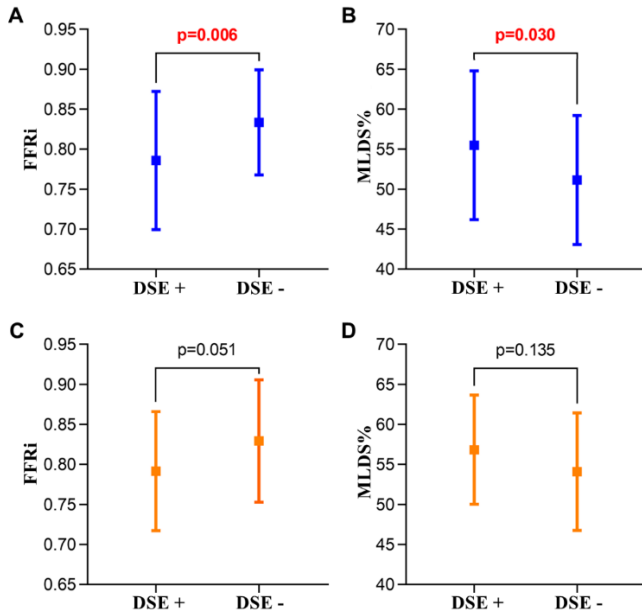
4.1.3. Nyugalmi echocardiographia és DSE

A bal kamrai ejekciós frakció (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 gyakoribb reziduális nyugalmi falmozgászavar adta (74.2% vs. 33.7% ; $p < 0.001$). 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 laesioi 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% ; $p = 0.460$).

Az SA csoportban az ischaemia szempontjából pozitív DSE alacsonyabb FFRi értékkel (0.79 ± 0.09 vs. 0.83 ± 0.07 ; $p = 0.030$; **1. Ábra, Panel A**) és jelentősebb MLDS%-al ($55.5 \% \pm 9.3 \%$ vs. $51.1 \% \pm 8.1 \%$; $p = 0.006$; **1. Ábra, Panel B**) járt együtt, ugyanezek az összefüggések az ACS csoportban nem voltak kimutathatóak [0.79 ± 0.07 vs. 0.83 ± 0.08 ; $p = 0.051$ (**1. ábra, Panel C**), illetve $56.8 \% \pm 6.8 \%$ vs. $54.1 \% \pm 7.3 \%$, $p = 0.135$ (**1. Ábra, Panel D**)].

4.1.4. Korreláció analízis

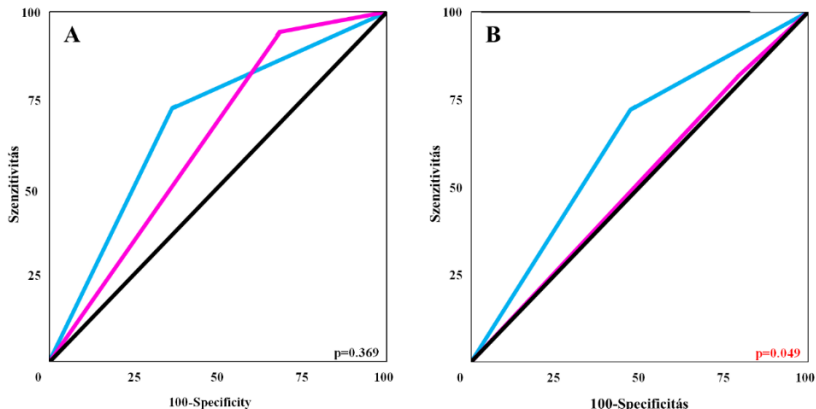
Az SA csoportban az FFRi gyenge, de szignifikáns inverz korrelációt mutatott a vizsgált szűkületek anatómiai súlyosságát reprezentáló MLDS%-al és a legtöbb DSE paraméterrel, ezzel szemben az ACS csoportban ezek az összefüggések nem voltak megfigyelhetőek.



1. Ábra: Az FFRi érték és az MLDS% összefüggése a DSE-vel.

4.1.5. Az FFRi diagnosztikus teljesítménye

Az $FFRi < 0.80$ cut-off értéket alkalmazva az FFRi 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). Az FFRi cut-off értéket < 0.75 -re csökkentve az FFRi diagnosztikus teljesítménye az SA csoportban nem változott ($AUC_{SA < 0.80}$: 0.680 vs. $AUC_{SA < 0.75}$: 0.630; $p=0.369$; **2. Ábra, Panel A**), ugyanakkor az ACS csoportban jelentősen romlott ($AUC_{ACS < 0.80}$: 0.624 vs. $AUC_{ACS < 0.75}$: 0.513; $p=0.049$; **2. Ábra, Panel B**). Elemzésünk szerint az SCL-k vizsgálatok az optimális FFRi cut-off érték ≤ 0.80 , míg az NCL-k esetében ≤ 0.85 .



2. 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.

4.2. On-site CT-FFR study

4.2.1. Study populáció

Prospektív vizsgálatunkba 68 beteget [45 ST-elevációs acut myocardialis infarctus (STEMI) és 23 Nem ST-elevációval járó ACS (NSTEMI-ACS)] vontunk be, akiknél összesen 89 NCL-t vizsgáltunk (52 LAD, 15 LCx és 22 RCA; 57 STEMI és 32 NSTEMI-ACS). Húsz betegnél (29.4 %) találtunk egynél több, a study szempontjából alkalmas NCL-t, melyek mind bevonásra kerültek. A kohorszban lévő betegeknél detektált laesiok összegzett anatómiai komplexitása alacsony volt (SYNTAX score a primer PCI-t megelőzően: 18.5 ± 7.0 és reziduális SYNTAX score a primer PCI-t követően: 10.2 ± 5.9).

4.2.2. FFRi és DSE eredmények

Az FFRi alapján 35 (39.3 %), a DSE alapján pedig 27 (30.3 %) NCL bizonyult funkcionálisan szignifikánsnak. A non-culprit laesiokon mért

MLDS% az acut és a halasztott ICA között eltelt időszakban jelentősen csökkent (51.0 % ± 8.1 % vs. 44.9 % ± 8.2 %; p<0.001).

4.2.3. On-site CT-FFR vs. FFRi

Minden bevonásra került betegnél jó, vagy kiváló képminőségű CCTA felvételek készültek, megfelelő pulzusszám mellett. A CCTA során mért MLDS% alacsonyabb volt a QCA által a halasztott ICA során mértnél (39.4 % ± 16.2 % vs. 44.9 % ± 8.2 %; p=0.004), a CT-FFR értékek pedig funkcionálisan enyhébb NCL-k jelenlétére utaltak az FFRi-hez képest (0.85 ± 0.09 vs. 0.83 ± 0.08; p=0.003). Az on-site CT-FFR 24 (27 %) NCL-t determinált 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. 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). Multikollinearitás miatt a CT-FFR érték (modell 1) és a CT-FFR drop (modell 2) külön multivariáns modellbe kerültek (**1. Táblázat**), az FFRi értékre vonatkozóan mindkettő független prediktornak bizonyult ($\beta=0.334$; p<0.001, illetve $\beta=-0.289$; p=0.002), az MLDS% és a laesio hossz ugyanerre nem volt képes.

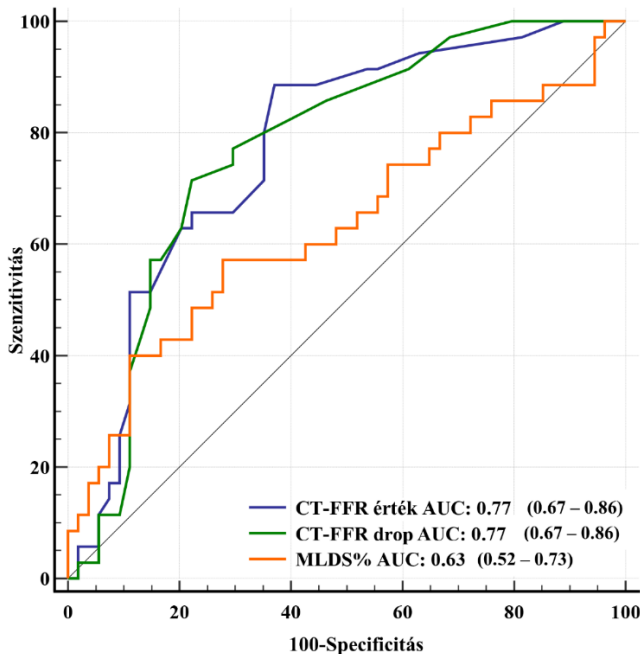
1. Táblázat: Konvencionális és funkcionális (CT-FFR) paraméterek prediktív értékének vizsgálata az FFRi értékre vonatkozóan: univariáns és multivariáns regressziós analízis.

	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

A CT-FFR érték és a CT-FFR drop a funkcionálisan szignifikáns vs. nem szignifikáns FFRi eredmények differenciálásában jobb diagnosztikus teljesítménnyel rendelkezett, mint a tisztán anatómiai 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 $p=0.043$; **3. Ábra**]. A CT-FFR érték és a CT-FFR drop MLDS%-al kombinált modelljeinek diagnosztikus kapacitása az FFRi alapján funkcionálisan jelentős és nem jelentős NCL-k differenciálásában [modell 1: MLDS% + CT-FFR érték, AUC=0.77 (CI: 0.67–0.86); modell 2: MLDS% + CT-FFR drop, AUC=0.77 (CI: 0.67–0.85)] egyik esetben sem haladta meg a CT-FFR érték ($p=0.887$, illetve $p=0.815$), vagy a CT-FFR drop ($p=0.980$, illetve $p=0.783$) önálló diagnosztikus teljesítményét. Analízisünk szerint az optimális CT-FFR cut-off érték ≤ 0.89 .

Az ejekciós frakció nem volt hatással az on-site CT-FFR paraméterek diagnosztikus teljesítményére (csoportosítási változóként az LVEF<50 %-ot alkalmaztuk) az FFRi eredmények diszkriminációjában: AUC CT-FFR érték_{LVEF<50 %} vs. AUC CT-FFR érték_{LVEF \geq 50 %}: 0.736 vs. 0.813; $p=0.451$, illetve AUC CT-FFR drop_{LVEF<50 %} vs. AUC CT-FFR drop_{LVEF \geq 50 %}: 0.726 vs. 0.834;

$p=0.283$. Kiemelendő, hogy a laesio hossz diszkriminatív kapacitása gyakorlatilag véletlenszerűnek bizonyult (AUC: 0.50, CI: 0.39–0.61).

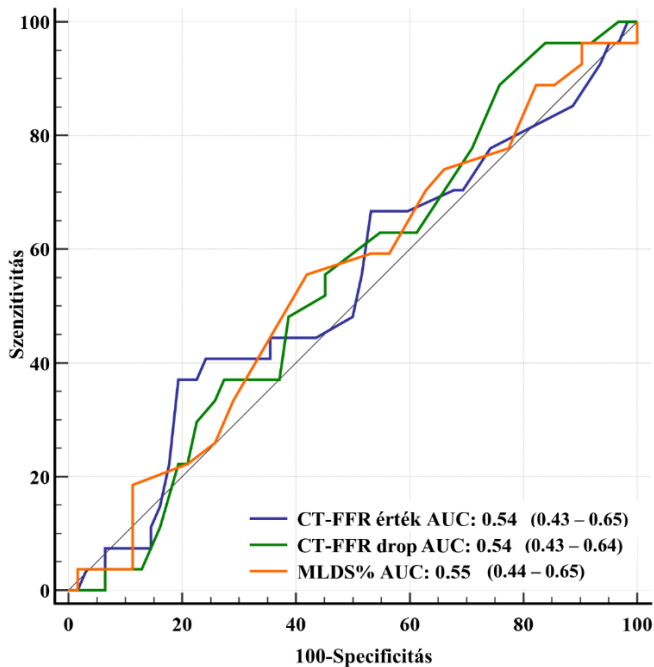


3. Ábra: Stenosis analízis konvencionális és CT-FFR paraméterek alkalmazásával: a diagnosztikus teljesítmények összehasonlítása ROC görbék segítségével.

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. 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 mutatott korrelációt a terhelés

csúcán mért regionális WMSI-vel és a regressziós analízis alapján egyik paraméter sem volt képes prediktálni azt. 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 a DSE által ischaemiát okozó vs. nem okozó minősített NCL-k között különbséget tegyen (**4. Ábra**).



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

5. Következtetések

1. A non-culprit laesiok anatómiai súlyossága az acut ICA során mérthez képest a halasztott ICA idejére jelentősen csökken.
2. Az non-culprit laesikon végzett FFRi semmilyen asszociációt nem mutat a prognosztikusan jelentős regionális DSE paraméterekkel.
3. Stabil anginában az ischaemiás DSE alacsonyabb FFRi értékekkel és súlyosabb diaméter stenosisal 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 vizsgálmódszerek 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 elsősorban multimodális megközelítést tartunk célravezetőnek a betegek prognózisának javítása érdekében mindkét klinikai szituációban.

6. Saját publikációk

6.1. A disszertáció témájában megjelent saját eredeti közlemények

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 - A Comparison of Fractional Flow Reserve and Dobutamine Stress Echocardiography. *Int Heart J*, 62: 952-961. [IF 1.823]

Ahres A, Simon J, Jablonkai B, Nagybacsoni 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]

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

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]

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. Ahead of print. [IF 3.487]

Ahres A, Andrassy P. (2020) Gondolatok az Európai Kardiológusok Társaságának 2019. évi krónikus koronária szindróma ajánlásáról. *Card Hung*, 50: 35-37. [IF: 0]

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]

Czakó B, Baranyai T, **Ahres A**, Őze Á, Rubóczky G, Nagybacsoni B, Andrassy P. (2018) A koszorúér-betegség szignifikáns progressziójának prediktorai. *Card Hung*, 48: 384-389. [IF: 0]

Sax B, Merkely B, Turi K, Nagy A, **Ahres A**, Hartyszky 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