

Frakcionális áramlási rezerv alkalmazása a koszorúér betegség diagnosztikájában

PhD dolgozat

Dr. Tóth G. Gábor

Semmelweis Egyetem – Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens:
Hivatalos bírálók:

Szigorlati Vizsgabizottság Elnöke
Szigorlati Vizsgabizottság Tagjai

Dr. Andréka Péter, PhD, egyetemi magántanár
Dr. Aradi Dániel, PhD, egyetemi adjunktus
Dr. Komócsi András, DSc, egyetemi docens
Dr. Keltai Mátyás, PhD, egyetemi tanár
Dr. Ruzsa Zoltán, PhD, egyetemi adjunktus
Dr. Ferenci Tamás, PhD, egyetemi adjunktus

Budapest
2016

BEVEZETÉS

Bár a kardiovaszkuláris betegségek még napjainkban is vezető halálozási oknak számítanak, fontos felismerni, hogy megfelelő korai diagnózis esetén egy alapvetően kezelhető betegségről van szó. Ennek megfelelően a kardiovaszkuláris halálozás maga is többnyire megelőzhető lehet gondos és pontos diagnosztikus módszerekkel. Így aztán nem meglepő, hogy a szignifikáns- vagy más néven klinikailag valóban releváns koszorúér betegség meghatározása lényegében az első koszorúér angiogram óta az érdeklődés középpontjában áll.

Fontos megérteni, hogy amikor a betegség klinikai konzekvenciáit akarjuk befolyásolni, akkor a legjelentősebb factor nem a szűkületek morfológikus súlyossága, hanem a következményes szívizom iszkémia, annak *foka és kiterjedése*. A revaszkularizációtól pedig akkor várhatunk klinikai hasznot, ha az valóban iszkémiát redukál, tehát javítja a szívizom vérellátását.

A szignifikáns koszorúér betegség angiográfiás cut-off értékét állatkísérletes modellben határozták meg úgy, hogy a morfológikus eltéréseket korreláltatták a véráramlásban történő következményes változásokkal. Miután a koszorúér szűkületek angiográfiás megítélése valóban nagyon egyszerű, így ez a módszer terjedt el széles körben, és ez vált a fő 'döntéshozóvá'. Azonban nem elfelejtendő, hogy az angiográfiás megítélés csak indirect módon enged következtetni a szűkületek hemodinamikai jelentőségére, így aztán az egyes betegek szintjén a diagnosztikus pontossága bizonytalan. Ezt a limitációt hidalta át a nyomásmérő drótok kifejlesztése és a frakcionális flow rezerv módszerének kidolgozása.

A frakcionális flow rezerv értékét a szűkülettel bíró érben elérhető maximális véráramlás és az ugyanazon érben szűkület nélkül elérhető maximális véráramlás hányadosa adja. Tehát a frakcionális flow rezerv értéke pontosan azt fejezi ki, hogy egy adott érszűkület milyen mértékben limitálja az adott érben a maximális véráramlást. Frakcionális flow rezervet a gyakorlatban a disztális koszorúér középnyomás és az aortás középnyomás hányadosából számítjuk maximális hyperémia alatt.

A módszer koncepcionális és gyakorlati előnyeinek köszönhetően a bevezetése óta eltelt 20 év alatt a frakcionális flow rezerv vált a koszorúér szűkületek funkcionális jelentőségének meghatározásának standardjává.

CÉLOK

A döntő klinikai eredmények és a legmagasabb szintű európai ajánlások ellenére a frakcionális flow rezerv elfogadottsága és alkalmazása máig sem érte el az elvárható szintet. Ennek hátterében állhat részben néhány, még megválaszolatlan kérdés a módszerrel kapcsolatban, mely, talán indokolatlanul, de elbizonytalaníthatja az intervenció társadalom egy részét.

(1) Mint leírtuk, napjainkban a revaszkularizációval kapcsolatos döntések túlnyomó többsége pusztán az angiográfiára hagyatkozik. Az angiográfiás súlyosságot vagy egyszerűen 'szemmértékre' vagy számítógépes, úgynevezett kvantitatív analízissel lehet kiértékelni. Azonban bármily pontos is a morfológián alapuló megítélés, az számos, jelentőséggel bíró tényezőt képtelen figyelembe venni, különösen az úgynevezett középsúlyos szűkületek esetén. **Dolgozatom első részében a koronária szűkületek angiográfiás és funkcionális súlyossága közti diszkordanciát vizsgáltuk a kvantitatív angiográfiás mérések és a frakcionális flow rezerv értékek összehasonlításával nagy, nem-szelektált betegcsoporton.** (*Quantitative Coronary Angiography versus Fractional Flow Reserve vizsgálat*)

(2) Az egyszerűbb klinikai alkalmazhatóság kedvéért a frakcionális flow rezerv képlete a egyszerűsítve azáltal, hogy nem veszi figyelembe a jobb pitvari nyomást. Ez az egyszerűsítés azon alapul, hogy a jobb pitvari nyomás egy nagyságrenddel alacsonyabb, mint az artériás értékek, így a kalkulációt minimálisan befolyásolja. Ezt a koncepciót alátámasztják mind az eddigi klinikai vizsgálatok. Ennek ellenére, ahogy a frakcionális flow rezerv alkalmazási köre szélesedett, kételyek merültek fel, hogy a formula alkalmazható-e olyan betegeknel is, ahol a jobb pitvari nyomás jelentősen emelkedett például valvuláris vagy myokardiális szívelégtelenség következtében. **Dolgozatom második részében a jobb pitvari nyomás széles spektrumának hatását vizsgáltuk a frakcionális flow rezerv kalkulációjában (myokardiális frakcionális flow rezerv) és a következményes klinikai döntéshozatalban.** (*Fractional Flow Reserve vs Myocardial Fractional Flow Reserve vizsgálat*)

(3) Mivel a közép nyomás csak maximális vérátáramlás esetén korrelál lineárisan a véráramlással, így a frakcionális flow rezerv mérés sarokköve maximális hyperémia a stabil és megbízható indukciója. Az intrakoronáriás adenzin bólus, mint hyperémia induktor, széleskörű elfogadottsága ellenére gyakori vita tárgya annak optimális dózisa, főleg, mivel jól strukturált, széleskörű humán dózis-hatás vizsgálat eddig nem történt. Ennek megfelelően az ajánlottnál alacsonyabb vagy nagyobb dózisok alkalmazása visszatérő kérdés, ami tisztázásra szorul. **Dolgozatom harmadik részében az intrakoronáriás adenzin dózis-hatás vizsgálatát végeztük el az optimális adenzin bólus meghatározása céljából.** (*Dose-response vizsgálat*)

MÓDSZEREK

Quantitative Coronary Angiography versus Fractional Flow Reserve vizsgálat

Betegcsoport

Regiszterünkbe 2.986 beteg került, akik mind kvantitatív koronária angiográfiás mérésen, mind pedig frakcionális flow rezerv meghatározáson estek át legalább egy stabil koszorúér szűkület esetén.

Quantitative coronary angiography

A kvantitatív koronária angiográfiás méréseket számítógépes program (Siemens Healthcare Axiom Artis, Siemens Healthcare ACOM.PC 5.01 or General Electric AW VolumeShare 6E) segítségével prospektív módon végeztük. A kontraszt anyaggal feltöltött katéter szolgált mérési referenciának a kalibrációhoz. A méréseket vég-diasztólés állapotban végeztük, referencia diametert, minimális lumen diametert, százalékos diameter stenózist és lézió hosszát határoztunk meg.

Frakcionális flow rezerv

Frakcionális flow rezerv mérést intrakoronáriás isosorbide dinitrát (200 µg) adása után végeztük. A nyomásmérő drótot a koszorúérbe vezettük, disztálisan a szűkülettől. Hyperémia indukcióhoz intravénás adenzint (140 µg/kg/min), intrakoronáriás adenzint (50-150 µg bólus) vagy intrakoronáriás papaverint (10-20 mg bólus) alkalmaztunk. 0.80 vagy az alatti frakcionális flow rezerv értéket tekintettünk 'pozitívnak', tehát myokardiális iszkémiát indukálnak; míg a 0.80 felett értéken 'negatívnak' tehát myokardiális iszkémiávan nem járóknak.

Fractional Flow Reserve versus Myocardial Fractional Flow Reserve vizsgálat

Betegcsoport

Regiszterünkbe 1.235 beteg került, akik bal- és jobb szívfél katéterezésem estek át és legalább egy szűkületben frakcionális flow rezerv mérés történt.

Bal- és jobb szívfél katéterezés

Diagnosztikus katétert használtunk a bal szívfélben végzett nyomásmérésekhez, beleértve az aortás vérnyomást és a balkamrai nyomásokat. Swan-Ganz katétert használtunk a jobb szívfélben végzett mérésekhez, beleértve a jobb pitvari-, a jobb kamrai-, a pulmonális artériás- és a pulmonális wedge nyomás értékeket.

Frakcionális flow rezerv

Fractionális flow rezerv méréseket a fent leírtaknak megfelelően végeztük. A fractionális flow rezerv értékét a maximális hyperémia alatt szimultán mért disztális koszorúér középnyomás és aortás vérnyomás hányadosa adta. Myocardiális frakcionális flow rezerv értékét a maximális hyperémia alatt szimultán mért disztális koszorúér középnyomás mínusz jobb pitvari nyomás és aortás vérnyomás mínusz jobb pitvari nyomás hányadosa adta.

Dose-response vizsgálat

Betegcsoport

Vizsgélatunkba olyan stabil koronáriabetegek kerültek, akiknél valamely klinikai okból diagnosztikus koszorúér angiográfia volt indokolt. Minden betegnél igazoltan fennállt koszorúér szklerózis. Azonban méréseinket minden esetben olyan éren végeztük, mely kevesebb, mint 20%-ban volt beszűkülve.

Intrakoronáriás Doppler sebesség mérések

Koronária véráramlási sebesség méréseket Doppler-érzékelővel ellátott vezetődrróttal végeztük. Méréseket az alábbi kondíciókkal végeztünk: (1) nyugalmi állapotban; (2) 8 mL artériás vér intrakoronáriás adása után; (3) 8 mL szobahőmérsékletű sóoldat intrakoronáriás adása után; (4) 8 mL kontrasztanyag intrakoronáriás adása után (iodixanol 270 mg/mL); majd (5-13) 9 növekvő dózisu adozin bólus után [4, 12, 20, 60, 100, 160, 200, 300, és 500 µg / 8 mL]; végül (10) 200 µg adozin és kontrasztanyag 8 mL-es keverékének adása után.

Statisztikai módszerek

Elemzéseinket Prism GraphPad 5.0 (GraphPad Software Inc., California, US), SPSS 20.0 (IBM Inc., New York, US) és R 3.1.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) segítségével végeztük. 0.05 alatti p értéket tekintettünk szignifikancia határnak. Normális eloszlást D'Agostino-Pearson omnibus K2 teszttel vizsgáltuk. Két csoport esetén kétmintás t próbával vagy Mann-Whitney tesztet hasonlítottuk össze a csoportokat. Több csoport esetén one-way ANOVA-t vagy Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk. Korreláció vizsgálatra Pearson vagy Spearman tesztet végeztünk és az eredményt r értékben adtuk meg. Szenzitivitást, specificitást, diagnosztikus pontosságot és optimális cut-off értékeket a receiver operator characteristic görbéből határoztuk meg. Logisztikus regresszió analízist végeztünk, hogy meghatározzuk különböző paraméterek hatását az 50%-os diaméter szűkület funkcionális jelentőséget prediktáló pontosságára.

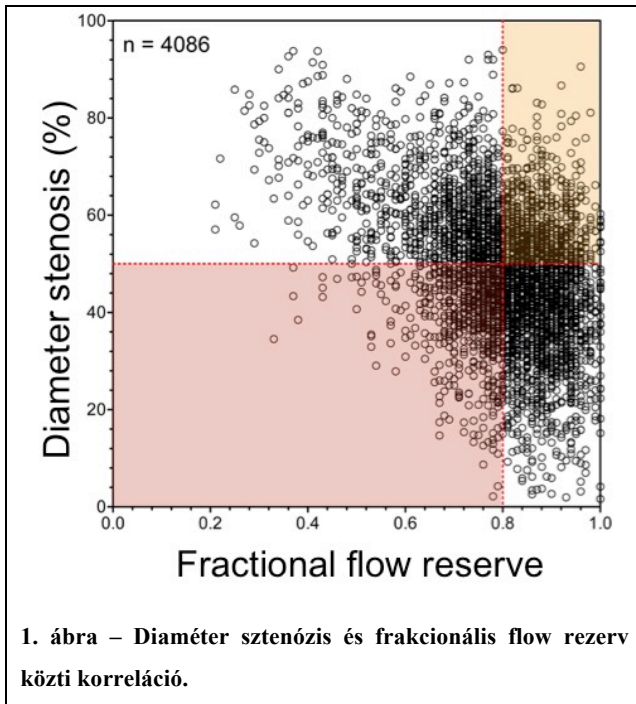
EREDMÉNYEK

Quantitative Coronary Angiography versus Fractional Flow Reserve vizsgálat

2.986 betegben összesen 4.086 szűkületet vizsgáltunk. Frakcionális flow rezerv medián értéke 0.82 (0.74; 0.88), míg a medián diaméter sztenózis 48% (39; 57) volt.

Angiográfiai értékek és a frakcionális flow rezerv közti összefüggés

Diaméter sztenózis és frakcionális flow rezerv között szignifikáns, de mérsékelt korrelációt találtunk (-0.38 [95% CI: -0.41; -0.36]; $p < 0.001$) jelentős szórással. **1. ábra.** Az 50% feletti diaméter sztenózis mindössze 61%-os [95% CI: 59; 63] szenzitivitással és 67%-os [95% CI: 65; 69] specificitással jelzi a 0.80 vagy alacsonyabb frakcionális flow rezerv értéket. A diagnosztikus pontosság így 0.64-nek [95% CI: 0.56; 0.72] adódott.



Klinikai paraméterek hatása

Úgy találtuk, hogy két paraméter, méghozzá a férfi nem ($p=0.017$) és a diabetes ($p=0.005$) befolyásolja negatívan az 50%-os diaméter sztenózis prediktív értékét 0.80 vagy az alatti frakcionális flow rezervet illetően

50% versus 70% diaméter sztenózis, mint határérték

A 70%-os diaméter sztenózis diagnosztikus értékét alacsonyabbnak találtuk, mint az 50%-os diaméter sztenózisét (Youden index 0.30 (0.28; 0.32) vs 0.08 (0.06; 0.12), respectively; $p=0.004$).

Optimális angiográfiás határértékek

A diaméter sztenózis 0.80 vagy az alatti frakcionális flow rezervet prediktáló optimális határértékében jelentősen különbséget találtunk különböző lokalizációk esetén: 43% a bal közös főtrzs esetén, 51% a teljes populációra nézve és 55% a disztális szűkületek esetén.

Fractional Flow Reserve versus Myocardial Fractional Flow Reserve vizsgálat

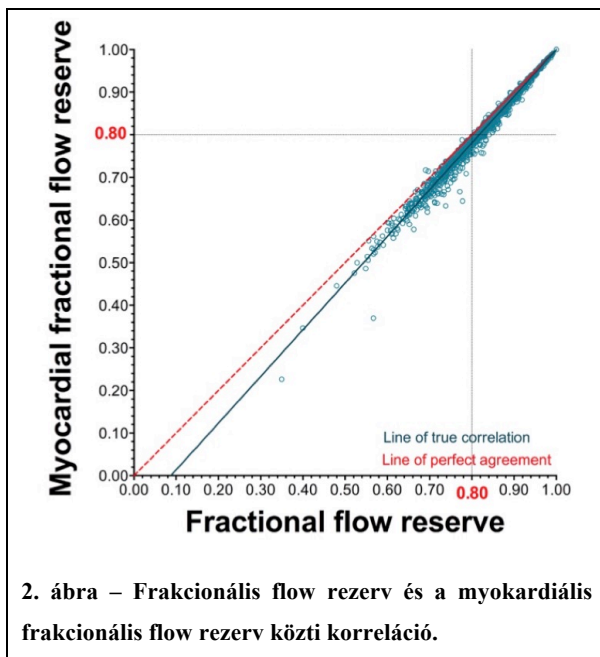
1.235 betegben 1.676 szűkületet vizsgáltunk. A katéterezés indikációja NYHA Class II-IV szívelégtelenség volt 914 beteg esetén (74%), iszkémiás szívbetegség 642 beteg esetén (52%) és valvuláris szívbetegség 593 beteg esetén (48%).

A frakcionális flow rezerv median értéke 0.85 (0.78; 0.91) volt, míg a myokardiális frakcionális flow rezervé 0.83 (0.76; 0.90). A két érték esetében a korreláció és az egyetértés nagyon magas volt. ($r^2=0.987$; slope 1.096 ± 0.003). Az eltérés mediánja 0.01 (0.01; 0.02). **(2. ábra)**

Fractional Flow Reserve és Myocardial Fractional Flow Reserve összefüggése

Azon betegekben, akiknél a jobb pitvari nyomás normál tartományban volt (≤ 5 mmHg) a median eltérés a frakcionális flow rezerv és a myokardiális frakcionális flow rezerv között minimális volt: 0.01 (0.00; 0.01). Ha a betegeket a jobb pitvari nyomásérték szerint tercilisekre osztottuk fel, szignifikáns emelkedés volt látható a frakcionális flow rezerv és a myokardiális frakcionális flow rezerv közti eltérésben a

magasabb tercilisek irányában [0.01 (0.00; 0.01) vs. 0.01 (0.01; 0.02) vs. 0.02 (0.01; 0.03), respectively; $p < 0.001$].



A 1.146 szükületből, melyek esetén a frakcionális flow rezerv 0.80 feletti, egy esetben sem számítottunk 0.75 vagy az alatti myokardiális frakcionális flow rezerv értéket és 110 (9%) esetben számítottunk 0.80 vagy az alatti értéket. Azonban a két érték közti eltérés ebben az esetben sem volt magasabb, mint 0.02 (0.02; 0.03), míg a jobb pitvari nyomás értéke jelentősen magasabb volt, mint a teljes populációban [9 (7; 12) mmHg; $p < 0.001$].

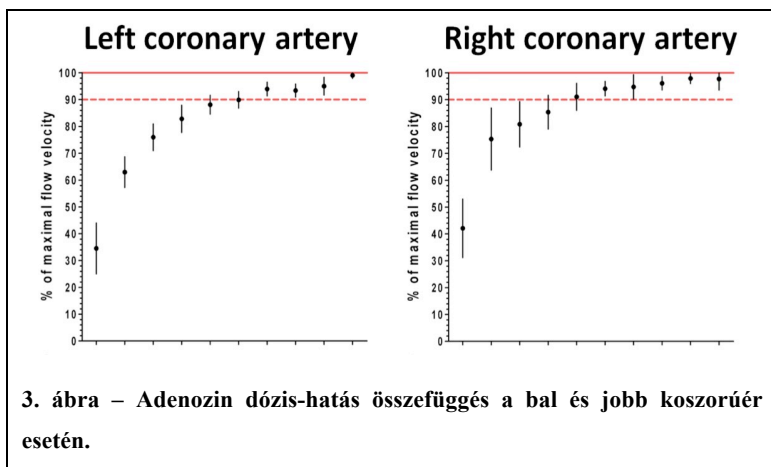
Dose-response vizsgálat

30 beteget vizsgáltunk. Koronária áramlási rezerv 1.42 és 4.88 között változott. Az nyugalmi áramlási sebesség jelentősen magasabbnak adódott azon betegek között, akik alacsonyabb koronária áramlási rezerv értékkel bírtak, mint a magas áramlási

rezervú betegek esetén (29 ± 11 cm/s versus 16 ± 7 cm/s; $p < 0.001$). Hyperémiás áramlási sebesség statisztikailag egyezett a két csoportban (61 ± 26 cm/s versus 55 ± 17 cm/s; $p = 0.41$).

Dózis-hatás vizsgálat

3. ábrán foglaltuk össze az eredményeket, külön a bal- és jobb koszorúérre lebontva.



A jobb koszorúérben a véráramlás nem fokozódott tovább $60 \mu\text{g}$ feletti adenozin dózisok esetén. A bal koszorúérben a véráramlás nem fokozódott tovább $160 \mu\text{g}$ feletti adenozin dózisok esetén.

Artériás vér, só oldat és kontrasztanyag hatása

A koszorúér véráramlásának változása különböző volt 8 mL intrakoronáriás bólus artériás vér, só oldat és kontrasztanyag adása után ($p < 0.001$ ANOVA-val), mely különbség megjelent minden egyes pár összehasonlítása esetén is ($p < 0.001$ vér és kontrasztanyag; $p = 0.041$ só oldat és vér; $p = 0.013$ sóoldat és kontrasztanyag esetén). A legerősebb hyperémiás hatással a kontrasztanyag bírt ($+38 \pm 52\%$ vérhez képest, $p < 0.001$; $+17 \pm 28\%$ sóoldathoz képest, $p = 0.019$) és a sóoldat erősebb volt, mint az artériás vér ($+21 \pm 43\%$, $p = 0.008$). A kontrasztanyag adása után mért áramlási sebesség elérte a $200 \mu\text{g}$ adenozin adása után észlelt áramlási sebesség $65 \pm 36\%$ -át.

KÖVETKEZTETÉS

A jelen dolgozat az eddigi legnagyobb betegcsoporton vizsgálta a koszorúér szűkületek angiográfiás fokának és a valós funkcionális jelentőségüknek az összefüggését. Eredményeink rámutatnak, hogy az angiogramra alapozott döntések önmagukban bizonytalanok, mindenképp szükséges a hemodinamikai jelentőség igazolása vagy kizárása is, különösen határérték szűkületek esetén. A korábbi, frakcionális flow rezerv-vezérelt revaszkularizáció klinikai előnyeit igazoló randomizált klinikai vizsgálatok eredményeit alátámasztva azt találtuk, hogy a pusztán angiográfiára alapozott döntések az esetek egy harmadában tévesek. Kimutattuk, hogy a diaméter sztenózis cut-off értékének 70% való emelése bár javított a specificitáson (tehát csökkentette a 'túlbecslés' gyakoriságát, mely potenciálisan indokolatlan revaszkularizációhoz vezetne), azonban jelentősen csökkentette a szenzitivitást (tehát nőtt az 'alulbecslés' gyakorisága, mely potenciálisan jelentős szűkületek kezeletlenül hagyását eredményezi). Tehát a cut-off érték 70% történő emelése az összesített diagnosztikus pontosság netto csökkenéséhez vezet az 50%-os cut-off értékéhez viszonyítva.

A dolgozatban az eddigi legnagyobb, különböző fokú és eredetű szívelégtelenségben szenvedő betegcsoporton vizsgáltuk, hogy a jobb pitvari nyomás bevonása a frakcionális flow rezerv kalkulációjába bír-e klinikailag jelentős hatással. Habár a vizsgált betegek többnyire jelentősen emelkedett jobb pitvari nyomással bírtak, a frakcionális flow rezerv és a myokardiális frakcionális flow rezerv között így is erős korrelációt és jó egyezést találtunk, míg a kettő közötti eltérés minimális, 0.01 volt. Egy esetben sem tapasztaltuk, hogy 0.80 feletti frakcionális flow rezerv érték 0.75 vagy az alatti myokardiális frakcionális flow rezerv értékbe váltott volna. Összefoglalva, vizsgálatunk igazolta, hogy a jobb pitvari nyomásérték beszámítása a frakcionális flow rezerv képletébe valóban minimális eltéréssel jár csak, mely eltérés beleesett a módszer ismert teszt-reteszt variabilitási zónájába. Ráadásul ez az eltérés valóban klinikailag elhanyagolható még ilyen, jelentősen emelkedett jobb pitvari nyomással bíró betegek esetén is.

Intrakoronáriásan adott adenzinra vonatkozó dózis-hatás vizsgálatunkban a Doppler mérésekből származtatott koronária véráramlási sebességek alapján meghatároztuk hogy megbízható maximális hyperémia érhető el a jobb koszorúérben 60-100 µg, a bal koszorúérben 160-200 µg bólus adenzin adásával. Magasabb dózisok esetén további áramlásfokozódás nem várható, viszont az AV-blokk gyakorisága nő. A dózis-hatás vizsgálat eredményei alapján egyértelmű ajánlás tehető a frakcionális flow rezerv méréshez alkalmazandó hyperémia indukcióra. A fent említett dózisok megbízhatóan indukálják a maximálisan elérhető hyperémia 95-100%-át, mely klinikailag nem tér magasabb dózisok hatásfokától. Alacsonyabb dózisok esetén a hyperémia kevésbé megbízható és távolabb esik a maximálistól, így alkalmazásuk nem javasolt, mivel potenciálisan a funkcionális jelentőség alulbecsléséhez vezethet.

Összefoglaló

A dolgozatban a klinikai gyakorlat számára jelentős témákat vizsgáltunk és fontos kérdésekre adtunk választ, mely elősegítheti a frakcionális flow rezerv még szélesebb körű elterjedését:

Az eddigi legnagyobb betegcsoporton igazoltuk a szűkületek angiográfiás megítélése és a valós funkcionális jelentőség közötti diszkrepanciát és annak klinikai fontosságát.

Dózis-hatás vizsgálatunk egyértelmű ajánlást tesz az optimális maximális hyperémia indukcióra. Emellett igazolta, hogy bármely az ajánlottnál alacsonyabb dózis rontja a frakcionális flow rezerv mérés pontosságát, míg a magasabb dózisok nem járnak a pontosság növekedésével, így szintén értelmetlenek.

Vizsgálatunk azt is igazolta, hogy a jobb pitvari nyomásértékek nem bírnának jelentőséggel a frakcionális flow rezerv kalkulációjakor, így ettől eltekinthetünk még olyan betegek esetén is, kiknél kórosan emelkedett a centrális vénás nyomás.

Mindezek alapján hisszük, hogy eredményeink befolyásolhatják a jövőbeli klinikai gyakorlatot.

PUBLIKÁCIÓS LISTA

– dolgozathoz kapcsolódó –

1. Toth G,* Hamilos M,* Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, De Vroey F, Di Serafino L, Muller O, Van Mieghem C, Wyffels E, Heyndrickx GR, Bartunek J, Vanderheyden M, Barbato E, Wijns W, De Bruyne B. (2014) Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J.* 35: 2831-8. * shared first authorship due to equal contribution

2. 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: 453-9.

Adjedj J,* Toth GG,* Johnson NP, Pellicano M, Ferrara A, Floré V, Di Gioia G, Barbato E, Muller O, De Bruyne B. (2015) Intracoronary Adenosine: Dose-Response Relationship With Hyperemia. *JACC Cardiovasc Interv.* 8: 1422-30.

* shared first authorship due to equal contribution

PUBLIKÁCIÓS LISTA

– dolgozathoz nem kapcsolódó –

1. Toth GG, Ntalianis A, Ntarladimas Y, de Booij M, De Winter O, Barbato E, Pilet B, Van Mieghem C, Wijns W, De Bruyne B. (2015) Effective radiation doses associated with non-invasive versus invasive assessment of coronary anatomy and physiology. *Catheter Cardiovasc Interv.* 85: 1173-81.
2. Toth G, De Bruyne B, Casselman F, De Vroey F, Pyxaras S, Di Serafino L, Van Praet F, Van Mieghem C, Stockman B, Wijns W, Degrieck I, Barbato E. (2013) Fractional flow reserve-guided versus angiography-guided coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 128: 1405-11.
3. Toth GG, Toth B, Johnson NP, De Vroey F, Di Serafino L, Pyxaras S, Rusinaru D, Di Gioia G, Pellicano M, Barbato E, Van Mieghem C, Heyndrickx GR, De Bruyne B, Wijns W. (2014) Revascularization Decisions in Patients With Stable Angina and Intermediate Lesions: Results of the International Survey on Interventional Strategy. *Circ Cardiovasc Interv.* 7: 751-9.
4. Toth GG, Pyxaras S, Mortier P, De Vroey F, Di Gioia G, Adjedj J, Pellicano M, Ferrara A, De Schryver T, Van Hoorebeke L, Verhegghe B, Barbato E, De Bruyne B, De Beule M, Wijns W. (2015) Single String Technique for Coronary Bifurcation Stenting: Detailed Technical Evaluation and Feasibility Analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 8: 949-59.
5. Toth GG, Kala P, Lansky A, Baumbach A. (2014) Will this trial change my practice? PRAMI - treatment of bystander coronary lesions in patients undergoing primary PCI for acute STEMI. *EuroIntervention.* 10: 411-2.
6. Tóth GG, Yamane M, Heyndrickx GR. (2015) How to select a guidewire: technical features and key characteristics. *Heart.* 101: 645-52.
7. Toth GG, Vanderheyden M, Bartunek J. (2016) Novel device-based interventional strategies for advanced heart failure. *Adv Interv Cardiol.* 1: 13–16
8. Toth GG, Vanderheyden M, Bartunek J. Novel Device-based Strategies in Treatment of Chronic Heart Failure: Translational Approach to Heart Failure. Bartunek, Jozef, Vanderheyden, Marc (Eds.) Springer, 2013, Chapter XIII.

9. Di Gioia G, Pellicano M, Toth GG, Casselman F, Adjedj J, Van Praet F, Ferrara A, Stockman B, Degrieck I, Bartunek J, Trimarco B, Wijns W, De Bruyne B, Barbato E. (2016) Fractional Flow Reserve-Guided Revascularization in Patients With Aortic Stenosis. *Am J Cardiol.* pii: S0002-9149(16)30236-3
10. Adjedj J, De Bruyne B, Floré V, Di Gioia G, Ferrara A, Pellicano M, Toth GG, Bartunek J, Vanderheyden M, Heyndrickx GR, Wijns W, Barbato E. (2016) Significance of Intermediate Values of Fractional Flow Reserve in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation.* 133: 502-8.
11. Fearon WF, Yong AS, Lenders G, Toth GG, Dao C, Daniels VD, Pijls NHJ, De Bruyne B. (2015) The Impact of Downstream Coronary Stenosis on Fractional Flow Reserve Assessment of Intermediate Left Main Coronary Artery Disease: Human Validation. *JACC Cardiovasc Interv.* 8: 398-403.
12. Di Serafino L, Pyxaras SA, Mangiacapra F, Dierickx K, Toth G, Bartunek J, De Bruyne B, Van Mieghem C, Wijns W, Barbato E. (2013) Influence of transradial versus transfemoral diagnostic heart catheterisation on peripheral vascular endothelial function. *EuroIntervention.* 8: 1252-8.
13. Pyxaras SA, Mangiacapra F, Wijns W, Di Serafino L, De Vroey F, Toth G, Sinagra G, De Bruyne B, Heyndrickx GR, Barbato E. (2014) ACEF and clinical SYNTAX score in the risk stratification of patients with heavily calcified coronary stenosis undergoing rotational atherectomy with stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 83: 1067-73.
14. Pyxaras SA, Tu S, Barbato E, Barbati G, Di Serafino L, De Vroey F, Toth G, Mangiacapra F, Sinagra G, De Bruyne B, Reiber JH, Wijns W. (2013) Quantitative angiography and optical coherence tomography for the functional assessment of nonobstructive coronary stenoses: comparison with fractional flow reserve. *Am Heart J.* 166: 1010-1018.
15. Pyxaras SA, Mangiacapra F, Verhamme K, Di Serafino L, De Vroey F, Toth G, Perkan A, Salvi A, Bartunek J, De Bruyne B, Wijns W, Sinagra G, Barbato E. (2013) Synergistic effect of thrombus aspiration and abciximab in primary percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 82: 604-11.

16. Pyxaras SA, Sinagra G, Mangiacapra F, Perkan A, Di Serafino L, Vitrella G, Rakar S, De Vroey F, Santangelo S, Salvi A, Toth G, Bartunek J, De Bruyne B, Wijns W, Barbato E. (2013) Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention without acute left ventricular ejection fraction impairment. *Am J Cardiol.* 111: 684-8.
17. Ruzsa Z, Ungi I, Horváth T, Sepp R, Zimmermann Z, Thury A, Jambrik Z, Sasi V, Tóth G, Forster T, Nemes A. (2009) Five-year experience with transradial coronary angioplasty in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med.* 10: 73-9.
18. Pellicano M, Toth G, Di Gioia G, Rusinaru D, Wijns W, Barbato E, De Bruyne B, Degrieck I, Van Mieghem C. (2015) Unrecognized anomalous left circumflex coronary artery arising from right sinus of Valsalva: a source of perioperative complication. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. [Epub ahead of print]
19. Adjedj J, Toth GG, De Bruyne B. (2015) Invasive Measures of Myocardial Perfusion and Ischemia. *Prog Cardiovasc Dis.* pii: S0033-0620(15)00014-6.
20. Capodanno D, Ducrocq G, Toth G, Dörler J, Iversen AZ, Dobric M, Schurtz G, Morice MC, Windecker S, Gonçalves L, Gilard M, Naber CK, Fajadet J. (2014) Unmet needs of young interventional cardiologists: proceedings from the 2nd summit of the European association of percutaneous cardiovascular interventions. *EuroIntervention.* 10: 47-9.
21. Tu S, Echavarría-Pinto M, von Birgelen C, Holm NR, Pyxaras SA, Kumsars I, Lam MK, Valkenburg I, Toth GG, Li Y, Escaned J, Wijns W, Reiber JH. (2015) Fractional flow reserve and coronary bifurcation anatomy: a novel quantitative model to assess and report the stenosis severity of bifurcation lesions. *JACC Cardiovasc Interv.* 8: 564-74.