

Ateroszklerotikus koronária plakkok vizsgálata non-invazív képalkotó módszerekkel

Doktori tézisek

Károlyi Mihály

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományi Doktori Iskola



Témavezetők:

Dr. Maurovich-Horvat Pál egyetemi adjunktus, Ph.D.
Dr. Merkely Béla egyetemi tanár, D.Sc.

Hivatalos bírálók:

Dr. Jánoskúti Livia egyetemi docens, Ph.D.
Dr. Thury Attila egyetemi adjunktus, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Bérczi Viktor egyetemi tanár, D.Sc.

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Doros Attila klinikai főorvos, Ph.D.
Dr. Sallai László klinikai orvos, Ph.D.

Budapest, 2015

BEVEZETÉS

A koronária ateroszklerózissal összefüggésbe hozható kardiális események vezetnek a megbetegedési és halálozási statisztikákat világszerte. A legtöbb akut koronária esemény ateroszklerotikus plakkok ruptúrájára vezethető vissza, mely az érben trombus kialakulásához és esetleges érelzáródáshoz vezet. Hasonló léziók azonban olyan, tünetmentes betegekben is előfordulnak, akiknek nem volt korábban kardiális eseményük. Ennek megfelelően jelentős igény van olyan non-invazív képalkotó módszerek fejlesztésére, melyek szűrővizsgálatként alkalmazhatóak a koszorúér-betegség kimutatására, és az ateroszklerotikus léziók karakterizálásával képesek felmérni az esetleges további komplikációk valószínűségét.

Koronária ateroszklerotikus plakkok vizsgálata CT-vel

A koronária komputer tomográfia angiográfia (CTA) vizsgálat elmúlt évtizedes fejlődésének eredményeként mára megbízható eszközzé vált a koronária betegség felismerésére, a koszorúér szűkület kimutatására. A koronária CTA vizsgálat nagy térbeli felbontással képes ábrázolni az érfalat, így lehetőséget ad az ateroszklerotikus plakkok karakterizálására. Egyre több klinikai bizonyíték áll rendelkezésre, mely szerint a koronária plakkok eltérő sugárgyengítésük alapján nem csupán kalcifikált és nem kalcifikált léziókra különíthetők el egymástól, hanem ez utóbbiak tovább osztályozhatóak fibrotikus szövet- és lipidtartalmuk szerint. Néhány új vizsgálat egy sajátos morfológiájú CT mintázatot, az ún. „napkin-ring” jelet (NRS) – mely egy hiperdenz gyűrűszerű struktúrával határolt hipodenz centrum az ateroszklerotikus plakkban – előrehaladott koronária léziókkal hozott összefüggésbe. Ugyanakkor az előrehaladott koszorúér-plakkok szövettani

jellemzői, melyek befolyásolják a napkin-ring jel megjelenését koronária CT vizsgálat során, ezidáig ismeretlenek.

A koronária ateroszklerotikus plakkok koronária CTA-val történő karakterizációját korlátozza a vizsgálat limitált kontraszt felbontása, melyet a képzaj tovább befolyásol. A kép zajossága nehezíti továbbá az automatikus koronária CTA kiértékelő szoftverek használatát az érkontúr gyakori manuális korrekciójának szükségessége miatt. Az ún. iteratív képrekonstrukciós algoritmusok a standard képrekonstrukciós technikáknál alacsonyabb zajszintet és jobb térbeli és kontraszt felbontás elérését teszik lehetővé. Az iteratív képrekonstrukció használata javíthatja a koronária ateroszklerotikus plakkok ábrázolását, és előnyös lehet a kvantitatív plakk paraméterek automatizált meghatározásában. Mindez az automatikus kiértékelő szoftverek hatékonyabb alkalmazhatóságát és szélesebb körű klinikai alkalmazását eredményezheti.

Koronária ateroszklerotikus plakk ábrázolása MR-rel

Az artéria karotisz plakkok mágneses rezonancia (MR) képalkotással való ábrázolása egyre szélesebb körben használatos. Kiváló szöveti kontraszt-felbontásának köszönhetően az MR vizsgálat lehetőséget ad az ateroszklerotikus plakk komponensek, így a lipidtartalom, hemorrágia, neovaszkularizáció elkülönítésére. Nemrégiben egy ultra-rövid echo idejű (UTE) MR szekvencia előnyösége bizonyosodott be artéria karotisz plakkok kalciumtartalmának detektálására és kvantifikálására. A koronária plakkok MR-rel való karakterizációját a klinikumban használatos készülékek limitált térbeli felbontóképessége korlátozza. Ennek a limitáló tényezőnek az áthidalására mára nagy térerejű MR berendezések váltak elérhetővé. Több munkacsoport bizonyította 7 Teslás MR mágnesek alkalmazhatóságát humán vizsgálatokra, valamint a koszorúerek leképezhetőségét *in vivo*

vizsgálatok során. Mindezek ellenére az MR alkalmazatósága humán koronária ateroszklerotikus plakkok karakterizációjára kevésbé ismert. Ezidáig egy munkacsoport foglalkozott humán koronária plakkok MR karakterizációjával, azonban sikerüket korlátozta a plakk kalciumtartalmának detektálásához szükséges megfelelő MR szekvencia hiánya. Ennek megfelelően a koronária ateroszklerotikus plakkok nagy felbontású MR-rel, T1, T2 és UTE szekvenciákkal való leképezése lehetőséget adhat a részletes plakk morfológia ábrázolására, illetve a plakkok osztályozására.

CÉLKITŰZÉSEK

1. A CT-n napkin-ring jelet mutató plakkok szövettani jellegzetességei

Célkitűzésünk volt előrehaladott ateroszklerotikus plakkok azon szövettani jellegzetességeinek meghatározása, melyek befolyásolják a napkin-ring jel megjelenését koronária CTA vizsgálat során.

2. CT képrekonstrukciós technikák lehetőségei koronária plakk ábrázolásában

Célul tűztük ki a standard szűrt visszavetítéses projekcióval (FBPR), adaptív statisztikai iteratív képrekonstrukcióval (ASIR) és modell alapú iteratív képrekonstrukcióval (MBIR) készült koronária CTA felvételek képminőségének összehasonlítását.

3. Képrekonstrukció hatása az automatizált CT plakk analízisre

Az iteratív képrekonstrukciós algoritmusok hatékonyságát hasonlítottuk össze FBPR-rel az automatikusan szegmentált koronária határvonalak manuális korrekciójának szükségességének vonatkozásában.

4. Koronária ateroszklerotikus plakk karakterizációja MR-rel

Nagy térbeli felbontású MR készülék alkalmazhatóságát vizsgáltuk humán koronária ateroszklerotikus plakkok *ex vivo* ábrázolására T1, T2 és UTE szekvenciák használatával. Célkitűzésünk volt az ateroszklerotikus léziók karakterizációja, így a vulnerábilis lipid-dús plakkok és a stabilabbnak vélt fibrotikus/kalcifikált léziók elkülönítése. Vizsgáltuk továbbá a plakkok MR-rel való klasszifikációjának megbízhatóságát a „gold standard” szövettanhoz képest.

MÓDSZEREK

Vizsgálati anyag

A humán koronária plakkok vizsgálatára egy *ex vivo* modellt alkalmaztunk. CT és MR képalkotással vizsgáltuk az ateroszklerotikus plakk jellemzőket, melyeket koregisztrált szövettani mintákkal hasonlítottunk össze. Összesen hét, transzplantációra koszorúér-betegség miatt alkalmatlannak bizonyult humán donor szívet vizsgáltunk. Beválasztási kritériumaink a következők voltak: férfi nem, 40-70 év közötti életkor, bizonyított koronária betegség. Preparációt követően egy metilcellulóz alapú kontrasztanyagot használtunk a CT felvételek elkészítéséhez. Minden CT felvétel egy 64-szeletes

készülékkel készült (High-Definition, GE Discovery, CT 750HD, Milwaukee, WI, USA), a képeket FBPR, ASIR és MBIR algoritmusokkal rekonstruáltuk. Az MR vizsgálatok előtt formalin fixációt végeztünk, majd az elülső leszálló koszorúeret oldalágaival és a környező miokardiummal egy blokkban kipreparáltuk a donor szívből. A mágneses rezonancia felvételeket egy 9.4 Tesla térerejű MR mágnessel (Biospec, Bruker, Billerica, MA, USA) végeztük „birdcage” adó-vevő tekeres használatával. T1, T2 és UTE szekvenciákat alkalmaztunk. A szövettani feldolgozás és analízis egy specializált kardiovaszkuláris patológiai laboratóriumban történt (CV Path Laboratory, Maryland, MD). A koronária készítmények paraffinba történő ágyazását, majd 1 mm-kénti metszését követően Movat pentakróm festést alkalmaztunk. A CT és MR felvételek és a szövettani metszetek koregisztrációja manuálisan történt egy szabadon hozzáférhető szoftver használatával (OsiriX, version 3.6.1, Geneva, Switzerland), anatómiai markerek segítségével.

Szövettani analízis

Egy tapasztalt patológus elkülönítette az ateroszklerotikus plakk-komponenseket, így a lipiddús nekrotikus magot (LRNC), kalcifikációt (mikro, pontszerű, lemezes), intraplakk hemorrágiát, mikroerek és makrofág infiltráció jelenlétét. A koronária plakkok további osztályozása az American Heart Association (AHA) kritériumai szerint történt.

Az ér keresztmetszeti területét (VA), a lumen területet (LA) és a LRNC nagyságát (CA) digitalizált képeken határoztuk meg egy erre a célra kifejlesztett szoftver segítségével (ImageJ 1.44o, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA). A teljes plakk területet (TPA) mint $TPA = VA - LA$, a nekrotikus mag nélküli plakk nagyságát mint $NcA = TPA - CA$ származtattuk.

A plakk tömeget (PB) a következőképpen számítottuk:
 $PB = (TPA / VA) * 100.$

CT analízis

Két tapasztalt vizsgáló értékelte a CT felvételeket a szövettani eredményeket nem ismerve. A napkin-ring jel azon plakk jellemzőit tanulmányoztuk, melyek összefüggésbe hozhatóak szövettanilag előrehaladott ateroszklerotikus léziókkal. A NRS-t egy körkörös magas denzitást mutató „gyűrű” által határolt alacsony denzitású magként definiáltuk a CT felvételen. Meghatároztuk a nem kalcifikált szerkezetű plakkok átlagos denzitását, illetve a NRS-t mutató plakkok magjának, illetve az azt határoló gyűrűnek az átlagos sugárgyengítését.

A CT képrekonstrukciós technikák összehasonlítására a felvételeket kvalitatív szempontok szerint Likert-féle osztályozással értékeltük. Az átlagos képminőséget, képélességet és képzajt (kép pontozottsága a koronáriák területén) vizsgáltuk. Meszes plakk esetén a kalcium okozta műtermékeket (ún. blooming artefaktum) osztályoztuk. A kvantitatív analízishez a perikoronális zsírszövet és a koronáriák átlagos sugárgyengítését mértük meg (Hounsfield egységekben). A képzajt a perikoronális zsírszövetben mért standard deviációként (SD) határoztuk meg. A kontraszt-zaj arányt (CNR) a következőképpen kalkuláltuk: $CNR = (HU_{koronária\ lumen} - HU_{perikoronális\ zsír}) / SD_{lumen}$, ahol SD a luminális kontrasztdenzitás standard deviációját jelöli.

Automatizált plakk analízist egy dedikált munkaállomáson végeztük (Vitrea Advanced Cardiac Solutions, Vital Images, Minnetonka, MN, USA), mely lehetővé tette a koronáriák automatikus szegmentációját és a plakk komponensek kvantifikációját. Minden koronária proximális 40 mm-ét vizsgáltuk. A szoftver automatikusan kijelölte az érfal külső és belső kontúrját, melyeket egy tapasztalt vizsgáló

keresztmetszeti képeken (0,5 mm-ként) ellenőrzött és szükség esetén korrigált. A vizsgálat primer végpontja a manuális korrekcióját igénylő (külső vagy belső) érkontúrok százalékos aránya volt. Másodlagos végpont volt a plakk keresztmetszetek százalékos aránya, melyeknél 1.) csak a belső érfal kontúr, vagy 2.) csak a külső érfal kontúr igényelt manuális korrekciót 3.) és az MBIR előnyössége FBPR (vagy ASIR) technikával szemben. Ennek meghatározására az FBPR (vagy ASIR) technikával készült felvételeken korrekciót igénylő, azonban MBIR-rel megfelelően szegmentált plakk keresztmetszeteket hasonlítottunk össze azon léziókkal, melyeknél mindhárom képrekonstrukciós technika azonos szegmentációt eredményezett.

MR analízis

Egy öt pontos Likert-típusú skálán értékeltük az UTE szekvencia képminőségét. Három vizsgáló a szövettani plakk klasszifikáció ismerete nélkül osztályozta az MR felvételeket. Diszkrepancia esetén konszenzus döntést hoztak. A T1 felvételen hipointenzitást mutató, UTE szekvencián izointenz plakkot kalcifikáltnak osztályoztuk. A T2 felvételeken hipointenz plakk komponens lipiddús nekrotikus magként osztályoztuk. A hemorrágiát a T1 és UTE felvételeken megjelenő hiperintenzitásként definiáltuk, míg a mindhárom szekvencián izointenz plakk régiót fibrotikus szövetként értékeltük. A miokardiumot vettük referenciaként a szignál intenzitás vizsgálatára. A léziók további osztályozására az AHA UTE MRI-re módosított klasszifikációját használtuk (ld. **1. táblázat**).

1. Táblázat – MR koronária plakk klasszifikációs séma.

Konvencionális AHA klasszifikáció	MR vizsgálatra módosított AHA klasszifikáció	Módosított klasszifikáció UTE szekvencia alkalmazásával
I. típus: korai lézió habos sejtekkel	I-II. típus: közel normális falvastagság, kalcifikáció nélkül	I-II. típus: közel normális falvastagság, kalcifikáció nélkül
II. típus: zsírsáv habos sejtekkel		
III. típus: preateróma extracelluláris lipidtartalommal	III. típus: diffúz intima vastagodás, kisméretű excentrikus plakk kalcifikáció nélkül	III. típus: diffúz intima vastagodás, kisméretű excentrikus plakk kalcifikáció nélkül
IV. típus: ateróma összefüggő extracelluláris lipid maggal	IV-V. típus: lipiddús nekrotikus maggal rendelkező fibrotikus plakk, melyben kalcifikáció előfordulhat	IV-V. (A) típus: fibrotikus plakk lipiddús nekrotikus maggal, kalcifikáció nélkül
V. típus: fibroateróma		IV-V. (B) típus: fibrotikus plakk lipiddús nekrotikus maggal, kalciummal
VI. típus: komplex plakk lehetséges felszíni defektussal, hemorrágiával vagy trombussal	VI. típus: komplex plakk lehetséges felszíni defektussal, hemorrágiával vagy trombussal	VI. típus: komplex plakk lehetséges felszíni defektussal, hemorrágiával vagy trombussal
VII. típus: tisztán kalcifikált plakk	VII. típus: tisztán kalcifikált plakk	VII. típus: tisztán kalcifikált plakk
VIII. típus: fibrotikus plakk lipiddús nekrotikus mag nélkül	VIII. típus: lipid dús nekrotikus magot mutató fibrotikus plakk, lehetséges kalcifikációval	VIII. (A) típus: fibrotikus plakk lipiddús nekrotikus mag és kalcifikáció nélkül
		VIII. (B) típus: fibrotikus plakk lipiddús nekrotikus mag nélkül, kalcifikációval

AHA: American Heart Association

EREDMÉNYEK

1. A napkin-ring jel prediktorai

A szövettani analízis 611-ből 139 esetben (22,7%) igazolt előrehaladott plakkot, míg 472 (77,3%) korai lézió volt. CT angiográfia során az előrehaladott léziók közül 33 esetben (23,7%) volt NRS kimutatható, míg 106 esetben (76,3%) nem. Ugyanakkor a korai léziók (472) közül 5 esetben (1,1%) szintén ábrázolódt NRS. A napkin-ring jel leggyakrabban a jobb koronária területén (RCA; 55%), majd a körbefutó ág (LCX; 30%) és az elülső leszálló koszorúér (LAD; 15%) lefutása mentén volt megfigyelhető. A NRS-t nem mutató plakkok egyenlően oszlottak meg a 3 koronária között.

A nem kalcifikált plakk komponensek közül a NRS-t mutató plakkok átlagos denzitása 61,8 HU [48,4-70,1 HU], míg a NRS-t nem mutató plakkok denzitása 65,9 HU [49,3-87,7 HU] volt ($p=0,10$). NRS pozitív plakkokban a centrális hipodenz régió átlagos denzitása és az azt övező gyűrű denzitása szignifikánsan különbözött (48,1 HU [33,4-61,6 HU] vs. 68,2 HU [52,3-76,5 HU], $p<0,001$). A nekrotikus mag nagysága több mint kétszer nagyobb volt NRS-t mutató plakkokban, mint a NRS-t nem mutató léziókban ($1,1 \text{ mm}^2$ vs. $0,5 \text{ mm}^2$, $p=0,05$). Hasonlóképpen, a nem nekrotikus plakk nagysága is szignifikánsan nagyobb volt NRS-t mutató, mint nem mutató plakkok körében ($10,2 \text{ mm}^2$ vs. $6,4 \text{ mm}^2$, $p<0,001$). A fibrózus sapka vastagsága nem különbözött napkin-ring jelet mutató és nem mutató plakkok között ($0,4 \text{ mm}$ vs. $0,30 \text{ mm}$, $p=0,15$).

Mikroerek előfordulása a plakkon belül – melyek az angiogenezis indikátorai – nem szignifikáns mennyiségben, azonban tendenciájában gyakoribb volt a NRS-t mutató plakkok körében (48% vs. 30%, $p=0,06$). Mikrocalcifikáció ugyanakkor tendenciájában gyakoribb volt a NRS-t nem mutató plakkok között (27% vs. 46%, $p=0,07$). Mindezen felül

adataink azt mutatják, hogy a nekrotikus maghoz kapcsolódó makrofágok jelenléte, hemorrágia, illetve kalcifikáció (függetlenül, hogy pontszerű, vagy lemezes) nem befolyásolta a NRS megjelenését. A nekrotikus magnál kisebb lipid „poolok” jelenléte gyakoribb volt NRS jelet nem mutató plakkok között (35% vs. 12%, $p=0,02$). A nekrotikus magtól távolabb eső, azzal össze nem függő plakk jellemzők általánosságban nem befolyásolták a NRS megjelenését. Kivéve, a magtól független pontszerű, vagy lemezes kalcifikáció, mely gyakrabban fordult elő NRS-t nem mutató plakkok között (3% vs. 17%, $p=0,04$).

Több változós analízist követően a nekrotikus mag nagysága (OR: 1,70 [95% CI: 1,12-2,57] mm^2 -ként növekedve) és a nem nekrotikus plakk terület nagysága (OR: 1,24 [95% CI: 1,11-1,40] mm^2 -ként növekedve) voltak független prediktorai a NRS megjelenésének. Ezzel szemben, addicionális, kisebb méretű lipid „pool” jelenléte függetlenül csökkentette a NRS megjelenésének valószínűségét (OR: 0,22 [95% CI: 0,07-0,75]). A CT felvételen NRS jelet mutató plakkok proximalisabban helyezkedtek el, mint a NRS jelet nem mutató plakkok (ostiumtól való átlagos távolság 19,0 mm vs. 30,0 mm; $p=0,02$). Az érnagyság szintén nagyobb volt (median 17,1 mm^2 vs. 12,9 mm^2 , $p=0,02$), illetve a plakk nagysága is nagyobb volt (median 11,5 mm^2 vs. 7,5 mm^2 , $p<0,001$) NRS-t mutató plakkok körében, mint a NRS-t nem mutató plakkok között. Érdekesképpen, a lumen területe nem különbözött a két csoport között (median 2,6 mm^2 vs. 3,1 mm^2 , $p=0,58$). Ebből következően a plakk mennyiség is szignifikánsan nagyobb volt a NRS-t mutató, mint nem mutató plakkok között (79,8% vs. 68,5%, $p<0,001$).

Több változós analízist követően mind az érterület nagysága (OR: 0,84 [95% CI: 0,75-0,94] 1 mm^2 -kénti növekedve, $p<0,01$), mint a plakk terület nagysága (OR: 1,74 [95% CI: 1,36-2,21] 1 mm^2 -kénti növekedve, $p<0,0001$) független

prediktorai voltak a napkin-ring jel megjelenésének CT-n. A szövettani és asszociált plakk jellemzők korrigálását követően a nekrotikus mag területe, a nem nekrotikus mag nagysága és a teljes érnagyság maradtak független prediktorai a NRS megjelenésének, ahol a nekrotikus mag nagysága volt a legerősebb prediktor (OR 1,91 [95% CI: 1,23-2,98]).

2. A CT képrekonstrukció hatása a koronária plakk megjelenítésre

Összesen 1125, az FBPR, ASIR és MBIR képrekonstrukciók 375 hármass kombinációjából álló, koregisztrált plakk keresztmetszetet használtunk ebben az alvizsgálatban, melyek közül minden felvételt felhasználtunk a képminőség analízise során.

Kvalitatív analízis: A kappavértékek jó-kiváló inter- és intraobszerver variabilitást igazoltak a vizsgált kvalitatív paraméterek vonatkozásában a képélesség kivételével ($\kappa = 0,38$). Utóbbi esetben a két vizsgáló az esetek 43%-ban volt teljes egyetértésben, azonban az esetek 54%-ban osztályozásuk mindösszesen egy kategóriával tért el az 5 pontos skálán. Az általános képminőség jó, illetve kiváló volt 274/375 (73,1%) és 48/375 (12,8%) esetben FBPR használata esetén, 318/375 (84,8%) és 15/375 (4,0%) esetben ASIR használata során és 248/375 (66,1%) és 95/375 (25,6%) esetben MBIR használata esetén. A képminőség szignifikánsan jobb volt MBIR-ral, mint ASIR-ral ($p < 0,001$), vagy FBPR-vel ($p < 0,001$). Az ASIR és FBPR képrekonstrukciók képminősége nem különbözött egymástól ($p = 0,17$). Kalcifikáció 369/1125 esetben (32,8%) volt kimutatható, nem volt szignifikáns különbség a három algoritmus között (FBPR, 33,9%; ASIR, 32,8%; MBIR, 31,7%; $p = 0,53$). A képminőség szignifikánsan ($p < 0,001$) rosszabb volt kalcium jelenléte esetén. A kalcifikált plakkok közül 87/369 (23,6%) nem mutatott kalcium okozta

műterméket, 267/369 esetben (72,4%) kalcium okozta műtermék látható volt, melyek nem befolyásolták a lumen megítélését és 15/369 esetben (4,1%) ábrázolódtott olyan kalcium okozta műtermék, mely jelentősen korlátozta a lumen megítélhetőségét. A kalcium okozta műtermékek vonatkozásában nem volt különbség a három képrekonstrukciós technika között ($p=0,95$). A képzaj szignifikánsan alacsonyabb volt ASIR, mint FBPR esetén ($p<0,01$) és tovább csökkent MBIR használatával ASIR-rel összehasonlításban ($p<0,001$). A képélességet szignifikánsan javította az MBIR algoritmus ASIR-hoz ($p<0,001$) és FBPR-hez ($p<0,001$) képest, ugyanakkor az ASIR és FBPR képminősége hasonló volt ($p=0,61$).

Kvantitatív analízis: az inter- és intraobszerver korreláció 0,65-0,91 és 0,79-0,94 között változott. Az átlagos sugárdenzitás 297 ± 27 HU vagy magasabb (átlagosan 6-10 HU) volt az MBIR-rel rekonstruált képek esetén FBPR és ASIR technikákkal összehasonlítva ($p<0,05$, mindkettő). Az átlagos képzaj $16,0\pm 5,1$ HU volt FBPR-rel, $14,5\pm 4,3$ HU ASIR-rel és $10,2\pm 4,0$ HU MBIR-rel rekonstruált felvételek esetén. A kvantitatívan meghatározott képzaj szorosan korrelált a kvalitatív zaj osztályozással ($r=0,43$, $p<0,001$). Az átlagos CNR 26 ± 9 HU volt FBPR-rel, 29 ± 15 HU ASIR-rel és 44 ± 19 HU MBIR-rel rekonstruált képek esetén. A képzaj és CNR szignifikánsan különbözött a három rekonstrukciós technika között ($p<0,001$, mindekettő). A képzaj a legmagasabb volt FBPR, és legalacsonyabb MBIR esetén ($p<0,05$, mindegyik), míg a CNR a legalacsonyabb volt FBPR és a legmagasabb MBIR esetén ($p<0,05$, mindegyik). Az MBIR képrekonstrukció 51-69%-kal növelte a CNR-t, míg 30-36%-kal csökkentette a zajt ASIR-hoz és FBPR-hez viszonyítva.

3. Képrekonstrukció hatása az automatizált CT plakk analízisre

9 koronáriából származó, a koszorúerek proximális 40 mm-ről 0,5 mm-ként készült összesen 2313 plakk keresztmetszetet használtunk ehhez az alvizsgálathoz. Mindegyik CT felvételt FBPR, ASIR és MBIR technikával rekonstruáltuk. A koregisztráció 2295 (99,6%) keresztmetszet esetén volt sikeres. Az átlagos plakk terület $8,46 \pm 3,50 \text{ mm}^2$ volt, míg a plakk tömeg $51,7 \pm 13,8\%$. A plakk keresztmetszetek közel kétharmada (59,5%) nem mutatott kalcifikációt, egyharmada (32,6%) mérsékelt fokú kalcifikációt, és kevesebb mint egytizede (7,9%) súlyos fokú kalcifikációt.

Bármely, az ér külső, vagy belső határvonalát érintő korrekció 712 plakk keresztmetszet esetében (31,1%) volt szükséges, míg a külső határvonalat 400 keresztmetszetenél (31,0%), a belső határvonalat 381 keresztmetszetenél (16,6%) kellett korrigálni. Mind a külső és belső kontúr kerülete általában csökkent manuális korrekciót követően ($\Delta = 0,6 \pm 1,8 \text{ mm}$ a külső és $-0,9 \pm 1,1 \text{ mm}$ a belső határvonal vonatkozásában, összehasonlítva a kerületet manuális korrekció előtt és után, $p < 0,0001$ mindkettő). Egy határvonal (külső vagy belső) korrekciója átlagosan 21 ± 4 másodpercig tartott, míg mindkét határvonal korrekciója átlagosan 46 ± 5 másodpercig. Az érfalkontúr javítások gyakorisága ugyanolyan volt a három koronária lefutása mentén ($p = 0,98$), ugyanakkor gyakoribb volt mérsékelt vagy súlyosfokú kalcifikációval járó léziók esetén ($p < 0,0001$). Azokban a keresztmetszetekben, ahol szükség volt manuális korrekcióra, a minimális lumen átmérő kisebb, a keresztmetszeti érterület és a plakk tömeg pedig nagyobb volt, mint azon plakkok között, ahol nem volt szükség manuális korrekcióra ($p \leq 0,001$, mindegyik). Az ostiumtól való távolság nem befolyásolta a korrekció gyakoriságát ($p = 0,11$).

Összehasonlítva a három képrekonstrukciós technikát, a manuális korrekció szükségességének (belső vagy külső érkontúr) fokozatos csökkenése volt megfigyelhető MBIR alkalmazásával, ASIR-ral és FBPR-vel történő összehasonlításban (25% és 34% relatív csökkenés, $p \leq 0,0003$ mindegyik). A különbség FBPR és ASIR között éppen nem érte el a szignifikancia határát ($p=0,09$). Hasonlóképpen, a belső érkontúrt korrekciót igénylő keresztmetszetek százalékos aránya nem különbözött FBPR és ASIR között ($p=0,79$), ugyanakkor MBIR esetén kisebb arányú belső kontúr korrekció volt megfigyelhető FBPR-rel és ASIR-ral összehasonlításban (27% és 29% relatív csökkenés, $p \leq 0,009$ mindegyik). A külső érkontúr vonatkozásában a manuálisan korrigált keresztmetszetek száma csökkent ASIR-ral FBPR-hez viszonyítva és tovább csökkent MBIR alkalmazásával (20% és 25% relatív redukció, $p \leq 0,03$ mindegyik). A manuálisan korrigált keresztmetszetek esetén a korrekció foka (mm-ben) az érkerülethez viszonyítva nem különbözött FBPR, ASIR és MBIR között ($p > 0,64$, mindegyik). Erekre lebontva, az összesen vizsgálat ér hossz 32,5%-át (median, IQR: 27,5-48,1) kellett korrigálni FBPR esetén, 29,2%-át (median, IQR: 23,8-43,0) ASIR esetén és 19,1%-át (median, IQR: 11,4-36,3) MBIR esetén. Mindez a korrigált ér hossz szignifikáns csökkenéséhez vezetett MBIR képrekonstrukció alkalmazásával, ASIR-ral és FBPR-vel összehasonlításban ($p=0,008$ és $p=0,004$), míg a különbség ASIR és FBPR között marginális volt ($p=0,05$). A három rekonstrukciós technikával készült koregisztrált plakk keresztmetszet tripletek közül 765 (53,6%) esetben nem volt szükség utólagos korrekcióra az érkontúr vonatkozásában. Ezzel szemben a tripletek 16,3%-a igényelt korrekciót mindhárom algoritmussal készült képrekonstrukció esetén. Összehasonlítva azokat a keresztmetszeteket, ahol az MBIR előnye kimutatható volt FBPR-rel szemben ($n=132$) azokkal a plakkokkal, ahol nem

volt kimutatható (n=597), egyedül a kalcium mennyisége volt független prediktor. A MBIR előnyösségének a valószínűsége FBPR felett kb. 3 szorosára nőtt mérsékelt (OR: 2,9 [95%CI: 1,9-4,5], $p < 0,0001$) és kb. hatszorosára súlyos fokú kalcifikáció jelenléte esetén (OR: 5,7 [95% CI: 2,6-12,7], $p < 0,0001$). A minimális lumenátmérő, a plakk terület nagysága és a plakkmennyiség nem mutatott összefüggést az MBIR előnyösségével FBPR felett az automatikus érszegmentáció vonatkozásában ($p \geq 0,45$, mindegyik). Hasonló jelenség volt megfigyelhető az MBIR ASIR feletti előnyösségének vonatkozásában is.

4. Koronária ateroszklerotikus plakk karakterizációja MR-rel

59 plakk keresztmetszetet MR felvételeit (T1, T2 és UTE szekvenciák) sikerült koregisztrálni a megfelelő szövettani metszettel. Mindegyik plakk keresztmetszet mutatott ateroszklerotikus elváltozást. Kalcium 28 esetben (48%), míg lipiddús nekrotikus mag 33 esetben (56%) volt kimutatható. 31 koregisztrált léziót használtunk a plakk karakterisztika tanulmányozására és 28-at a további analízishez.

Az UTE szekvenciával készült felvételek képminősége kiváló volt, átlagosan $4,10 \pm 0,7$ pontot ért el. Az MR vizsgálat kiváló szenzitivitással (100%) és specificitással (90%), valamint pozitív (80%) és negatív (100%) prediktív értékkel identifikálta a kalciumot. Az MR szenzitivitása, specificitása, pozitív és negatív prediktív érték a lipiddús nekrotikus mag felismerésére 90%, 75%, 90% és 75% volt. Két esetben nem sikerült a lipiddús nekrotikus magot felismerni, igaz, mindkét plakk szövettanilag korai lézióknak felelt meg nagyon kis mennyiségű lipid tartalommal.

Az MR és szövettani plakk klasszifikáció összehasonlításában teljes egyetértés volt 22/28 esetben. I-II. típusú léziókat az MR

minden esetben jól felismerte. Két III-as típusú plakkot az MR nem megfelelően osztályozott, és lipiddús nekrotikus magot feltételezett. Megjegyzendő azonban, hogy a konszenzus értékelés előtt 2/3 vizsgáló korrektül III.-as típusú plakknak osztályozta mindkét léziót. A IV-V.-ös léziók közül két plakkot fals módon kalcifikáltak osztályozott az MR. Összességében 6/28 plakkok helytelenül osztályozott az MR vizsgálat, mely végeredményben jó korrelációt mutatott a szövettani osztályozással ($\kappa=0,69$). Kiváló inter- és intraobszerver reprodukálhatóságot mutatott az MR a plakk komponensek (kalcifikáció és lipiddús nekrotikus mag) felismerésének tekintetében ($\kappa=0,80$ és $\kappa=0,82$; $p<0,0001$). Az inter- és intraobszerver reprodukálhatóság az MR plakk klasszifikáció vonatkozásában szintén kiváló volt ($\kappa=0,78$, $p<0,0001$).

KÖVETKEZTETÉSEK

A koronária CT vizsgálaton napkin-ring jelet mutató plakkok szövettani megjelenésük alapján nagy nekrotikus magot, nagyméretű fibrotikus komponenst és gyakran érújdontképződést mutató plakknak feleltethetők meg. Mivel ezek a jellemzők összefüggést mutattak előrehaladott, ruptúrára hajlamos ateroszklerotikus léziókkal a szövettani vizsgálatok alapján, a napkin-ring jel az előrehaladott koronária léziók markereként használható CT angiográfia vizsgálat során.

Eredményeink a CT képrekonstrukciós algoritmusok vonatkozásában azt mutatják, hogy MBIR technika alkalmazása szignifikánsan jobb képminőség és csökkent képzaj, valamint emelkedett kontraszt-jel arányhoz vezet, ASIR és FBPR technikákkal összehasonlítva.

Mindezek az eredmények, valamint az MBIR technikának az ASIR és FBPR rekonstrukcióknál mutatott jobb képessége fontos előnyökkel járhat a koronária rendszer klinikai vizsgálatában.

Automatizált CT plakk kiértékelő szoftverek használata során a leképezett érkontúrok jelentős hányada manuális korrekciót igényel. MBIR technika alkalmazása szignifikánsan csökkenti a manuális korrekció szükségességét, különösen kalcifikált léziók esetén. Ennek eredményeként az MBIR technika alkalmazása rövidebb kiértékelési időt igényel, így összességében javíthatja az automatizált plakk analízis elterjedését koronária CTA vizsgálatok során.

Munkánkban igazoltuk továbbá, hogy humán koronária ateroszklerotikus plakkok újszerű MR szekvenciák kombinációjával (T1, T2 és UTE) történő klasszifikációja extrém módon korrelál a szövettani plakk osztályozással. Az UTE szekvencia alkalmazása MR vizsgálat során előnyös, mivel lehetővé teszi a kalcium pontos detektálását. Vizsgálatunk alátámasztotta a koronária plakk klasszifikáció lehetőségét MR technikával, mely a koronária ateroszklerózis klinikai stádiumának meghatározásában, illetve a prevenció terápia beállításában és monitorozásban fontos szerepet játszhat.

Az értekezésben felhasznált nemzetközi közlemények

1. **Károlyi M**, Seifarth H, Liew GY, Schlett CL, Maurovich-Horvat P, Stolzmann P, Dai G, Huang S, Georgen CJ, Nakano M, Otsuka F, Virmani R, Hoffmann U, Sosnovik DE. (2013) Classification of Coronary Atherosclerotic Plaques Ex Vivo with T1, T2 and Ultrashort Echo Time CMR. JACC Cardiovasc Imaging, 6: 466-74
IF: 6.986
2. Seifarth H, Schlett CL, Nakano M, Otsuka F, **Károlyi M**, Liew G, Maurovich-Horvat P, Alkadhi H, Virmani R, Hoffmann U. (2012) Histopathological correlates of the napkin-ring sign plaque in coronary CT angiography. Atherosclerosis, 224: 90-6.
IF: 3.706
3. Scheffel H, Stolzmann P, Schlett CL, Engel LC, Major GP, **Károlyi M**, Do S, Maurovich-Horvat P, Hoffmann U. (2012) Coronary atherosclerotic plaques: Cardiac CT with model-based and adaptive-statistical iterative reconstruction technique. Eur J Radiol, 81: 363-9.
IF: 2.512
4. Puchner SB, Ferencik M, **Károlyi M**, Do S, Maurovich-Horvat P, Kauczor HU, Hoffmann U, Schlett CL. (2013) The Effect of Iterative Image Reconstruction Algorithms on the Feasibility of Automated Plaque Assessment in Coronary CT Angiography. Int J Cardiovasc Imaging. 29: 1879-8
IF: 2.322

További nemzetközi közlemények

1. Stolzmann P, Schlett CL, Maurovich-Horvat P, Maehara A, Ma S, Scheffel H, Engel LC, **Károlyi M**, Mintz GS, Hoffmann U. (2012) Variability and accuracy of coronary CT angiography including use of iterative reconstruction algorithms for plaque burden assessment as compared with intravascular ultrasound-an ex vivo study. Eur Radiol, 22: 2067-75.
IF: 3.548
2. Ghoshhajra BB, Engel LC, **Károlyi M**, Sidhu MS, Wai B, Barreto M, Shanmugam U, Hoffmann U, Brady TJ, Kalra M, Abbara S. (2013) Cardiac computed tomography with automatic tube potential selection. Effects on radiation dose and image quality. J Thorac Imaging, 28: 40-8.
IF: 1.489
3. Ghoshhajra BB, Engel LC, Major GP, Verdini D, Sidhu M, **Károlyi M**, Abbara S, Hoffmann U, Karla M, Brady TJ. (2011) Direct chest area measurement: A potential anthropometric replacement for BMI to inform cardiac CT dose parameters? J Cardiovasc Comput Tomogr; 5: 240-6
IF: N/A
4. Engel LC, Ferencik M, Liew GY, **Károlyi M**, Sidhu MS, Lee AM, Wai B, Blankstein R, Abbara S, Hoffmann U, Ghoshhajra BB. (2012) Ultra-Low Dose Cardiac CT Angiography at 80 kV using Second Generation Dual-Source CT: Assessment of Radiation Dose and Image Quality. J Med Diag Met, 1:1
IF: N/A