

A coronaria CT új alkalmazási lehetőségei

Doktori tézisek

Dr. Bartykowszki Andrea

Semmelweis Egyetem
Elméleti és Transzlációs Orvostudományok
Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Maurovich-Horvat Pál, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Földes-Lénárd Zsuzsanna Ph.D., egyetemi tanársegéd

Dr. Pálinkás Attila, Ph.D., c. egyetemi tanár

Szigorlati bizottság elnöke:

Prof. Dr. Bérczi Viktor, Ph.D., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Doros Attila, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Sallai László, Ph.D.; főorvos

Budapest
2018

1. Bevezetés

Az elmúlt években a fejlett országokban a coronaria betegség és a stroke okozta halálozás örvendetes módon csökkent, azonban ezzel párhuzamosan - az átlagéletkor növekedésével, és az egyre hatékonyabb kardiológiai terápiák elterjedésével - a krónikus szívelégtelenség prevalenciája jelentősen nőtt. Az optimális terápia ellenére is tünetes, végstádiumú szívelégtelenség definitív terápiája jelenleg a szívtranszplantáció (heart transplantation - HTX).

A cardialis allograft vasculopathia a szívtranszplantációt követő első év elteltével a szívtranszplantált betegek egyik vezető haláloka. A betegség incidenciája az idő előrehaladtával nő, a szervátültetést követő 1, 5 és 10 év elteltével előfordulása 8 %, 30 %, illetve 50 %. A betegség mortalitása igen magas, három ág érintettséggel járó CAV esetén elérheti a 90%-ot. A vasculopathia az epicardialis coronariák diffúz, koncentrikus intimális megvastagodásával jellemezhető progresszív betegség, mely coronaria stenosis, krónikus ischaemia, szívelégtelenség, malignus ritmuszavarok és hirtelen szívhalál kialakulásához vezethet. A terhelésre fellépő atípusos tünetek, mint az epigastriális panaszok, presyncope, syncope félrevezető lehet, ezért a nemzetközi irányelvek alapján a szívtranszplantált betegek coronaria státuszának rendszeres ellenőrzése javasolt. A diagnózis felállításának arany standard módszere az invazív coronaria angiographia (invasive coronary angiography - ICA), fontos azonban megjegyezni, hogy az ICA diagnosztikus pontossága a betegség diffúz és koncentrikus jellege miatt korlátozott. A módszer szenzitivitása növelhető, intravascularis ultrahang, illetve optikai koherencia tomográfia alkalmazásával. Az ICA és az intravascularis képalkotó módszerek együttes használata azonban jelentősen megnöveli a procedurális időt, illetve a vizsgálatok szövődményrátáját. További hátrányuk, hogy segítségükkel csupán bizonyos coronaria szegmentumok vizsgálata kivitelezhető, a teljes coronaria rendszer megítélését nem teszik

lehetővé. Fentiek miatt az érvényes szakmai iránymutatások az intravasculáris képalkotók rutinszerű alkalmazását nem javasolják.

Az elmúlt évtizedben a mindennapi kardiológiai gyakorlatban egyre nagyobb szerepet kap a non-invazív coronaria CT angiographia (CTA), mely kiváló térbeli felontásának köszönhetően a koszorúér rendszer igen magas diagnosztikus pontossággal történő elemzését teszi lehetővé, továbbá segítségével az invazív angiographiával összevetve 1,5-2-szer több coronaria szegmentum értékelése lehetséges. A coronaria CTA további erőssége az igen magas térbeli felbontó képessége, mely a jelenleg forgalomban lévő berendezések esetében 0,5-0,625 mm. A koszorúerek non-invazív ábrázolását azonban számos körülmény nehezítheti. A vizsgálat leggyakoribb relatív kotraindikációja a tachycardia fennállása, mely a képminőség jelentős romlását eredményezheti. Diagnosztikus képminőség tachycardia esetén retrospektív EKG-kapuzás használatával érhető el, azonban ezen vizsgálati protokoll alkalmazása magasabb sugárterhelést eredményez. A szívtranszplantált betegekre jellemző nyugalmi sinus tachycardia miatt, így a coronaria CTA ezidáig nem terjed el ezen speciális betegpopuláció körében.

A coronaria CT a koszorúér betegség kizárásán túl alkalmazható a cardiovascularis rizikó becslése során is. Az alacsony sugárterheléssel járó, natív, EKG-kapuzott, coronaria CT felvételeken a coronariák vetületében ábrázolódó calcificált atherosclerotikus léziók okozta plakkterheltség kvantifikációja a coronaria calcium-score segítségével lehetséges. Irodalmi adatok alapján a coronaria calcificatio mértéke cardiovascularis morbiditás és mortalitás fontos prediktora. A Ca-score vizsgálat nem csupán a panaszmentes beteg rizikóstátuszának tisztázására, hanem a mellkasi panasz miatt referált betegek kivizsgálásban is szerepet játszhat. A nemzetközi iránymutatások alapján a mellkasi fájdalom kivizsgálásának alapja a coronaria betegség probabilitásának becslése. A rizikóbecslés során alkalmazott legelterjedtebb prediktív modellek a Diamond and

Forrester modell, valamint a „Duke clinical score”, azonban ezen modellek túlbecsülhetik az obstruktív coronaria szűkület előfordulási valószínűségét, számos felesleges vizsgálatot eredményezve.

Fentiek alapján a betegek preteszt probabilitásának pontosabb azonosítását lehetővé tevő modell kidolgozása szükségszerű, mely segítségével a diagnosztikus és terápiás algoritmusok pontosabb meghatározása lehetséges.

2. Célkitűzések

Kutatásunk hipotézise szerint a transzplantált szervek denervált jellegéből adódó alacsony szívfrekvenciavariabilitás egyedülálló körülményeket teremt a szívtranszplantált betegek prospektív EKG-triggereléssel, kis sugárdózissal és igen magas diagnosztikus pontossággal történő vizsgálatához. Ezért vizsgálatunk elsődleges célja a coronaria CTA képminőségének, különös tekintettel a mozgási műtermékek jelenlétének elemzése szívtranszplantált betegek körében.

Vizsgálatunk másodlagos célja, hogy igazoljuk a kvantitatív plakkelemző szoftverek alkalmazhatóságát szívtranszplantált betegek coronaria státuszának követése során. Célul tűztük ki továbbá a kvantitatív és a hagyományos kvalitatív coronaria CTA elemzés összevetését a CAV progressziójának követése során.

Kutatásunk során továbbá célul tűztük ki egy új prediktív modell kidolgozását, illetve a terheléses EKG és a coronaria Ca-score eredményének a pre-teszt probabilitást befolyásoló szerepének meghatározását.

3. Módszerek

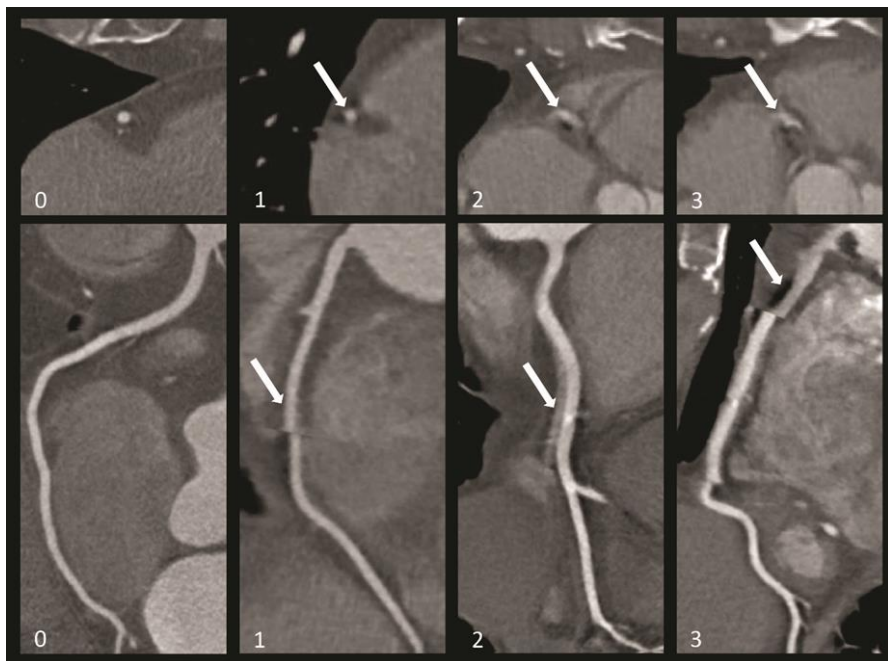
3.1. A coronaria CTA képminőségének meghatározása szívtranszplantált betegekben

A szívtranszplantált betegek coronaria CTA vizsgálatainak képminőségét egy retrospektív, eset-kontroll vizsgálatban elemeztük. A szívtranszplantált betegek coronaria CTA vizsgálatainak képminőségét egy kontrollcsoport vizsgálatainak képminőségével vetettük össze. A kontrollcsoport Klinikánk Szív-CT Regiszteréből került kiválasztásra, olyan párosítási kritériumok figyelembe vételével, melyek a képminőséget - elsősorban a mozgási műterméket - befolyásolhatják. Ezek alapján minden szívtranszplantált beteg mellé olyan kontroll „párt” választottunk, melynek szívfrekvenciája, felvételezési periódusa (szisztole / diasztole) és coronaria dominanciája azonos volt. A fentiekén kívül párosítási kritérium volt az életkor, a nem és a BMI.

Minden coronaria CTA vizsgálat a Semmelweis Egyetem Szív- és Érgyógyászati Klinikáján, egy 256-szeletes multidetektoros CT berendezéssel (Brilliance iCT 256, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) készült. Mind a szívtranszplantált, mind a kontroll betegeket prospektív EKG-triggerelés alkalmazásával vizsgáltuk. A követéses coronaria CTA vizsgálatokat minden beteg esetben a megelőző vizsgálatnál azonos felvételezési beállításokkal végeztük.

A rekonstruált felvételek elemzése a Cardiovascularis Computer Tomográfiai Társaság (Society of Cardiovascular Computed Tomography - SCCT) szakmai ajánlása alapján történt az AHA módosított 18 szegmentumos modelljének alkalmazásával. Az elemzés során a 1,5 mm átmérőt meghaladó coronaria szegmentumok kerültek értékelésre.

A mozgási műterméket coronaria szegmentumonként, egy négy pontos Likert-skálán értékeltük. (1.Ábra)



1. Ábra A mozgási műtermék értékelése négy pontos Likert-skálán
 0: Nincs mozgási műtermék, kiváló képminőség; 1: Enyhe fokú mozgási műtermék; 2: Közepes fokú mozgási műtermék; 3: Jelentős fokú mozgási műtermék, nem diagnosztikus képminőség

A mozgási műtermék jelenlétét betegenként kvantitatív módon jellemeztük a Segment Motion Score, a Segment Likert Score, a Segment Non-diagnostic Score használatával, illetve ezek indexált értékeivel. A Segment Motion Score egy-egy betegen azon szegmentumok számát jelöli, ahol bármely fokú mozgási műtermék azonosítható, míg a Segment Likert Score a mozgási műtermék súlyosságát jelölő Likert-pontok összege. Tekintettel arra, hogy a coronaria rendszerekben nem minden esetben azonosítható mind a 18 coronaria szegmentum, továbbá csak azon coronaria szegmentumokat értékeltük, melyek átmérője meghaladta a 1,5 mm-t, a pontszámokat az értékelt coronaria szegmentumok számával osztottuk el, így megkapva azok indexált értékeit. A nem diagnosztikus coronaria

szegmentumok számát a Segment Non-diagnostic Score-ral jellemeztük, melyet szintén elosztottunk az értékelt szegmentumok számával, így megkapva a Segment Non-diagnostic Score indexet.

3.2. A CAV progresszió kvalitatív és kvantitatív analízise

A vasculopathia progressziójának megítéléséhez vizsgálatunkba 35 szívtranszplantált beteget választottunk be, akik klinikai indikáció alapján a szívtranszplantációt követő első és második évben rutin coronaria CTA vizsgálaton esetek át a Semmelweis Egyetem Szív- és Érgyógyászati Klinikáján. Az első és második éves követéses CTA felvételeket retrospektív módon értékeltük, nem történt járulékos adatrögzítés.

A coronaria rendszer kvalitatív értékelését az SCCT szakmai ajánlása alapján végeztük. Az elemzést egy, a coronaria CT képalkotásban hat éves tapasztalattal bíró kardiológus orvos végezte axiális és multiplanáris reformációk használatával. A lumenszűkület mértékét 5 pontos skálán ítéltük meg, mely alapján minimális (1-24%), enyhe (25-49%), közepes (50-69%) és súlyos fokú (70-99%) coronaria szűkületet, illetve teljes occlusiot (100%) különböztettünk meg. A mérszertalom alapján calcificált, nem calcificált és részben calcificált plakkokat differenciáltunk. Az első éves és a követéses vizsgálatok összehasonlításához a két képanyagot egymás mellett, párhuzamosan értékeltük. A CAV progresszióját bármely új, az első vizsgálat során nem igazolható lézió megjelenésével, vagy bármely korábban leírt lézió méretének növekedésével definiáltuk.

A coronaria léziók kvantitatív értékelése egy dedikált offline munkaállomáson történt egy speciális plakkelemző szoftver (QAngioCT, version 2.1; Medis Medical Imaging Systems, Leiden, The Netherlands) segítségével. Két tapasztalt vizsgáló elemezte a képeket véletlenszerű sorrendben. A felvételezés idejét és a kvalitatív

elemzés eredményét a vizsgálók nem ismerték. A szegmentációhoz fix ablakolási paramétereket (1400/500HU) alkalmaztunk. A különböző szövetek elkülönítése a denzitásértékek alapján történt, melyhez szintén fix beállításokat használtunk az alábbiak szerint: calcificált lézió >350 HU, magas denzitású nem calcificált lézió 131-350 HU, közepes denzitású nem calcificált lézió 75-130 HU, alacsony denzitású nem calcificált lézió <75 HU. A lumen térfogatot, a teljes lézió térfogatot és a teljes lézió terheltséget (az ér keresztmetszeti területének és a lumen keresztmetszeti területének különbségének és az ér keresztmetszeti területének hányadosa) minden éren külön-külön értékeltük. Az első éves vizsgálathoz képest a követéses vizsgálatok során igazolt 10%-ot meghaladó teljes lézió térfogat növekedést definiáltuk CAV progresszióként.

Statisztikai analízis

A folytonos változók normalitásának meghatározásához Shapiro-Wilk tesztet használtunk. Tekintettel arra, hogy minden folytonos változó nem-normál eloszlást mutatott medián és interkvartilis tartományokat (interquartile range - [IQR]) tüntettünk fel. A szívtranszplantált és a kontroll csoport folytonos változóinak összehasonlítása során Mann-Whitney U tesztet használtunk. A kategorikus változókat chi-négyzet próba segítségével vetettük össze. A vizsgálón belüli és a vizsgálók közötti egyezést 20 véletlenszerűen kiválasztott eseten vizsgáltuk Chone kappa érték segítségével, az alábbiak szerint értelmezve: 1,00 - 0,81: kiváló, 0,80 - 0,61: jó; 0,60 - 0,41: közepes; 0,40 - 0,21: mérsékelt; 0,20 - 0,00: gyenge.

A kategorikus változókat darabszámban és előfordulás gyakorisággal adtuk meg. Wilcoxon féle tesztet használtunk a plakk térfogatok összehasonlítására a követéses vizsgálatok során. A kategorikus változókat McNemar teszt segítségével hasonlítottuk össze. A kvantitatív plakkjelzések vizsgálók közötti reprodukálhatóságát osztályon belüli korreláció koefficiens (intra-class correlation coefficient - ICC) használatával számoltuk ki. Az ICC értelmezéséhez

az alábbi deskriptív skálát használtuk: ICC 0,40 - gyenge, 0,40-0,59 - mérsékelt, 0,60-0,74 jó és 0,75-100 kiváló. A statisztikai számításokhoz SPSS szoftvert használtunk (SPSS 23-as verzió, SPSS Armonk, NY). A statisztikai szintet 0,05-nél kisebb p érték esetén állapítottuk meg.

3.3. A coronaria betegség a preteszt probabilitásának meghatározása

Európai és amerikai klinikai centrumok kutatói egy konzorciumot alkottak. A részvétel feltétele legalább 80 alkalmas beteget tartalmazó adatbázis megléte volt. Az analízisbe olyan betegek kerültek beválasztásra, akiket újkeletű, stabil mellkasi panaszok miatt klinikai indikáció alapján ICA-ra, vagy coronaria CTA vizsgálatra referáltak.

A betegek életkorát, nemét, a mellkasi fájdalom jellegét, a cardiovascularis rizikófaktorok meglétét, az elvégzett kardiológiai vizsgálati eredményeket és a coronaria betegség jelenlétére vonatkozó adatokat összegeztük. A mellkasi fájdalom jellemzését a fájdalom helye, a fájdalmat provokáló tényező és a panaszokat enyhítő tényező figyelembe vételével végeztük, mely alapján típusos, atípusos és nem specifikus angina pectorist különítettünk el. A vizsgálat elsődleges végpontja az obstruktív coronaria betegség volt, melynek definíciója az ICA-val legalább egy coronarián igazolt, 50%-ot meghaladó coronaria stenosis jelenléte volt.

Analízisünk során három predikciós modellt határoztunk meg. Egy alap modellt, mely az életkort, a nemet, a tüneteket és a kivizsgálás módját (CCTA / ICA) vette figyelembe, egy klinikai modellt, mely az életkort, a nemet, a tüneteket, a kivizsgálás módját (CCTA / ICA), a diabetes mellitus, a hypertonia és a hyperlipidaemia fennállását, a dohányzást, valamint a testtömeg indexet vette figyelembe, továbbá egy bővített modellt, mely minden klinikai paramétert és a coronaria Ca-scoret foglalata magába.

Tekintettel arra, hogy minden klinikai változó összefüggést mutatott a cardiovascularis betegséggel, minden változót egyidejűleg raktunk bele a többváltozós logisztikus regressziós modellbe.

A predikciós modellek diagnosztikus teljesítményének meghatározását a „receiver operating characteristic” (ROC) görbe alatti terület (area under the curve - AUC) statisztikai elemzésével végeztük (c-statisztika). A reklassifikáció „net reclassification improvement” segítségével történt. A klinikai modell validációját keresztvalidációs eljárás segítségével végeztük. A statisztikai számításokhoz Stata/SE 11 (StataCorp) szoftvert használtunk. A statisztikai szintet 0,05-nél kisebb p érték esetén állapítottuk meg.

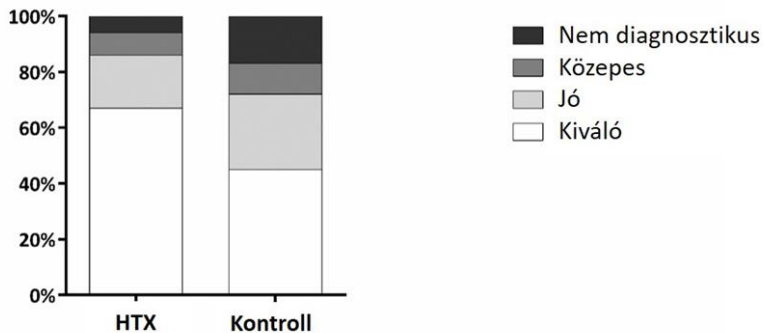
4. Eredmények

4.1. A coronaria CTA képminőségének meghatározása szívtranszplantált betegekben

Vizsgálatunkban 50 szívtranszplantált beteg coronaria CTA vizsgálatát elemeztünk, továbbá minden transzplantált beteg mellé egy kontroll beteget választottunk, így mindösszesen 100 vizsgálat értékelése történt. A HTX csoportban [11 nő, (22%), 4,3 évvel a szívtranszplantációt követően) a medián életkor 57,9 év [IQR: 46,7-59,9], a medián szívfrekvencia 74/perc [IQR: 67,8-79,3] volt. A HTX és a kontroll csoportban az antropometriai adatok és a vizsgálati paraméterek tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget.

A vizsgálat során elszenvedett effektív sugárdózis mindkét esetben igen alacsony volt (HTX vs. kontroll csoport, 3,7 mSv vs. 4,3 mSv, $p=0.24$.)

A szívtranszplantált csoportban 662, míg a kontrol csoportban 608, összesen 1270 coronaria szegmentum értékelését végeztük. A Segment Motion Score-ok megoszlását a két csoportban a 2. ábra szemlélteti.



2. Ábra A Segment Motion Score megoszlása a HTX és a kontroll csoportban (HTX- szívtranszplantált beteg)

A két csoport között szignifikáns különbséget találtunk a kitűnő minőségű szegmentumok számának tekintetében. A szívtranszplantált betegek körében szignifikánsan több szegmentum volt kitűnő minőséggel jellemezhető, összevetve a kontroll csoporttal (HTX 442 [67%] vs. kontroll 271 [45%], $p < 0,001$). Szignifikáns különbség adódott a nem diagnosztikus szegmentumok tekintetében is. A szívtranszplantált csoportban a nem diagnosztikus szegmentumok száma kb. egyharmada volt a kontroll csoport nem diagnosztikus képminőséggel jellemezhető szegmentumainak. (HTX 38 [5,8%] vs. kontroll 104 [17,1%], $p < 0,001$).

A két betegcsoport között szignifikáns különbség adódott a Segment Likert Score és a Segment Motion Score és a Segment Non-diagnostic Score indexek tekintetében. (1. Táblázat)

A vizsgálón belüli és a vizsgálók közti egyezés a képminőség értékelésének tekintetében jó volt ($\kappa = 0,72$; $\kappa = 0,62$). Kiváló és nem kiváló képminőségre osztva a felvételeket kiváló vizsgálón belüli egyezést mutatott ($\kappa = 0,83$), míg jó egyezést mutatott a vizsgálók között ($\kappa = 0,69$). Diagnosztikus és nem diagnosztikus képminőségre osztva a felvételeket szintén kiváló vizsgálón belüli egyezést mutatott ($\kappa = 0,82$) és jó vizsgálók közötti egyezést ($\kappa = 0,73$).

1. Táblázat A mozgási műterméket leíró paraméterek a HTX és a kontroll csoportban. Az adatokat medián és [IQR] értéként adtuk meg. (HTX – szívtranszplantált beteg)

Paraméterek	HTX	Kontroll	p
Segment Likert Score index	0,4 [0,1 - 0,9]	0,9 [0,3 - 1,6]	0,003
Segment Motion Score index	0,3 [0,1 - 0,5]	0,6 [0,2 - 0,9]	0,001
Segment Non-diagnostic Score i.	0,0 [0,0 - 0,1]	0,1 [0,0 - 0,3]	0,004

4.2. A CAV progresszió kvalitatív analízise

Vizsgálatunkban 35 szívtranszplantált beteg coronaria státuszát elemeztük hagyományos kvalitatív és modern kvantitatív módszerekkel elsőéves és követéses coronaria CTA vizsgálatok során. A betegek [12 nő, (34%)] medián életkora 58 év [IQR: 50-61], a vizsgálat közben rögzített medián szívfrekvencia 74/perc [IQR: 68-79] volt.

Az elsőéves vizsgálatok során a vizsgált betegek 74%-ában (26/35) igazolódott coronaria betegség jelenléte, míg a követéses vizsgálatok során a betegek 80%-ában (28/35) került leírásra legalább egy coronaria lézió ($p=0,48$). Szegetment alapú analízis alapján az elsőéves vizsgálatok esetében a coronaria szegetmentumok 19%-ában (82/427), míg a követéses vizsgálatok esetében a coronaria szegetmentumok 27%-ában (116/427) igazolódott coronaria betegség jelenléte ($p<0,001$). A nem calcificalt, calcificalt és részben calcificalt léziókat tartalmazó coronaria szegetmentumok megoszlása az első vizsgálatok során 61% (50/82), 22% (18/82) és 17% (14/82), míg a második CT vizsgálat alapján 64% (74/116), 20% (23/116) és 16% (19/116) volt ($p<0,001$, $p=1,00$ and $p=0,26$). Az elsőéves vizsgálatok alapján a léziók 55%-ban (45/82) minimális lumenszűkületet, 39%-ban (32/82)

enyhe fokú és 6%-ban (5/82) közepes fokú lumenszűkületet okoztak. Súlyos fokú coronaria szűkület nem igazolódott. A követéses vizsgálatok alapján a léziók 50%-a (58/116) minimális, 36%-a (42/116) enyhe, 10%-a (12/116) közepes fokban szűkítette a lument, míg 4%-ban (4/116) súlyos fokú stenosis igazolódott ($p < 0,001$, $p = 0,14$, $p = 0,08$, $p = 0,25$). Azon betegek, ahol jelentős fokú kalibercsökkenést okozó lézió került leírásra, invazív coronarographiára kerültek, mely minden esetben igazolta a súlyos fokú szűkület jelenlétét

4.3. A CAV progresszió kvantitatív analízise

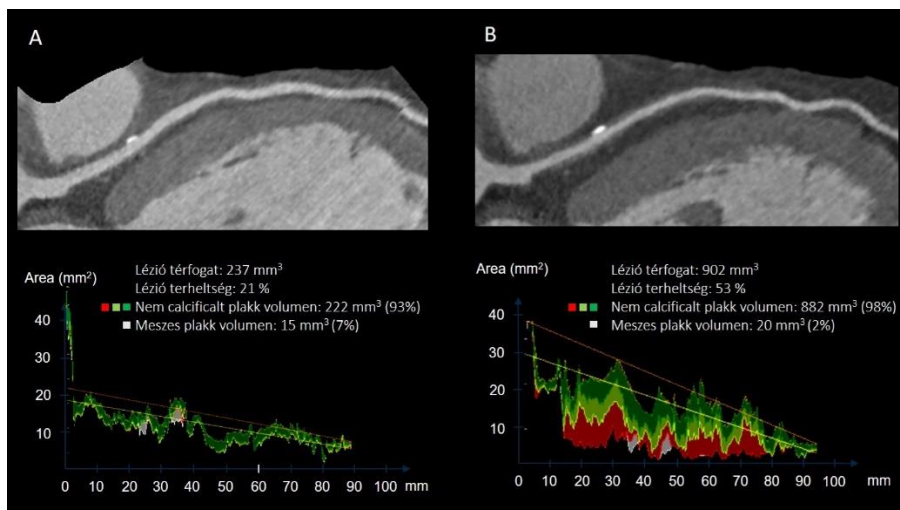
Az értékelt coronaria szegmentumok teljes hossza az elsőéves és a követéses CTA vizsgálatok során nem különbözött (248 [IQR: 213;295] mm vs. 250 [IQR: 213;296] mm, $p = 0,18$). A teljes lumen térfogat szintén nem változott az első és második vizsgálatok között (2237 [IQR: 1610;2783] vs. 2197 [IQR: 1677;2527] mm³, $p = 0,59$), míg a teljes érfal térfogat szignifikáns növekedést mutatott a követéses vizsgálatok során (464 [IQR: 338; 571] vs. 563 [IQR: 345; 718] mm³, $p < 0,001$). Ennek megfelelően a teljes lézió terheltség megnőtt 17%-ról [IQR: 14; 19] 20%-ra [IQR: 15; 24], $p < 0,001$.

A magas, közepes és alacsony denzitású nem calcificált plakk komponensek mennyisége jelentősen nőtt (332 [IQR:217;425] vs. 385 [IQR: 238;489], 40 [IQR: 12;48] vs. 59 [IQR: 16;83] és 18 [IQR: 4;21] vs. 46 [IQR: 6;41] mm³, $p < 0,05$), míg a calcificált volumen nem változott (72 [IQR: 16;127] vs. 72 [IQR: 29;102] mm³, $p = 0,73$) (2. Táblázat)

4.4. A lézió progresszió kvalitatív és kvantitatív értékelése közötti különbség

A hagyományos elemzés alapján a vasculopathia progressziója 35-ből 11 beteg esetében (31%) igazolódott, míg a félautomata lézió

kvantifikáció közel kétszer annyi, 22 betegben verifikált progressziót (63%, $p=0,01$). Az egyes léziók térfogatának tekintetében igen jó vizsgálok közötti egyezés igazolódott, a calcificált, a magas-, a közepes- és az alacsony denzitású nem calcificált plakkok tekintetében (ICC: 0,93 [95%CI 0,65; 0,98], 0,92 [95%CI 0,66; 0,98], 0,92 [95%CI 0,66; 0,98] 0,88 [95%CI 0,53; 0,97]). Mindez kiváló reprodukálhatóságot eredményezett a teljes lézió térfogat és a teljes lézió terheltség tekintetében (ICC: 0,87 [95%CI 0,48; 0,97] és 0,85 [95%CI 0,43; 0,96])



3. Ábra Kvantitatív coronaria fal analízis szívtranszplantált beteg követéses CT felvételei alapján. A: első éves vizsgálat, B: azonos beteg követési vizsgálata. A követéses vizsgálat során jelentős fokú volumen növekedés igazolható, mely elsősorban a nem calcificált plakk komponensek arányának növekedésének tulajdonítható (222 mm³-ről 882 mm³-re), míg a meszes elemek aránya nem változott érdemben (15 mm³ és 20 mm³)

2. Táblázat A coronaria betegség progressziója az első éves vizsgálat és az utánkövetés között kvantitatív elemzés alapján. Az adatokat medián és [IQR] értéként adtuk meg

	Első vizsgálat	Utánkövetés	p
Lézió terheltség (%)	17 [IQR: 14; 19]	20 [IQR: 15; 24]	<0,001
Össz. lézió térfogat (mm ³)	464 [IQR: 338; 571]	563 [IQR: 345; 718]	<0,001
Össz. lumen térfogat (mm ³)	2227 [IQR: 1611; 2783]	2197 [IQR: 1677; 2528]	0,59
Alacsony denzitású lézió térfogat (mm ³)	332 [IQR:217;425]	385 [IQR: 238;489]	0,01
Közepes denzitású lézió térfogat (mm ³)	40 [IQR: 12;48]	59 [IQR: 16;83]	0,01
Magas denzitású lézió térfogat (mm ³)	18 [IQR: 4;21]	46 [IQR: 6;41]	<0,001
Calcificált lézió térfogat (mm ³)	72 [IQR: 16;127]	72 [IQR: 29;102]	0,73

4.5. A preteszt probabilitás meghatározása

18 amerikai és európai kórház adatbázisát használtuk fel elemzésünkhöz. Összesen 5677 beteg (3283 férfi, 2394 nő, átlag életkor 58 és 60 év) került beválasztásra az analízisbe. Közel az összes beteg (5190, 91%) átesett coronaria CTA-n, mely 1634 esetben (31%) írt le obstruktív coronaria betegséget. Ezen 1634 betegből 1083 (66%) került ICA-ra mely 886 esetben (82%) erősítette meg a CT eredményét. Azon 3556 betegből, melyek esetében a CT során nem igazolódott obstruktív coronaria betegség 526 (15%) került ICA-ra, mely 498 esetben (95%) igazolta a CT eredményét. Mindösszesen 2062 beteg (36%) került ICA-ra, melyek 57 %-ban igazolódott obstruktív coronaria betegség.

A klinikai modellben a testtömeg indexet leszámítva minden prediktor szignifikánsan összefüggöt az obstruktív coronaria betegséggel. Az alap modellhez képest a klinikai modell javította a predikciót. (AUC növekedett 0.77-ről 0.79-re). Míg a kóros terheléses EKG limitált predikciós értékkel bírt, addig a coronaria Ca-score igen erős prediktornak bizonyult (AUC növekedett 0.79-ről 0.88-ra). A Ca-score bevonásával a legtöbb faktor predikciós ereje csökkent, a hyperlipidaemia és a dohányzás nem bizonyult szignifikánsak.

5. Következtetések

Vizsgálatunk eredményei alapján megállapítható, hogy a prospektív EKG-triggerelésű coronaria CTA a szívtranszplantált betegekben kiváló képminőséget eredményező non-invazív képalkotó modalitás. A szívtranszplantált betegek emelkedett nyugalmi szívfrekvenciája ellenére ezen betegcsoportban szignifikánsan kevesebb mozgási műtermék kialakulásával lehet számolni, mint egy azonos nyugalmi szívfrekvenciával bíró kontroll csoport esetében. Megfigyelésünkre elsősorban a transzplantált szervek denervált jellegéből adódó stabil,

arrhythmiától mentes szívfrekvencia jelenthet magyarázatot. Megállapítható továbbá, hogy a prospektív triggerelési mód alkalmazásával a vizsgálat sugárterhelése nem haladja meg a diagnosztikus invazív coronarographia sugárterhelését.

Vizsgálatunk további eredményei alapján kijelenthetjük, hogy az érfal non-invazív kvantitatív elemzése szintén kivitelezhető a szívtranszplantált betegek coronaria státuszának utánkövetése során. Dedikált kvantitatív elemző szoftver alkalmazásával megállapítottuk, hogy egy éves utánkövetési periódus elteltével a kontroll CTA felvételeken a nem calcificált plakk komponensek aránya növekedést mutat, míg a calcificált elemek aránya változatlan marad.

A nem calcificált elemek térfogatának növekedése elsősorban a fibrotikus plakk komponensek térfogatának növekedésének tulajdonítható, mely eltérés CAV jelenlétére lehet jellegzetes. Fontos megállapításunk továbbá, hogy a kvantitatív analízis használatával szignifikánsan több betegben igazolható progresszió a CAV-ra jellegzetes coronaria léziók térfogatának tekintetében, mint a hagyományos kvalitatív módszer alkalmazásával.

Mindezek alapján a coronaria CTA egy igen megbízható, érzékeny módszer a szívtranszplantált betegek coronaria státuszának követése során, mely alternatívát jelenthet az intravasculáris képalkotó módszerekkel szemben.

Fentiekén túl a coronaria CT egyre bővülő alkalmazhatóságát támasztja alá további kutatásunk, mely során igazoltunk, hogy a Ca-score érték felhasználása a coronaria betegség probabilitásának becslése során fontos járulékos értékkel bír a mellkasi panasszal bíró betegpopulációban. Eredményeink szerint a coronaria Ca-score szignifikánsan javítja a coronaria betegség predikcióját, mely alapján elvégzése akár a panaszos betegek körében is indokolt lehet.

6. Saját publikációk jegyzéke

6.1. Az értekezésben felhasznált nemzetközi közlemények

1. Bartykowszki A, Kolossvary M, Jermendy AL, Karady J, Szilveszter B, Karolyi M, Balogh O, Sax B, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Image Quality of Prospectively ECG-Triggered Coronary CT Angiography in Heart Transplant Recipients AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY 210:(2) pp. 314-329. (2018) **IF:3.125**
2. Karolyi M, Kolossváry M, Bartykowszki A, Kocsmár I, Szilveszter B, Karady J, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Quantitative CT assessment identifies more heart transplanted patients with progressive coronary wall thickening than standard clinical read. JOURNAL OF CARDIOVASCULAR COMPUTED TOMOGRAPHY doi: 10.1016/j.jcct.2018.11.006. (2018) **IF:3.095**
3. Genders TSS, Steyerberg E, Hunink MGM, Nieman K, Galema TW, Mollet NR, de Feyter PJ, Krestin GP, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Meijs MFL, Cramer MJ, Knuuti J, Kajander S, Bogaert J, Goetschalckx K, Cademartiri F, Maffei E, Martini C, Seitun S, Aldrovandi A, Wildermuth S, Stinn B, Fornaro J, Feuchtner G, de Zordo T, Auer T, Plank F, Friedrich G, Pugliese F, Petersen SE, Davies LC, Schoepf UJ, Rowe GW, van Mieghem CAG, van Driessche L, Sinitsyn V, Gopalan D, Nikolaou K, Bamberg F, Cury RC, Battle J, Maurovich-Horvat P, Bartykowszki A, Merkely B, Becker D, Hadamitzky M, Hausleiter J, Dewey M, Zimmermann E, Laule M. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts BRITISH MEDICAL JOURNAL (BMJ) 344:(7862) Paper e3485. 13 p. (2012) **IF:17.215**

6.2. További nemzetközi közlemények

1. Giannopoulos AA, Mitsouras D, Bartykowszki A, Merkely B, Chatzizisis YS, Buechel RR, Kaufmann PA, Gaemperli O, Maurovich-Horvat P. High-Risk Plaque Regression and Stabilization: Hybrid Noninvasive Morphological and Hemodynamic Assessment CIRCULATION-CARDIOVASCULAR IMAGING 11:(7) p. E007888. (2018) **IF:6.221**
2. Karady J, Panajotu A, Kolossvary M, Szilveszter B, Jermendy AL, Bartykowszki A, Karolyi M, Celeng C, Merkely B, Maurovich-Horvat P. The effect of four-phasic versus three-phasic contrast media injection protocols on extravasation rate in coronary CT angiography: a randomized controlled trial. EUROPEAN RADIOLOGY 27:(11) pp. 4538-4543. (2017) **IF:4.027**
3. Karolyi M, Szilveszter B, Kolossvary M, Takx RA, Celeng C, Bartykowszki A, Jermendy AL, Panajotu A, Karady J, Raaijmakers R, Giepmans W, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Iterative model reconstruction reduces calcified plaque volume in coronary CT angiography. EUROPEAN JOURNAL OF RADIOLOGY 87: pp. 83-89. (2017) **IF:4.027**
4. Edes IF, Hajas A, Sax B, Bartykowszki A, Becker D, Merkely B. Cardiac allograft vasculopathy: optical coherence guided innovative treatment options with the bioresorbable vascular scaffold - proof of concept. MINERVA CARDIOANGIOLOGICA 64:(4) pp. 487-493. (2016)
5. Szilveszter B, Elzomor H, Karolyi M, Kolossvary M, Raaijmakers R, Benke K, Celeng C, Bartykowszki A, Bagyura Z, Lux A, Merkely B, Maurovich-Horvat P. The effect of iterative model reconstruction on coronary artery calcium quantification.

INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOVASCULAR
IMAGING 32:(1) pp. 153-160. (2016) **IF: 1.896**

6. Celeng C, Szekely L, Toth A, Denes M, Csobay-Novak C, Bartykowszki A, Karolyi M, Vago H, Szoke S, Coelho Filho OR, Andreka P, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Multimodality Imaging of Giant Right Coronary Aneurysm and Postsurgical Coronary Artery Inflammation. *CIRCULATION* 132:(1) pp. E1-e5. (2015) **IF: 17.202**
7. Maurovich-Horvat P, Karolyi M, Horvath T, Szilveszter B, Bartykowszki A, Jermendy AL, Panajotu A, Celeng C, Suhai FI, Major GP, Csobay-Novak C, Huttl K, Merkely B. Esmolol is noninferior to metoprolol in achieving a target heart rate of 65 beats/min in patients referred to coronary CT angiography: A randomized controlled clinical trial. *JOURNAL OF CARDIOVASCULAR COMPUTED TOMOGRAPHY* 9:(2) pp. 139-145. (2015) **IF: 2.472**
8. Bartykowszki A, Celeng C, Károlyi M, Maurovich-Horvat P. High Risk Plaque Features on Coronary CT Angiography *CURRENT CARDIOVASCULAR IMAGING REPORTS* 7:(8) p. Article Number: 9279. 12 p. (2014)

6.3. Magyar nyelvű közlemények

1. Bartykowszki A, Tóth L, Kerecsen G, Jermendy ÁL, Kolossváry M, Karády J, Szilveszter B, Károlyi M, Suhai FI, Panajotu A, Kolozsvári R, Balázs Gy, Hüttl K, Thury A, Batthyány I, Kiss RG, Merkely B, Maurovich-Horvat P. A koronária-CT-angiográfia értelmezése és leletezése. A Magyar Kardiológusok Társasága Kardiovaszkuláris Képző Munkacsoportjának ajánlása. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 47:(1) pp. 2-9. (2017)
2. Maurovich-Horvath Pál, Bartykowszki Andrea, Kerecsen Gábor, Thury Attila, Károlyi Mihály, Balázs György, Várady Edit, Tóth Levente, Pintér Nándor, Szukits Sándor, Kolozsvári Rudolf, Hoffer Krisztina, Király István, Nagy Lajos, Hüttl Kálmán, Préda István, Palkó András, Kiss Róbert Gábor, Battyány István, Merkely Béla. A coronariák CT-angiográfias vizsgálatának leletezése. *MAGYAR RADIOLÓGIA ONLINE* 4:(11) Paper a_coronariak.html. 11 p. (2013)
3. Maurovich-Horvath Pál, Bartykowszki Andrea, Kerecsen Gábor, Thury Attila, Károlyi Mihály, Balázs György, Várady Edit, Tóth Levente, Pintér Nándor, Szukits Sándor, Kolozsvári Rudolf, Hoffer Krisztina, Király István Nagy Lajos, Hüttl Kálmán, Préda István, Palkó András, Kiss Róbert Gábor, Battyány István, Merkely Béla. A koronária-CT-angiográfia leletezése. A Magyar Kardiológusok Társasága Szív-CT Munkacsoportjának és a Magyar Radiológusok Társasága Szív Képző Diagnosztikai Szekciójának közös ajánlása. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 43:(5) pp. 275-281. (2013)
4. Bartykowszki A, Maurovich-Horvat P. A szív-CT vizsgálat és indikációja. *MAGYAR CSALÁDORVOSOK LAPJA* 2012:(1) pp. 47-51. (2012)