

**A kinetikus képalkotás alkalmazása katéteres
érfestések során – a digital variance
angiography (DVA) összehasonlítása a digital
subtraction angiography (DSA) eljárással**

Doktori tézisek

Dr. Gyánó Marcell

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Sótonyi Péter, Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Kaposi Novák Pál, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Tóth Csaba Zsigmond, Ph.D., klinikai főorvos

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Bérczi Viktor, az MTA doktora, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Deák Pál Ákos, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Vallus Gábor, Ph.D., főorvos

Budapest
2020

1. BEVEZETÉS

Az érrendszeri megbetegedések az egyik vezető halálok hazánkban. A kórállapot generalizált megbetegedést jelent, azonban a különböző érterületeken a manifesztáció és súlyosság eltérő lehet. A hazai prevenciós programokban az agyat és szívet ellátó érrendszer elváltozásainak kezelése kiemelt helyen szerepel, miközben az alsó végtagi érszűkület okozta eltérések sokszor későn és nem megfelelően kerülnek felismerésre.

A különböző érterületek diagnosztikája során használt módszerek technikája jelentős hasonlóságokat mutat, a non-invazív ultrahang, CT és MR képalkotás, valamint a terápiás lehetőséget is biztosító katéteres érfestés mindegyik régióban jó eredménnyel használható.

Az érfestés elvi alapjait a Röntgen sugarak felfedezését követően évben, 1896-ban leírták, azonban klinikai körülmények között csak az 1920-as évektől kezdték alkalmazni. Mindazonáltal a többi módszerhez képest legjelentősebb története ennek a módszernek van és folyamatos fejlesztésének köszönhetően már nem csak diagnosztikus, hanem terápiás célú beavatkozásra is lehetőséget biztosít a többi említett módszerrel szemben. Seldinger által leírt technikával, a ballonos és stent biztosította értágítási lehetőségek mellett az ionizáló sugárzást használó volta ellenére is várhatóan sokáig egyik legfontosabb eszközünk marad az érrendszeri betegségek kezelése terén.

A hagyományos digital subtraction angiography (DSA) technika mellett a Semmelweis Egyetem Orvosi Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet kutatói, Dr. Szigeti Krisztián és Dr. Osváth Szabolcs, által leírt és szabadalmaztatott, a Röntgen sugár elnyelés változás időbeli statisztikai analízisét végző módszerrel is lehetőség van érfestési képek megjelenítésére. A módszer elméleti leírása alapján, feltételezhető, hogy az új technológia jobb képminőséget és/vagy sugárdózis redukciót is lehetővé tesz.

2. CÉLKITŰZÉSEK

- Az első lépésben vizsgálni kívántuk a kinetikus technológia (digital variance angiography – DVA) elméleti megfontolásai alapján várható jobb képminőséget alsó végtagi angiographiák során.

Standard klinikai DSA beállítású alsó végtagi érfestések retrospektív elemzésével:

1. jobb-e a DVA képek fizikai paramétere, azaz jel-zaj aránya a DSA-hoz képest?
2. jobb-e a DVA képek klinikai diagnosztikus minősége a DSA-hoz képest?

- A második lépésben azt terveztük tisztázni, hogy amennyiben a klinikumban használatos DSA specifikus beállítások mellett is jobb képminőség érhető el a DVA technológiával, akkor sugárdózis redukcióra milyen lehetőségek vannak.

Teljes és redukált sugárdózisú alsó végtagi érfestések képanyagának összehasonlításával:

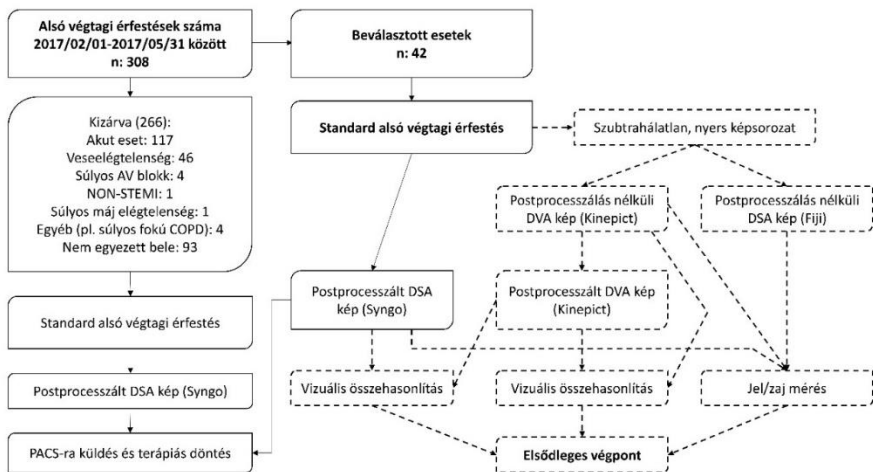
1. hogyan változik a képek jel-zaj aránya a sugárdózis csökkentésre?
2. a csökkentett sugárdózisú DVA kép diagnosztikus használhatósága hogyan viszonyul a teljes sugárdózisú, napi rutin DSA képhez?

3. MÓDSZEREK

3.1. Első vizsgálat: standard klinikai DSA beállítása alsó végtagi érfejtések retrospektív elemzése

3.1.1. A vizsgálat menete

A vizsgálatot a 2830/2017 OGYÉI engedély alapján végeztük a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika Perifériás Angiographiás Laboratóriumában. A vizsgálatba 42 páciens vontunk be. A páciensek elektív érsebészeti indikáció alapján érkeztek alsó végtagi angiographiás vizsgálatra, mely során a standard klinikai protokoll szerint jártunk el. A felvételsorozatokból elkészítettük a Kinepict programmal a postprocesszálas nélküli és postprocesszált DVA, valamint Fiji program segítségével postprocesszálas nélküli sumDSA (szummációs DSA) felvételeket. Emellett felhasználtuk a standard napi diagnosztikai célú DSA felvételeket is a diagnosztikus képminőség elemzésére. (1. ábra)



1. ábra A vizsgálat menete: a folytonos vonallal jelölt folyamatok az alsó végtagi érfejtések napi rutinját jelentik, míg a szaggatott

vonallal jelölt részek a vizsgálat specifikus részét mutatják. A képalkotásban alkalmazott szoftverek a zárójelekben láthatók.

3.1.2. Jel-zaj arány vizsgálata

A jel-zaj arány, mint a képek minőségét jól jellemző fizikai paraméter vizsgálata során Rose szerint jártunk el. A vizuálisan megítélhető erekben és mellette érképletet nem tartalmazó régióban 100 pixel átlagos nagyságú területeken mértünk jelintenzitást. A méréseket mindkét DVA és a sumDSA felvételeken is elvégeztük a hasi, medencei és femoralis régióban. A distalisabb régiókban az általánosan használt oldalszelektív postprocesszálas (pl: pixel-shift) jelintenzitást befolyásoló volta miatt nem végeztünk ilyen mérést.

3.1.3. Diagnosztikus használhatóság vizsgálata

Online vak teszttel összevetettük a postprocesszált és postprocesszálas nélküli DVA képeket, valamint egy másik kérdőívben a postprocesszált DVA és standard klinikai DSA képeket. Mindegyik kérdőívet három érsebész és három radiológus töltötte ki. Három kérdést tettünk fel mindegyik összehasonlításban:

1. Melyik kép részletgazdagabb?
2. Melyik képen különíthetők el jobban az anatómiai struktúrák?
3. Melyik kép használható jobban diagnosztikára?

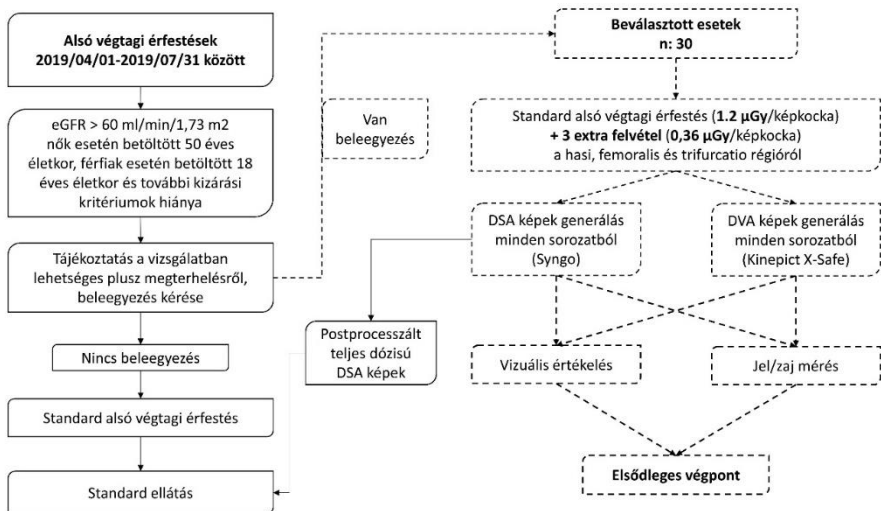
3.1.4. Statisztikai analízis

A jel-zaj arányok vizsgálata során a képtípusok medián jel-zaj arányának egymáshoz viszonyított értékét vizsgáltuk. A diagnosztikus minőség vizsgálatára adott válaszokat összesítve és régiókra lebontva is elemeztük. A 95%-os konfidencia intervallum megállapítása után a válaszadók közti egyetértés mértékét vizsgáltuk az egyetértés százalékos megadásával Stata 15.0 (StataCorp, College Station, USA) program K (kappa) funkciójával, majd Fleiss K tesztet végeztünk az egyetértési szint szignifikanciájának meghatározására.

3.2. Második vizsgálat: 100 % és 30 % sugárdózisú alsó végtagi érfejtések értékelése DSA és DVA technológiával az abdominalis, femoralis és cruralis régióban

3.2.1. A vizsgálat menete

A vizsgálatot a 2830/2017 OGYÉI engedélye alapján a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika Perifériás Angiographiás Laboratóriumában végeztük. A vizsgálatba 30 páciens vontunk be, akik elektív érsebészeti indikáció alapján érkeztek alsó végtagi érfejtésre. Megtartott vesefunkcióval rendelkező betegek tájékoztatott írásos beleegyezése adása után a hasi, femoralis és proximális cruralis régióról 30%-ra csökkentett (0,36 mikroGy/képkocka) és 100%-os (1,20 mikroGy/képkocka) sugárdózisú, egyebekben változatlan beállítású felvételeket is készítettünk. Minden beállítású felvételtől elkészítettük a postprocesszált DSA és DVA képeket. (2. ábra)



2. ábra A folytonos vonallal jelölt folyamatok az alsó végtagi érfejtések napi rutinját jelentik, míg a szaggatott vonallal jelölt részek a vizsgálat specifikus részét mutatják. A képalkotásban alkalmazott szoftverek a zárójelekben láthatók.

3.2.2. A valós sugárdózis redukció vizsgálata

A tervezett 70%-os sugárdózis redukció mértékét a felvételekhez kapcsolódó dózisriportokból a képkockaszámmal korrelált dose area product (DAP, mikroGy/cm²) értékeként elemeztük.

3.2.3. Jel-zaj arány vizsgálata

A jel-zaj arány vizsgálata során Rose szerint jártunk el. A vizuálisan megítélhető erekben és mellette érképletet nem tartalmazó régióban 100 pixel átlagos nagyságú területeken mértünk jelintenzitást. A méréseket minden típusú képen elvégeztük a hasi és femoralis régióban. A proximális cruralis régióban az általánosan használt oldalszelektív postprocesszálas (pl: pixel-shift) jelintenzitást befolyásoló volta miatt nem végeztünk ilyen mérést.

3.2.4. Diagnosztikus használhatóság vizsgálata

Online vak teszttel, minden egyes képet külön, 1-től 5-ig terjedő Likert skálával értékeltettünk. A napi rutin képminőségnek a 4-es érték felelt meg. A kérdőívet három érsebész és négy intervencióos radiológus töltötte ki.

3.2.5. Statisztikai analízis

A jel-zaj arányok vizsgálata során a képtípusok medián jel-zaj arányának egymáshoz viszonyított értékét vizsgáltuk.

A képek diagnosztikus megítélésének vizsgálatára a Likert skála pontértékeinek átlag és szórás értékeit, valamint mediánját elemeztük, majd Wilcoxon signed rank teszttel kvantifikáltuk a képtípusok közti eltérések szignifikancia szintjét. Outlier kimutatásra Grubbs tesztet alkalmaztunk. Mindegyik tesztet a Stata 15.0 (StataCorp, College Station, USA) program segítségével végeztük.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Első vizsgálat: standard klinikai DSA beállítású alsó végtagi érfestések retrospektív elemzése

4.1.1. Jel-zaj arány eredményei

Összesen 1902 területpáron végeztünk mérést, az abdominalis régióban 817, a medencei régióban 396 és a femoralis régióban 689. A postprocesszálas nélküli DVA kép jel-zaj aránya a postprocesszálas nélküli sumDSA-hoz képest minden régióban magasabb volt 2,9-3,6-szoros értékben. A postprocesszálas nélküli DVA kép jel-zaj aránya a postprocesszált DSA-hoz képest szintén magasabb volt, azonban kisebb mértékben, csupán 2,1-2,4-szeresen.

4.1.2. Diagnosztikus használhatóság eredményei

Azon kérdőív esetén ahol a postprocesszált DSA kép is szerepelt, egyik válaszadó tendenciózus válaszadását vettük észre, így mindkét kérdőív esetén elvégeztük 5 és 6 válaszadóra is az értékelést.

A postprocesszálas nélküli és postprocesszált DVA képek összehasonlítása során 6 értékelő esetén az összes kérdésre adott 4176 válasz közül 2668 esetben, azaz 63,9%-ban a postprocesszált képet részesítették előnyben. A válaszadók közti egyetértés 75% volt az összes képpárt vizsgálva ($p < 0,001$, mindhárom kérdés esetén).

5 értékelő esetén érdemben nem változott az eredmény: 3480 válaszból 2345 esetben választották a postprocesszált képeket, azaz a válaszok 67,4%-ában. A válaszadók közti egyetértés 79% volt ($p < 0,001$).

A postprocesszált DVA és postprocesszált DSA képek összevetése során az összes értékelőt és az összes választ figyelembe véve 4284 válaszból 2607 esetben ítélték jobbnak a postprocesszált DVA képet (60,8%). A válaszadók közti egyetértés 74% volt ($p < 0,001$).

5 értékelő esetén 3570 válaszból 2462 esetben választották a postprocesszált DVA képet a postprocesszált DSA-val szemben. Ez 69,0%-nak felel meg, mely jelentős növekedés a korábbi 60,8%-hoz képest. A válaszadók közti egyetértés 81%-ra nőtt ($p < 0,001$).

A tendenciózusan DSA-t választó esetén a DVA képeken egyenletesebb vonalként megjelenő csontél okozta a DSA preferálását.

Régiókra lebontva elmondható volt, hogy a kisebb ereket tartalmazó területeken volt előnyben a DVA, mely legkifejezettebben a poplitealis és talocruralis területeken volt látható. Itt az értékelők között szignifikáns egyetértés volt a tekintetben hogy a postprocesszált DVA kép a jobb a vele párba állítottal szemben.

4.2. Második vizsgálat: 100 % és 30 % sugárdózisú alsó végtagi érfestések értékelése DSA és DVA technológiával az abdominalis, femoralis és cruralis régióban

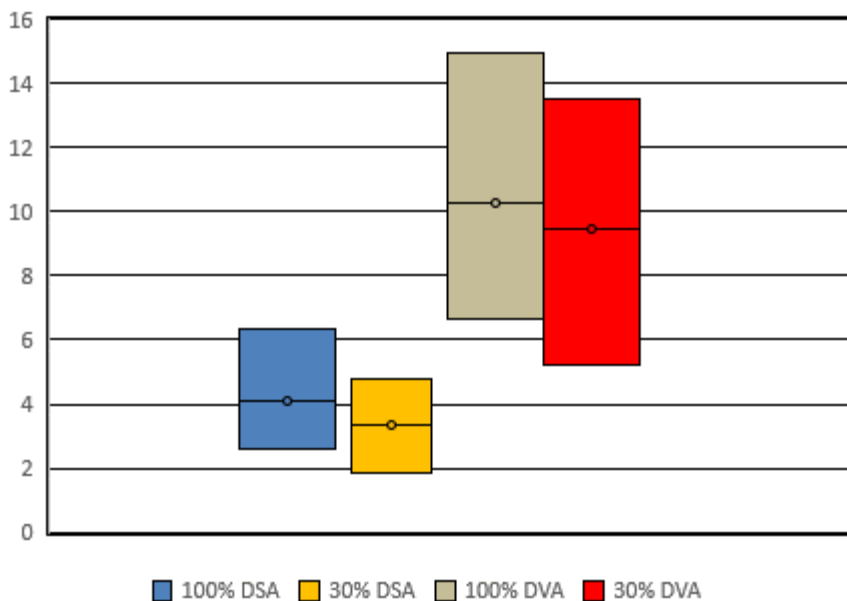
4.2.1. Valós sugárdózis redukció eredményei

A képkocka számmal korreláltatott DAP értékek alapján a csökkentett dózisú felvételek átlagosan 29-33%-nyi képkockánkénti sugárdózissal készültek, mely a tervezettnek megfelel.

4.2.2. Jel-zaj arány eredményei

A statisztikai analízishez 19198 darab mérést használtunk, mely alapján a 30%-ra csökkentett sugárdózisú DVA és teljes sugárdózisú DSA képek jel-zaj arányainak mediánja 2,06 (1,48-2,87) volt. Azaz a csökkentett sugárdózisú DVA kép jel-zaj aránya meghaladta a 100%-os DSA kép jel-zaj arányát (JZA). (3. ábra)

Jel-zaj arányok képtípusonként



JZA	100% DSA	30% DSA	100% DVA	30% DVA
Medián	4,07	3,33	10,25	9,45
Q1	2,62	1,83	6,68	5,22
Q3	6,32	4,77	14,96	13,52

3. ábra A képek jel-zaj arányai (JZA). Látható, hogy a medián DSA értéknél a DVA képek medián értéke mindegyik sugárdózis esetén jobb értéket ért el, bár nagyobb szórással, mely utal a módszer érzékenységére.

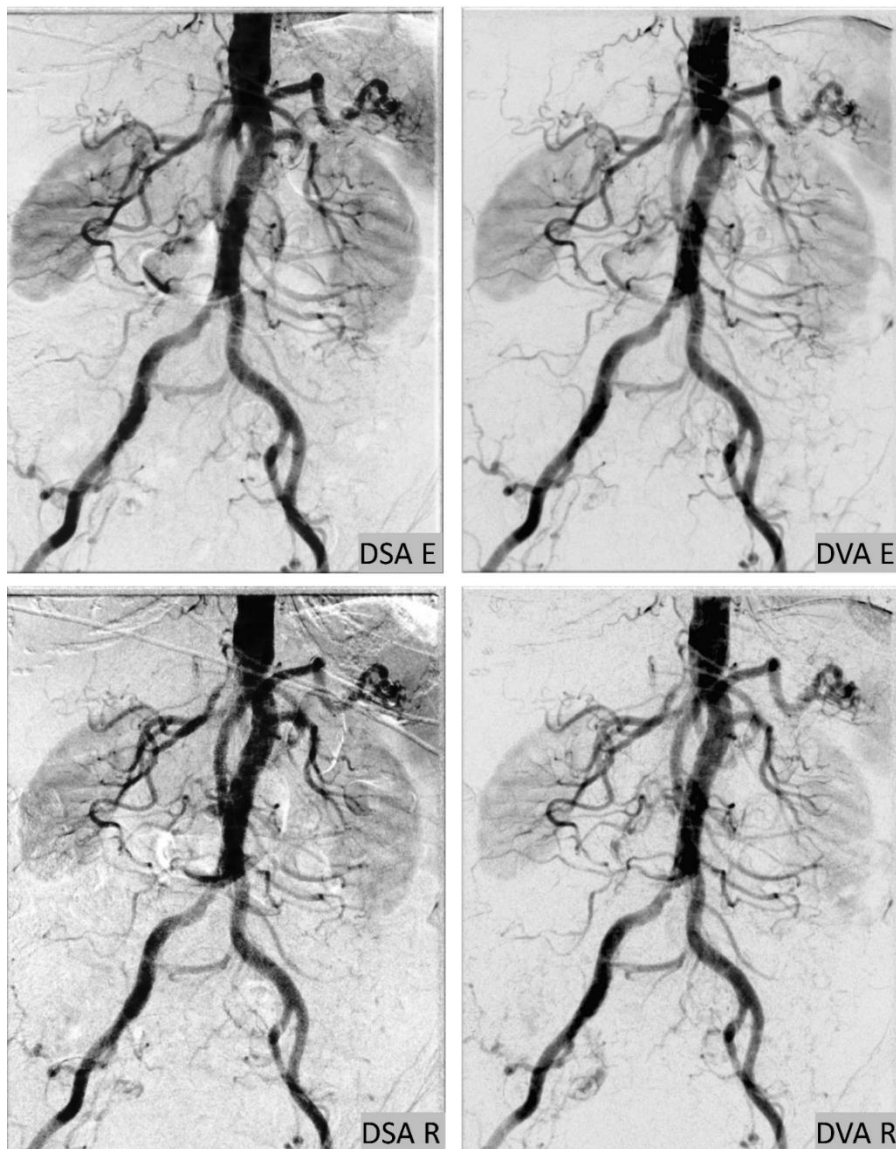
4.2.3. Diagnosztikus használhatóság eredményei

A hasi és femoralis régióban képtípusonként 30-30, a cruralis régióban az oldalszelektív postprocesszálás miatt képtípusonként összesen 58 kép volt. Összesen 472 felvétel értékelése történt meg, mind a 7 értékelő által, azaz összesen 3304 választ kaptunk, mely képtípusonként 826 értékelést jelent. Grubbs tesztet végeztünk az összes értékelőnél, mely alapján a femoralis régióban tudtunk egyetlen outlier-t kimutatni, aki tendenciózusan a DSA-t részesítette előnyben függetlenül a sugárdózistól. Ezen régióban 6 és 7 értékelővel is elkészítettük a statisztikai értékelést Wilcoxon signed rank teszttel.

A hasi régióban a teljes sugárdózisú DSA képek és a csökkentett sugárdózisú DVA képekre adott pontszámok összevetése nem mutatott szignifikáns különbséget (3,49 vs 3,23, képpárok száma: 30, beérkezett válaszok száma 420, $p > 0,05$). (1. táblázat, 4. ábra)

1. táblázat A hasi régióban a felvételekre adott pontszámok értékei. (R – csökkentett dózisú kép, E – egész dózisú kép)

Has	DSA R	DSA E	DVA R	DVA E
Átlag	2,99	3,49	3,23	3,67
Szórás	0,73	0,78	0,83	0,80
Medián	3	4	3	4

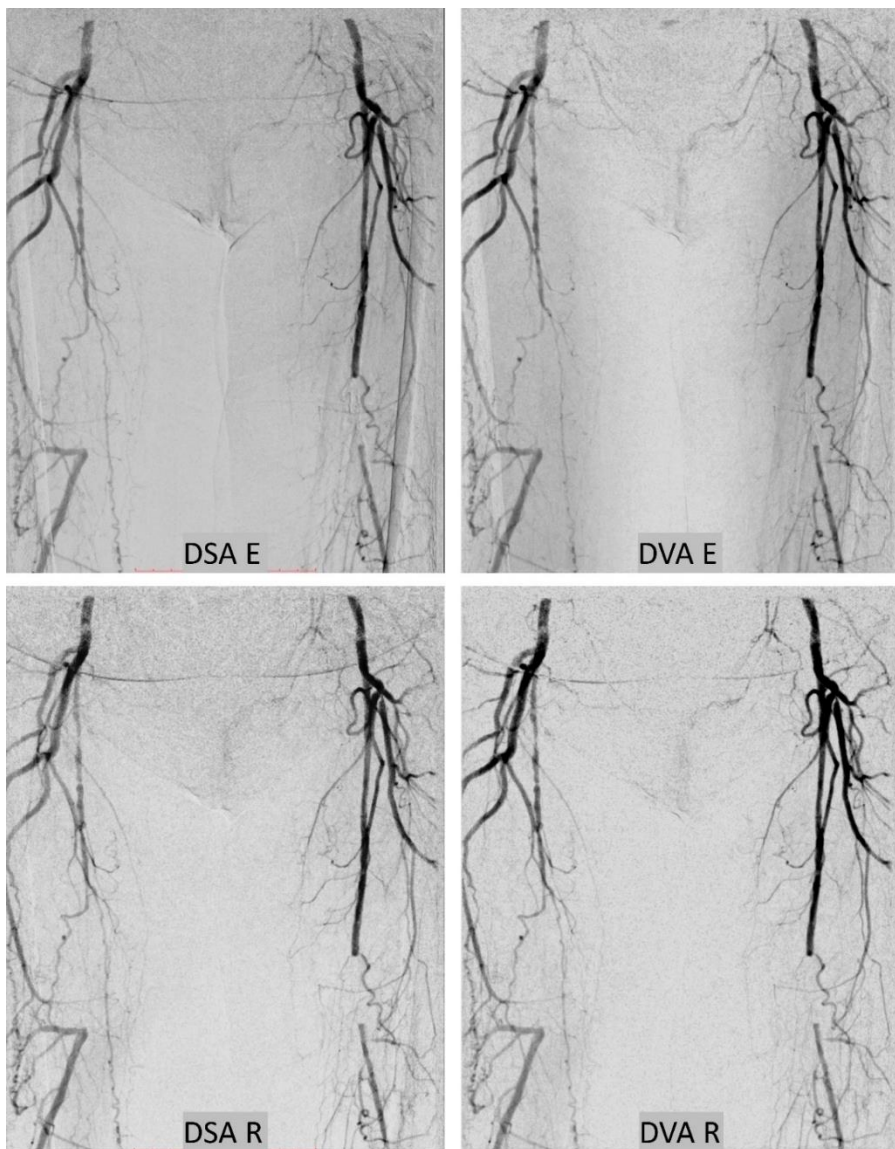


4. ábra A hasi régió egész (E) és redukált (R) sugárdózisú képei az indexelt módszerek szerint.

A femoralis régióban 7 válaszadó esetén a teljes sugárdózisú DSA képek és a csökkentett sugárdózisú DVA képekre adott pontszámok összevetése szignifikáns különbséget mutatott (4,28 vs 4,10, képpárok száma: 30, beérkezett válaszok száma 420, $p < 0,05$). Az outlier kizárásával jelentősen módosult az eredmény: teljes sugárdózisú DSA képek pontszáma érdemben nem változott (4,28 vs 4,27), miközben a csökkentett sugárdózisú DVA képek pontszáma nőtt (4,10 vs 4,19). A Wilcoxon tesztet így elvégezve nem találtunk szignifikáns különbséget (4,27 vs 4,19, képpárok száma: 30, beérkezett válaszok száma 360, $p > 0,05$). (2. táblázat, 5. ábra)

2. táblázat A femoralis régióban a felvételekre adott pontszámok értékei. (R – csökkentett dózisú kép, E – egész dózisú kép)

7 értékelő	DSA R	DSA E	DVA R	DVA E
Átlag	4,07	4,28	4,10	4,22
Szórás	0,78	0,67	0,73	0,65
Medián	4	4	4	4
6 értékelő	DSA R	DSA E	DVA R	DVA E
Átlag	4,07	4,27	4,19	4,32
Szórás	0,78	0,67	0,69	0,58
Medián	4	4	4	4



5. ábra A femoralis régió egész (E) és redukált (R) sugárdózisú képei az indexelt módszerek szerint.

A cruralis régióban a teljes sugárdózisú DSA képek és a csökkentett sugárdózisú DVA képekre adott pontszámok összevetése szignifikáns különbséget mutatott (3,37 vs 3,62, képpárok száma: 58, beérkezett válaszok száma 812, $p < 0,05$). (3. táblázat, 6. ábra)

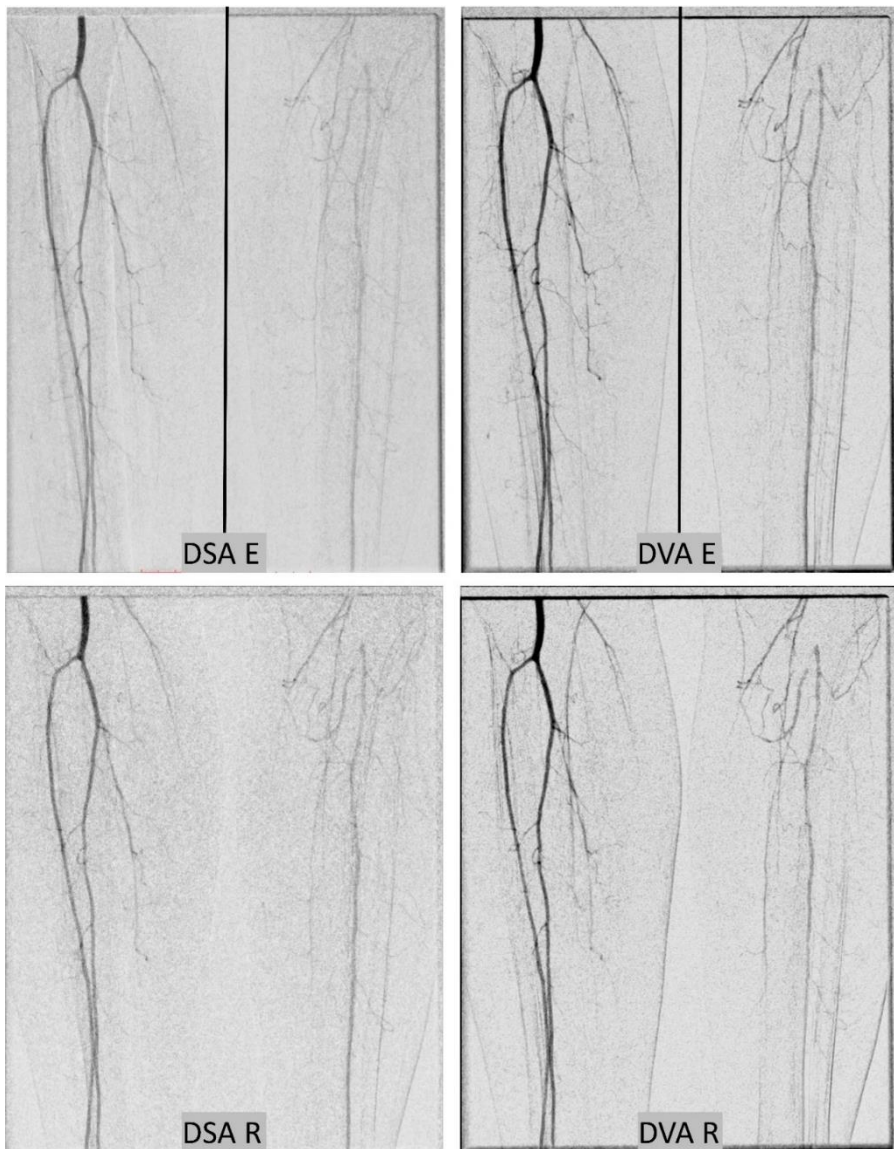
3. táblázat A cruralis régióban a felvételekre adott pontszámok értékei. (R – csökkentett dózisú kép, E – egész dózisú kép)

Cruralis	DSA R	DSA E	DVA R	DVA E
Átlag	3,14	3,37	3,62	3,99
Szórás	0,91	0,83	0,91	0,84
Medián	3	3	4	4

Az összes régiót összevonva az összes értékelő esetén a teljes sugárdózisú DSA képek és a csökkentett sugárdózisú DVA képekre adott pontszámok összevetése nem mutatott szignifikáns különbséget (3,63 vs 3,64, képpárok száma: 118, beérkezett válaszok száma 1652, $p > 0,05$). (4. táblázat)

4. táblázat Az összes régióban a felvételekre adott pontszámok értékei. (R – csökkentett dózisú kép, E – egész dózisú kép)

	DSA R	DSA E	DVA R	DVA E
Átlag	3,34	3,63	3,64	3,96
Szórás	0,94	0,87	0,90	0,81
Medián	3	4	4	4



6. ábra A cruralis régió egész (E) és redukált (R) sugárdózisú képei az indexelt módszerek szerint.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

Két vizsgálatunk alapján megállapíthatjuk:

- Standard klinikai DSA beállítású alsó végtagi érfestések retrospektív elemzése során:

1. a DVA képek 2,1-2,4-szer jobb jel-zaj arányt mutattak a DSA képekhez képest.
2. a postprocesszált DVA képek diagnosztikai értéke 69%-ban jobbak voltak a napi rutin postprocesszált DSA képekkel összevetve a válaszadók közti 81%-os egyetértés mellett.

- Teljes és redukált sugárdózisú alsó végtagi érfestések képanyagának összehasonlításával:

3. - 70%-os sugárdózis csökkentés mellett a DVA képek jel-zaj aránya meghaladta a teljes sugárdózisú DSA képek jel-zaj értékét. A DVA / DSA jel-zaj arányok arányának mediánja 2,06 volt.
4. - 70%-os sugárdózis csökkentés mellett a DVA képekre adott Likert pontok átlaga 3,64, míg a teljes sugárdózisú DSA képek esetén 3,63 volt.

Limitációk

3. jól körülírt régióban végeztünk csak összehasonlítást, miközben a DSA módszer számos más régióban (pl: carotisok rendszere) is jól használható
4. a csökkentett dózisú felvételek esetén is mindig rendelkezésre állt a standard DSA kép, így önmagában a csökkentett dózisú DVA kép használhatósága további vizsgálatot kíván.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A disszertációhoz felhasznált nemzetközi közlemények:

1. **Gyánó M.**, Góg I., Óriás V.I., Ruzsa Z., Nemes B., Csobay-Novák C., Oláh Z., Nagy Z., Merkely B., Szigeti K., Osváth S., Sóttonyi P.: Kinetic Imaging in Lower Extremity Arteriography: Comparison to Digital Subtraction Angiography. *Radiology*. 2019 Jan; 290(1):246-253. **IF: 7,608**

2. **Gyánó M.**, Szigeti K., Osváth S., Kiss J., Csobay-Novák C., Nemes B.: Dose management capability of digital variance angiography (DVA): a 70% reduction of radiation dose in lower limb angiography. *ECR 2020 Book of Abstracts. Insights Imaging* 11, 34 (2020). pp. 554-555.

További nemzetközi közlemény a témában:

Óriás V.I., **Gyánó M.**, Góg I., Szöllösi D., Veres D.S., Nagy Z., Csobay-Novák C., Oláh Z., Kiss J.P., Osváth S., Szigeti K., Zoltán R., Sóttonyi P.: Digital Variance Angiography as a Paradigm Shift in Carbon Dioxide Angiography. *Invest Radiol*. 2019 Jul;54(7):428-436. **IF: 6,091**

További lektorált közlemény

Sipter E., **Gyánó M.**, Csuka D., Prohászka Z., Szilágyi Á., Pánczél P., Karádi I., Hosszúfalusi N.: Az Epstein-Barr-vírus lehetséges szerepe az 1-es típusú diabetes mellitus kialakulásában, *Diabetologia Hungarica* 23 : 1 pp. 39-43., 5 p. (2015)

Könyvfejezet a témában:

Dósa E., **Gyánó M.**: Lower limb angiography and Sheaths in Bartus S., Ruzsa Z. (szerk.): Lower limb interventions. Edizioni Minerva Medica, Torino, Olaszország, 2018: 24-28 és 36-40 ISBN: 978-88-7711-894-3