

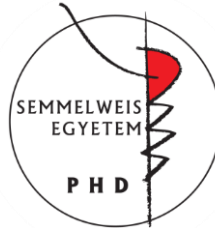
Billentűbetegségek vizsgálata modern, multimodális képalkotással

Doktori értekezés

Apor Andrea Astrid

Semmelweis Egyetem

Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Nagy Anikó Ilona, PhD., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Habon Tamás, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Pozsonyi Zoltán, Ph.D., egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Alpár Alán D.Sc., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Kellermayer Miklós D.Sc., egyetemi tanár

Dr. Kovács Mihály D.Sc., egyetemi tanár

Budapest

2023

Bevezetés

A számottevő morbiditással és mortalitással járó szívbillentyű-betegségek jelentős és növekvő mértékű népegészségügyi terhelést jelentenek világszerte. Az Európai Kardiológiai Társaság 2017-ben, második alkalommal is felmérte a szívbillentyű-betegségek epidemiológiáját, diagnosztikáját és kezelési stratégiáit a nemzeti kardiológiai társaságok bevonásával, az EURObservational Research Programme (EORP) VHD II keretében. A vizsgálatban Magyarország nemzeti koordinátoraként vettem részt összefogva az 585 beteg adatait szolgáltató 8 hazai centrum működését. A leggyakoribb szívbillentyű-betegség az aorta sztenózis (AS), a második leggyakoribb a mitrális regurgitáció (MR) volt. A 2001-es felméréshez viszonyítva az AS prevalenciája nőtt – valószínűleg a népesség öregedésének következményeként. Fontos megállapítása volt a felmérésnek, hogy a natív billentyűbetegségben szenvedők későn kerülnek intervencióra, e tekintetben nem történt érdemi előrelépés 2001-hez képest. Klinikai üzenetként a tanulmány három célkitűzést fogalmazott meg. Növelni kell az általános orvosok és kardiológusok éberségét a víciumpok korábbi felismerése és kezelése céljából. Pontosabb és kvantitatív elemzést is tartalmazó echokardiográfiás vizsgálatok szükségesek a szívbillentyű-elégtelenséggel bíró betegeknek. Multidiszciplináris, ún. “heart team” konzultáció szükséges az egyre bővülő, sebészi és katéteres megoldási lehetőségek haszon-kockázat arányának mérlegeléséhez és az optimális terápia kiválasztásához.

Napjainkban a fejlett, multimodális képalkotás képezi a szívbillentyű-betegségek diagnosztikájának és a terápia megválasztásának alapját. Az értekezés 2 kutatás eredményein keresztül azt szemlélteti, hogy a korszerű multimodális képalkotás hogyan járul hozzá az MR és az AS kezelésére vonatkozó sarkalatos klinikai kérdések megválaszolásához.

A mitrális prolapszust és MR-t okozó degeneratív billentyűbetegség (DMVD, degenerative mitral valve disease) fenotípuspektrumának végpontjain elhelyezkedő fibroelasztikus deficiencia (FED, fibroelastic deficiency) és a Barlow-betegség (BD, Barlow disease) anatómiai és klinikai megjelenése, valamint kórlefolyása is igen különböző. E billentyűbetegségek morfológiai és funkcionális különbségeinek meghatározásában és ezek alapján az optimális sebészi vagy transzkatéteres kezelés megválasztásában áttörő eredményeket hozott a 3D echokardiográfia (3DE). 3DE-vel a non planáris struktúrák valós térbeli kiterjedésének paraméterei mérhetők.

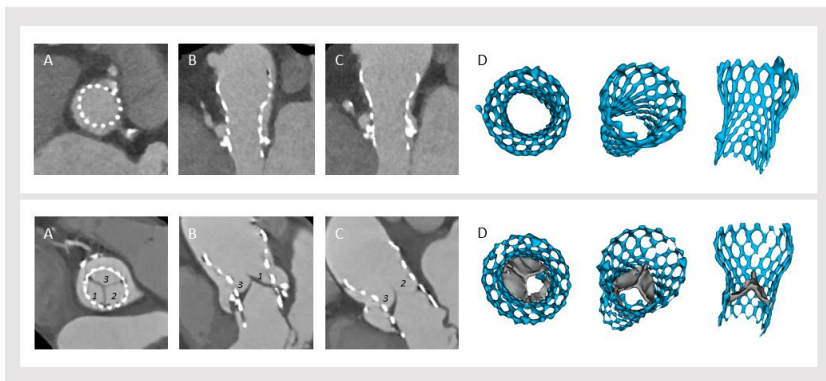
Dedikált szoftverekkel a rögzített 3D képanyagból elkészíthetjük a billentyű statikus, illetve dinamikus modelljeit is, amelyek elősegítik a sebési vagy transzkatóteres billentyűplasztikák tervezését. Számos klinikai tanulmány vizsgálta már a különféle szívsebészeti plasztikák megoldások és ezen belül is a mitrális anulusz (MAN) szűkítésére és stabilizálására beültetett különböző ringek klinikai kimenetelre gyakorolt hatását DMVD-ben. Az eredmények ellentmondásosak, aminek az egyik lehetséges oka, hogy a vizsgálatok eddig nem vették figyelembe a DMVD fenotípusok eltérő karakterisztikáját.

A súlyos, tünetes AS kezelésére évente több mint 300000 transzkatóteres aorta műbillentyű-beültetést (TAVI, transcatheter aortic valve implantation) végeznek világszerte az indikációs kör folyamatos bővülésével. A TAVI-t követően gyakori szubklinikus műbillentyű-trombózis (SLT, subclinical leaflet thrombosis) klinikai jelentőségének meghatározása kiemelkedő fontosságú a TAVI-n áteső betegpopuláció átlagéletkorának folyamatos csökkenésével és a beavatkozások számának rohamos növekedésével. Az SLT diagnózisának alapja a dedikált, kontrasztanyag, multidetektoros CT angiográfiás vizsgálat (CTA), amely képes a műbillentyűtasakok trombotikus eredetű megvastagodásának (HALT, hypoattenuated leaflet thickening) kimutatására (*l. ábra*).

TAVI-t követően a koponya mágneses rezonancia vizsgálat (kMRI) használható cerebrovaszkuláris “eseményrögzítőként”, amely tükrözi az összes procedurális és műtét utáni agyi iszkémiás eseményt a követési időszak során. A diffúzió-súlyozott képalkotással (DWI, diffusion weighted imaging) már néhány órán belül felfedhetők pl. a TAVI-val összefüggésben kialakuló, tünetmentes, akut iszkémiás károsodások (SCIL, silent cerebral ischemic lesion), amelyek azután kb. 2-3 hétig maradnak láthatóak.

A FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) és a T2-súlyozott szekvenciákon, a mély vagy periventrikuláris fehérállományban látható, magas jelintenzitású, foltos területek (WMH, white matter hyperintensity) kialakulásához hosszabb idő szükséges, ezért akut, iszkémiás események kimutatására nem alkalmasak, viszont tartósan láthatók. Ennek megfelelően a WMH-k az agyi károsodás krónikus kMRI jeleiként foghatók fel, és az összesített WMH-térfogat információt nyújt a kumulatív agyi iszkémiás terheltségről. A SCIL-ek jelentős része reziduális nyom nélkül eltűnik, kisebb hányada viszont tartósan látható marad a T2-súlyozott vagy FLAIR

felvételeken különböző megjelenési formákban (pl. agyi infarktus, gliotikus heg, WMH).



1. ábra. Transzkatéteres aorta műbillentyű reprezentatív CTA képei multiplanáris rekonstrukcióval.

felső panel: normál műbillentyű, a tasakok nem látszódnak; alsó panel: szubklinikus műbillentyű-trombózis, mérsékelt tasakmegvastagodás (HALT) CTA=computer tomográfias angiográfia; HALT=hypoattenuated leaflet thickening

A kiterjedtebb WMH-léziók és a WMH-léziók progressziója a kognitív funkció hanyatlásával, demencia, hangulatzavarok és stroke kialakulásának fokozott kockázatával és a mortalitás növekedésével jár. A HALT-tal potenciónalisán összefüggő akut és krónikus agyi iszkémiás elváltozások kMRI megjelenéséről egyre többet tudunk, de kérdésként merül fel, hogy e neuroképalkotó vizsgálatokkal detektálható léziók klinikailag is manifesztálódnak-e a betegek kognitív funkciójának hanyatlásaként. Az ún. “Addenbrooke’s cognitive examination” (ACE-teszt) egy széles körben használt, standardizált, validált neuropszichológiai teszt, amellyel vizsgálhatók az orientáció, az összpontosítás, a memória, a verbális fluencia és nyelvi készségek, a térbeli készségek és a végrehajtott tevékenységek. Az ACE-teszt alkalmas a TAVI-n átesett betegek kognitív működésének monitorizálására is, és ezáltal a HALT egyik legfontosabb, lehetséges klinikai szövődményének – a mikroembolizációk okozta cerebrovaszkuláris károsodásnak – a felmérésére.

Célkitűzések

Az elmúlt évtizedekben rohamos fejlődés ment végbe a szívbillentyű-betegségek területén mind a diagnosztika, mind a kezelés tekintetében. Ennek egyik motorja a multimodális képalkotás (3DE, CT, MRI) fejlődése, másik meghatározója a sebészi és perkután terápiás lehetőségek tárházának rapid bővülése volt. Doktori értekezésemben a leggyakoribb szívbillentyű-betegségek (MR, AS) diagnosztikájával és kezelésének aktuális kérdéseivel foglalkozom az alábbi konkrét célkitűzésekkel:

1, A degeneratív mitrális billentyűbetegség két fő formája (fibroelasztikus deficiencia és Barlow-betegség) közötti funkcionális anatómiai különbségek jellemzése.

Feltételeztük, hogy a degeneratív mitrális billentyűbetegség e két fő formájában, ahol a mitrális vitorlák markáns fenotipikus különbségei figyelhetők meg, a mitrális anulusz geometriai tulajdonságai és dinamikája is eltérő lehet. Célul tűztük ki ennek vizsgálatát 3D transzözofoágális echokardiográfia (3DTEE) alkalmazásával.

2, A transzkatóéteres aorta műbillentyű-beültetést követően kialakuló tünetmentes műbillentyű-trombózis cerebrovaszkuláris hatásainak vizsgálata.

Feltételeztük, hogy a transzkatóéteresen beültetett aorta műbillentyűkön időnként kialakuló, nyilvánvaló klinikai tüneteket nem okozó műbillentyű-trombózis következményes, repetitív, néma, agyi embolizációk forrása lehet. Célunk volt a tünetmentes műbillentyű-trombózis kognitív funkcióra gyakorolt hatásának vizsgálata is.

Módszerek

A mitrális anulusz dinamikus morfológiájának vizsgálata

Egycentrumos, retrospektív, obszervációs vizsgálatunkban a betegkohorsz közepes vagy súlyos MR-t okozó degeneratív billentyűbetegségben szenvedőkből állt. A kontrollcsoportba (NC) egészséges személyek kerültek be, akiket TEE vizsgálatra referáltak, de kardiális patológia nem igazolódott. Kizárási kritériumnak minősült a

permanens pitvarfibrilláció, a csökkent ejekciós frakció, az enyhénél súlyosabb, kísérő billentyűbetegség, a korábbi billentyűintervenció, bármilyen igazolt kardiomiopátia, az ismert iszkémiás szívbetegség vagy bal kamrai regionális falmozgászavar, a reumás szívbetegség és az infektív endokarditisz. A betegeknel a 2D transztorakális echokardiográfiás vizsgálatot (2DTTE) és a 3DTEE vizsgálatot azonos napon végeztük a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően. A szuboptimális képminőségű eseteket kizárva a végső elemzésbe 59 beteg és 18 egészséges kontroll került be. A betegcsoportot a szakirodalomban közölt karakterisztikus ultrahangjegyek alapján fibroelasztikus deficienciában szenvedőkre (FED, n=32) és Barlow-betegségben szenvedőkre (BD, n=27) választottuk szét.

A szívultrahangos vizsgálatokat kereskedelmi forgalomban lévő iE33 készüléken (Philips Medical System, Andover, MA) S5-1 sector array TTE transzducerrel és X7-2t Live 3D TEE xMATRIX array transzducerrel végeztük. A 3DTEE vizsgálat során a mitrális billentyűre fókuszált 3Dzoom és 4 szív ciklusból, EKG kapuzással összeillesztett, full volume (FV) filmeket rögzítettünk. A felvételek közül utóanalízisre a legjobb térbeli és időbeli felbontású (3Dzoom esetén legalább 13 v/s, FV esetén 17-35 v/s), illesztési műtermékmentes filmeket választottuk ki.

A mitrális billentyű végszisztolés statikus paramétereinek elemzése céljából az archivált felvételeket QLAB MVQ szoftverrel (version 9.0, Philips Medical System) elemeztük. A kutatásban és a klinikai gyakorlatomban leggyakrabban használt paraméterek a következők voltak: az anulusz anteroposterior (AP) és transzverzális átmérői, magassága (AH, annular height), kerülete, 3D minimális felszíne, ellipticitási indexe (transzverzális átmérő/AP átmérő x 100), az AHCWR (annular height-commissural width ratio), a non planáris szög, a vitorlák 3D hossza és felszíne, a prolapszus legnagyobb magassága és globális, illetve szegmentális volumene.

A mitrális billentyű dinamikus paramétereikhez a loopokat 4D-MVA szoftverrel (version 2.1, Tomtec Imaging Systems, Munich, Germany) elemeztük. A program a MAN kontraktilitását a 2D felszín (a 3D área síkra projektált vetülete) szisztolés változásával jellemezte [2D fraction area change: $(\text{area}_{\text{max}} - \text{area}_{\text{min}}) / \text{area}_{\text{max}}$]. A dinamikus adathalmazok esetében az eltérő hosszúságú szisztolés periódusok egységesítése céljából a folytonos változók aktuális értékeit a végszisztolés értékhez viszonyított hányadosukat

képezve, a szisztole hosszára normalizálva (time shifting) használtuk a statisztikai analízisben és a grafikus illusztrációkon. Az átlagértékek és a standard deviáció (SD) számításához az adatokat spline interpolációval egységesítettük. Egy adott paraméter relatív változását a maximumérték-minimumérték/maximumérték képlettel határoztuk meg.

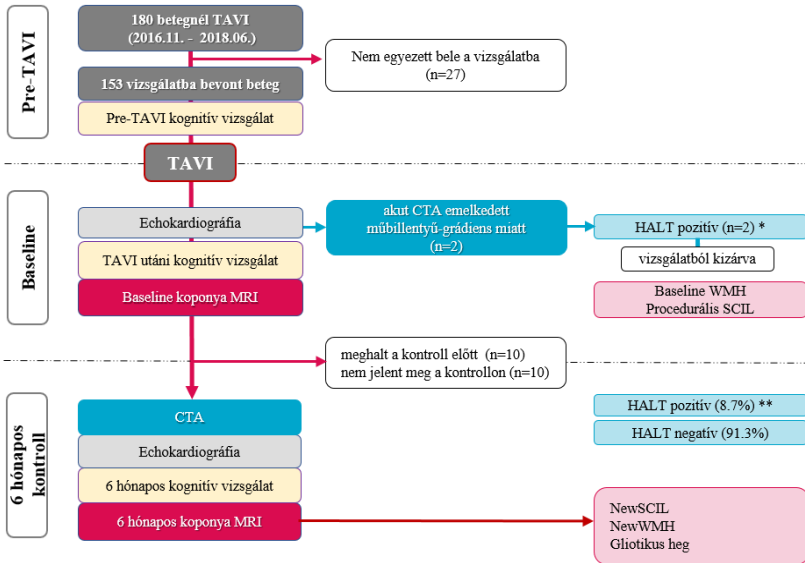
Statisztikai analízis

A statisztikai számításokhoz SPSS (version 16.0 SPSS Inc., Chicago, Ill. USA) szoftvert használtunk. A folytonos változókat átlag \pm SD formában fejeztük ki. A csoportok összehasonlítását ANOVA post-hoc összevetéssel (LSD) végeztük. A kategorikus változókat %-ban adtuk meg, és Chi square teszttel hasonlítottuk össze. A korrelációk meghatározásához Pearson-féle korrelációanalízist végeztünk. Többszörös regressziós analízist végeztünk a független korrelációk megítéléséhez. Minden tesztnél 95%-os konfidencia intervallumot (CI) használtunk, és statisztikailag szignifikánsnak a 0,05-nél kisebb p értéket tekintettük.

A transzkatéteres aorta műbillentyű szubklinikus műbillentyű-trombózis

Intézetünkben, a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikáján, 2016 novembere és 2018 júniusa között klinikai tanulmányt végeztünk a TAVI-n átesett betegek körében [RuE out Transcatheter aortic valve thrombosis with post Implantation Computed tomography (RETORIC) study, NCT02826200], melynek célja a szubklinikus műbillentyű-trombózis előfordulásának és klinikai jelentőségének vizsgálata volt. Az értekezésemben taglalt prospektív vizsgálati ágba konzekutíve bevontunk minden olyan TAVI-ra váró beteget, aki a beleegyezését adta. A betegek utánkövetését fél évig folytattuk. A klinikai végpontokat a VARC-2 konszenzus dokumentum alapján definiáltuk. A kutatás folyamatát a 2. ábra szemlélteti. A TTE vizsgálat során súlyos AS-sel diagnosztizált, tünetes betegek az aktuális nemzetközi ajánlásoknak megfelelően kerültek TAVI várólistára, és a műtét tervezéséhez CTA történt. A betegek kórházi felvételekor dokumentáltuk demográfiai adataikat, teljeskörű klinikai állapotfelmérés történt, és elvégeztük a kognitív funkció első, standardizált vizsgálatát a magyar nyelvű ACE-teszttel.

A műtétet követő kórházi tartózkodás alatt 2D és 3DTTE vizsgálat történt a műbillentyű-működés megítélésére. A kórházi tartózkodás végén ismételten felmértük a kognitív funkciót az ACE-teszttel és kMRI vizsgálat történt a cerebrális iszkémiás léziók kimutatása céljából.



2. ábra. A vizsgálat folyamatábrája.

CTA=computer tomográfias angiográfia; HALT=hypoattenuated leaflet thickening; SCIL=silent cerebral ischemic lesion; TAVI=transcatheter aortic valve implantation; WMH=white matter hypertensity; *=2 beteg akut HALT-tal be lett vonva a HALT prediktorainak analizisébe (összesen n=12); **=a HALT szövödményeivel kapcsolatos analizisbe csak a 6 hónapos kontrollnál HALT pozitív betegek lettek bevonva (n=10)

A 6 hónapos kontrollvizsgálat során demográfiai adatfelvétel, klinikai állapotfelmérés, echokardiográfias vizsgálat, neurológiai vizsgálat és ellenőrző kMRI vizsgálat történt. A kognitív funkció változását a megismételt ACE-teszttel állapítottuk meg. A műbillentyű működését CTA-val is kontrolláltuk az esetleges SLT kimutatása céljából.

A középtávú mortalitás számításához adatokat gyűjtöttünk az Országos Egészségbiztosítási Pénztár hivatalos halálozási nyilvántartásából.

A TTE vizsgálatokat kereskedelmi forgalomban lévő EPIQ 7C készüléken (Philips Medical System, Andover, MA) X5-1 MATRIX PureWave sector array TTE vizsgálófejjel végeztük. Minden betegnél TTE

vizsgálat történt a TAVI-t megelőzően, a kórházi elbocsátás előtt és a 6 hónapos kontroll során. A 3 szívciklusból álló 2D és 3D ultrahangos felvételeket QLAB szoftverrel (version 10.0 Philips Medical System, Andover, MA, USA) elemeztük.

A neurokognitív felmérések a kórházi tartózkodás során, a műtét előtti 0-3. napon, a műtétet követő 3-7. napon, valamint a 6 hónapos kontrollvizsgálatkor történtek.

Minden beteg CTA-n esett át 256-szeletes CT szkennelvel (Brilliance iCT 256, Philips Healthcare, Best, Hollandia) preoperatív és a 6 hónapos vizit alkalmával. A beavatkozás tervezéséhez először egy prospektív EKG-kapuzott, nem kontrasztos vizsgálatot végeztünk a szív teljes volumenéről (120 kV, szeletvastagság 3 mm, 1,5 mm-es átfedéssel). Ezt követően az aorta és a szív retrospektív, EKG-kapuzott, helikális CTA felvételeit egyetlen lélegzetvisszatartás során rögzítettük, cranio-caudalis irányban 1 mm-es szeletvastagsággal és 1 mm-es átfedéssel, 75 ml 400 mg/ml koncentrációjú, jód alapú kontrasztanyagot (Iomeron 400, Bracco Ltd; Milánó, Olaszország) intravénásan injektálva. A képminőség javítására hibrid iteratív rekonstrukciós technikát használtunk (iDOSE4, Philips Healthcare, Cleveland, OH, USA). A mellkasi és az abdominális artériás nyerek a supraaorticus ágaktól az a. femoralis communisig kerültek leképezésre. A 6 hónapos utánkövetéses CTA-t hasonló, retrospektív EKG-kapuzással végeztük, csökkentett, mellkasi szkennelési tartománnyal. Az SLT detektálása céljából a műbillentyűtasakokat egyenként vizsgáltuk meg a végdiasztolés képsorozatokon. SLT-nek megfelelő elváltozásnak tekintettük, ha a tasak átlagos hipodenz megvastagodása meghaladta a 3 mm-t a párhuzamos és a merőleges tengely menti mérések alapján.

A betegek első, kiindulási (b, baseline) kMRI vizsgálatát általában a 4. posztoperatív napon végeztük el, a kontrollvizsgálatra a 6 hónapos vizit alkalmával került sor. A képalkotás 1,5 T MRI szkennelvel (Achieva, Philips Medical Systems), történt, 8 csatornás fejtekerccsel. A vizsgálat során FLAIR, T2-súlyozott, T2* gradiens echo, nagy felbontású, 3D T1-súlyozott gradiens echo szekvenciákat használtunk, és a protokoll tartalmazta a diffúziós tenzoros képalkotást is. A diffúziós MRI (DWI-MRI) felvételeket egyetlen SSSE (single shot spin echo) technikával (echo-sík képalkotó szekvencia 32 diffúziós kódolási irányban $b=800$ s/mm² és egy $b=0$ méréssel) készítettük. A teljes agyi lefedettséget 2 mm vastag, sorozatos axiális

szeletekkel értük el. A diffúziós MRI adatokból diffúzió súlyozott képek, átlagos diffúzivitási és ADC (apparent diffusion constant) térképek készültek automatikusan az iszkémiás lézióvolumen számítása céljából. A DWI-MRI szolgált az akut, iszkémiás léziók kimutatására a kórházon belüli és a 6 hónapos kontrollvizsgálat során. A DWI-hiperintenzitások (DWI+) térfogatának kiszámításához a manuális szegmentációval nyert lézióterületeket szoroztuk a szeletvastagsággal (mm^3). A FLAIR leképezés által mutatott magas jelintenzitású WMH-léziók és a gliotikus transzformációk jelezték a krónikus károsodás helyeit, ezeket együttesen vizsgáltuk. A WMH-térfogatok meghatározásához léziószegmentáló programot [toolbox (version 3.0.0) for Statistical Parametric Mapping] használtunk. Az akut DWI-lézió teljes feloldódását véleményeztük, ha a követés során nem észleltünk sem DWI+ sem FLAIR elváltozásokat ugyanazon a helyen. Gliotikus transzformációt állapítottunk meg, ha a korábbi DWI+ lézió helyén elváltozás volt látható a FLAIR felvételeken is. A vizsgálati paramétereket a következőképpen határoztuk meg:

- A DWI+, akut, iszkémiás elváltozások jelenléte és mennyisége a baseline kMRI-n (bDWI+). Ezek a léziók a műbillentyű-beültetéssel közvetlenül összefüggésbe hozható, procedurális iszkémiás károsodások (bSCIL) jelei.
- A fehérállományi WMH-elváltozások jelenléte és volumene a baseline kMRI-n (bWMH, bWMH-volumen). Ezek a beteg már meglévő, a műbillentyű-beültetésre kerüléskor is fennálló, krónikus agykárosodásának mértékét tükrözik.
- A DWI+, akut, iszkémiás léziók jelenléte és mennyisége a 6 hónapos kontroll során. Ezek a TAVI invazív procedurájával közvetlenül nem összefüggő, a fél éves utánkövetés időszaka alatt kialakult, akut, iszkémiás károsodások (newSCIL, newSCIL-volumen), melyek forrása potenciálisan a szubklinikus műbillentyű-trombózis – a CT-vel igazolt HALT – is lehet.
- Az új fehérállományi WMH-elváltozások jelenléte és volumene a 6 hónapos kMRI-n (newWMH, newWMH-volumen). Ezek magukba foglalják azon léziókat is, melyek a bDWI+ területek transzformációja következtében jöttek létre, illetve forrásuk potenciálisan a szubklinikus műbillentyű-trombózis – a CT-vel igazolt HALT – is lehet.

A klinikai tanulmány végpontjai:

Kutatásunk elsődleges végpontjaiként jelöltük meg:

- a feltételezhetően embóliás eredetű, tünetmentes agykárosodás kMRI jeleit a 6 hónapos vizsgálat során: DWI+, akut, iszkémiás léziók jelenléte és mennyisége (newSCIL, newSCIL-volumen);
- az új FLAIR elváltozások jelenlétét és volumenét (newWMH, newWMH-volumen) a 6 hónapos vizsgálat során.

Kutatásunk másodlagos végpontjaiként a következő klinikai végpontokat jelöltük meg:

- klinikailag tünetes stroke, TIA a TAVI-t követő 6 hónapban;
- az ACE-összpontszám változása a TAVI előtti és a 6 hónapos felmérés között (6 hónapos Δ ACE);
- bármilyen okú halálozás a 6. hónaptól a mortalitási utánkövetési időszakban [medián utánkövetés 3,1 (2.6; 3.5) év].

6 beteg szenvedett el klinikailag manifeszt periprocedurális stroke-ot, ezen eseteket a tünetmentes agykárosodásra vonatkozó számításokból kihagytuk. A halálozási adatokat az Országos Egészségbiztosítási Pénztár hivatalos halálozási nyilvántartásából szereztük be, és utánkövetés szempontjából egyetlen beteget sem veszítettünk el.

Statisztikai analízis

Minden statisztikai számítást R szoftverrel végeztünk (SPSS version 25.; IBM Corp., Armonk, NY, USA). Az adatok eloszlásának meghatározásához Kolmogorov-Smirnov tesztet használtunk. A folytonos változókat átlag \pm SD, vagy medián és interkvartilis tartományként adtuk meg. A diszkrét változókat százalékos gyakoriságukkal fejeztük ki. A csoportok közötti összehasonlítás érdekében a folytonos változókat a Student-féle t-próbával teszteltük normál eloszlás esetén, és a Mann-Whitney U-próbával, ha a normális eloszlás feltételezését elvetettük. A különböző időpontokban mért ACE-pontszámok különbségeit párosított Student-féle t-teszt segítségével hasonlítottuk össze. A kategorikus változók közötti különbségeket Fisher-féle egzakt próbával vagy Pearson χ^2 próbával teszteltük. Egy- és többváltozós lineáris regressziós analízist végeztünk annak meghatározására, hogy a HALT összefüggésben áll-e a kMRI végpontokkal vagy a neurokognitív kimenetekkel. Az egyváltozós elemzésekhez a korábbi vizsgálatok és klinikai bizonyítékok alapján várhatóan prediktív értékű paramétereket választottuk ki. Az

egyváltozós analízisben a $p < 0.05$ értékkel bíró paramétereket használtuk fel a többváltozós analízisben. Egy- és többváltozós Cox proporcionális hazard modellt használtunk a hazard arányok számításához. A túlélési elemzésben a $p \leq 0,1$ értékkel bíró változókat tettük a többváltozós regressziós elemzésbe, és a HALT-ot forszírozott változóként vezettük be. A korlátozott betegszám miatt az egyváltozós elemzésekbe az adattal rendelkező összes beteget bevontuk, míg a többváltozós modellekbe csak azok a betegek kerültek be, akik az összes tesztelt paraméterrel rendelkeztek. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Eredmények

A mitrális anulusz dinamikus morfológiájának vizsgálata

A három vizsgálati csoportunk (NC: $n=18$; FED: $n=32$, BD: $n=27$) demográfiai jellemzőit és a 2DTTE vizsgálat releváns eredményeit az *1. táblázat* foglalja össze. A BD csoportba tartozók fiatalabbak voltak a FED-es betegeknél és a kontrolloknál, de nembéli és testméretbéli különbség a 3 csoport között nem volt. A betegcsoportokban gyakoribb volt a diabétesz és a hipertónia előfordulása. A bal kamrai üregméretek és az EF szempontjából a csoportok nem különböztek. Bár a bal pitvari dilatáció mértéke hasonló volt a három kohorszban, a FED-es csoportban jelentősen több volt a súlyos MR, a pszeudokleft és a flail, ami számottevően nagyobb becsült kisvérköri szisztolés nyomással társult.

A mitrális billentyű geometriáját jellemző 3DTEE paramétereket, a *2. táblázat* foglalja össze. Az anulusz és a vitorlák felszíne, az anulusz AP és transzverzális átmérői és a vitorlák non planáris szöge szignifikánsan nagyobbak voltak a DMVD csoportban a kontrollokhöz képest. E tekintetben a BD csoport mutatta a legnagyobb eltérést, szignifikánsan felülmúlva a FED-es betegek paramétereit. Az anulusz ellipticitása és magassága között nem volt különbség, de a nyeregalak relatív mélységét jellemző AHCWR jelentősen kisebb volt BD-ben, mint FED-ben. A prolapszus összvolumenét és magasságát tekintve szintén a BD mutatta a legsúlyosabb eltérést.

1. táblázat A vizsgálati csoportok demográfiai és echokardiográfiai adatai.

BD=Barlow-betegség; FED=fibroelasztikus deficiencia; NC=normál kontroll; BSA=body surface area; EF=ejekciós frakció; LV EDV=left ventricular end diastolic volume; LV ESV=left ventricular end systolic volume; LAVi=left atrial volume indexed to BSA; sPAP=systolic pulmonary artery pressure; MR=mitrális regurgitáció

^a=szignifikáns eltérés az NC csoporttól; ^b=szignifikáns eltérés a BD és FED között

	NC (n=18)	FED (n=32)	BD (n=27)
Életkor (év)	57±16	62±12	51±14^b
Nő (n, %)	7 (39%)	13 (41%)	10 (37%)
BSA (m ²)	1,87±0,24	1,95±0,23	1,90±0,19
Hipertónia	10 (57%)	26 (82%)^a	13 (48%)^b
Diabétesz	0	3 (9%)^a	3 (11%)^a
EF (%)	65,4±5,3	67,1±6,1	66,2±5,8
LV EDV (ml)	105,5±29,4	128,2±40,8	133,1±49,9
LV ESV (ml)	37,5±16,5	43,9±12,7	44±18,4
LAVi (ml/m ²)	36,9±8,6	57,7±29,5^a	52,7±13,7^a
sPAP (Hgmm)	29±5	47±16^a	38±8^{a, b}
Mitrális regurgitáció			
nincs	6 (33%)	0^a	0^a
enyhe	11 (61%)	0^a	0^a
közepes	1 (6%)	2 (6%)	11 (41%)^{a, b}
súlyos	0	30 (94%)^a	16 (59%)^{a, b}
Flail	0	26 (81%)^a	10 (37%)^{a, b}
Kleft	0	12 (38%)^a	6 (22%)^{a, b}

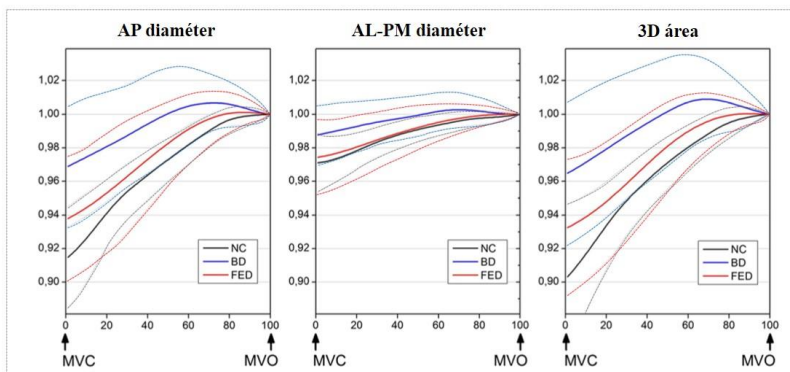
A mitrális billentyű dinamikus modelljei a geometriai paraméterek szisztole alatti időbeli változásáról is fontos információt nyújtanak. Az anulusz méretének, AP és transzverzális átmérőinek változását az idő függvényében a 3. ábra szemlélteti. A kontrollcsoportban és a FED csoportban a szisztole elején mérhető legkisebb átmérők és área a szisztole végéig egyenletesen nőnek. A FED-es anuluszok dinamikus áreaváltozása diszkrétan marad csak el a kontrollcsoporthoz képest, szignifikánsan csökkent értéket csak a 2D projektált felszín tekintetében mutatva (3D relatív áreaváltozás: FED vs. NC 6,81 vs. 9,69%, p=NS; 2D area fraction change: 8,9±4,6 vs. 12,2±5,3%; p<0.05). A BD csoportra is jellemző, hogy a diaméterek és az área minimum értékei a szisztole legelején mérhetők, majd növekednek, de a maximumát a szisztole második felében elérő túlnyúlást követően egy teleszisztolés csökkenés is megfigyelhető. E bifázisos jelleg – a végszisztolés értéket meghaladó teleszisztolés csúcs – a transzverzális átmérő-ido görbére kisebb mértékben jellemző, de szembeötlő az AP átmérő

és 3D área-idő grafikonokon. Az anulusz hipodinamicitása a Barlow betegekénél a legkifejezettebb. Az eltérés szignifikáns a normálcsoporthoz (BD vs. NC 3D relatív áreaváltozás: 4,40 vs. 9,69%; $p=0,001$; 2D area fraction change: $7,2\pm 4,5$ vs. $12,2\pm 5,3\%$; $p<0,01$) és trendszerű a FED csoporthoz viszonyítva (BD vs. FED 3D relatív áreaváltozás: 4,40 vs. 6,81%; $p=0,025$; 2D area fraction change: $7,2\pm 4,5$ vs. $8,9\pm 4,6\%$; $p=NS$).

2. táblázat A mitrális billentyű geometriájának statikus paraméterei.

BD=Barlow-betegség; FED=fibroelasztikus deficiencia; NC=normál kontroll; AP=anteroposterior; AL-PM=anterolaterális-poszteromediális; MAN=mitrális anulusz; AH=annular height; AHCWR=annular height commissural width ratio; ^a=szignifikáns eltérés az NC csoporttól; ^b=szignifikáns eltérés a BD és FED között

	NC (n=18)	FED (n=32)	BD (n=27)
Anuláris paraméterek			
AP diaméter (mm)	30,9±3,5	34,4±3,4^a	37,3±6,0^{a, b}
AL-PM diaméter (mm)	37,7±4,0	43,0±4,1^a	46,6±5,0^{a, b}
3D MAN área (cm ²)	10,6±2,3	13,3±2,4^a	15±2,8^{a, b}
Ellipticitási index (%)	117±29	125±10	126±13
Nonplanáris szög (°)	124.6±7.3	145,6±18,0^a	165,2±20,4^{a, b}
AH (mm)	4,0±1,0	3,7±1,4	4,2±1,5
AHCWR	15,7±3,7	13,9±5,6	13,1±4,1^a
Valvuláris paraméterek			
3D teljes vitorlafelszín (cm ²)	11,3±2,7	14,3±2,9^a	18,5±4,9^{a, b}
Prolapszus magassága (mm)	0,8±0,6	5,8±2,6^a	7,5±2,8^{a, b}
Prolapszus volumene (ml)	0,0±0,1	1,2±1,3^a	3,8±2,9^{a, b}



3. ábra A mitrális anulusz dinamikusan alakváltozása szisztolében, az idő függvényében. A folyamatosan változókat a végszisztolés értékre normalizálva vannak. A vastag vonalak az átlagértékeket, a szaggatott vonalak az SD-t jelölik. BD=Barlow-betegség; FED=fibroelasztikus deficiencia; NC=normál kontroll; MVC=mitral valve closure; MVO=mitral valve opening

A transzkatéteres aorta műbillentyű szubklinikus műbillentyű-trombózisa

A vizsgálatba 153 aorta sztenózisos beteget vontunk be (életkoruk $78,1 \pm 6,3$ év; 44% nő). Minden betegnél öntáguló műbillentyű (Medtronic CoreValve 8%; Medtronic Evolut R 66,3%; St. Jude Medical 25,7%) került beültetésre. TAVI-t megelőző kognitív felmérést 106 betegnél, TAVI-t követő, kórházon belüli felmérést 85 betegnél tudtunk végezni. A TAVI-t követő baseline kMRI vizsgálat 119 betegnél történt meg néhány napon belül [medián 4 (3; 5) nap]. A 6 hónapos kontrollviziten 131 beteg jelent meg. Náluk echokardiográfiát 129 esetben, CTA-t 116-ban, kontroll kMRI-t 118-ban, neurokognitív vizsgálatot 93 esetben tudtunk végezni. Az egyes vizsgálatok elmaradásának leggyakoribb oka a beteg kooperációjának vagy hozzájárulásának hiánya, a vizsgálattal kapcsolatos valamilyen kontraindikációs paraméter jelenléte (leggyakrabban a jelentősen beszűkült vesefunkció, illetve a pacemaker-beültetés) volt. A kiindulási és követési kMRI és a 6 hónapos CTA vizsgálatok teljes adatkészlete 91 betegnél állt végül rendelkezésünkre. A teljes vizsgálati protokollt hiánytalanul (3 ACE-teszt, 2 TTE, 2 kMRI, 1 CTA) 46 betegnél tudtuk elvégezni.

A HALT prevalenciája és prediktorai

2 betegnél a korai posztoperatív TTE vizsgálat kórosan emelkedett műbillentyű-grádienszt állapított meg még a kórházi tartózkodás alatt, amit klinikai tünetek nem kísértek. Ezen betegeknél akut CTA történt, ami HALT-ot igazolt, őket a további vizsgálatból kizártuk. A 6 hónapos CTA 10 betegnél igazolt HALT-ot (8,7%), a teljes kohorszunkban pedig előfordulási gyakorisága 10% volt. A HALT gyakrabban fordult elő a Portico billentyűknél, de a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns (Portico: 20%; Evolut R: 8,3%; CoreValve: 0%; $p=0,17$). Az orális antikoaguláns terápiaiban részesülők között a HALT ritkábban fordult elő (8 vs. 45%; $p=0,012$). Máskülönben a HALT pozitív és negatív csoportok között nem volt eltérés sem a demográfiai, sem a procedurális jellemzők tekintetében.

Koponya MRI leletek

A posztoperatív kiindulási vizsgálatnál a beavatkozással összefüggő SCIL 106 betegnél (bSCIL: 91%) volt kimutatható [medián léziószám: 6 (2; 10); median lézióvolumen: 222 (87; 590) mm^3]. A kiindulási medián bWMH-

volumen 19701 (8238; 29995) mm³ volt. 6 hónap múlva a páciensek 16%-ánál jelent meg newSCIL, azonos eloszlásban a HALT pozitív és negatív csoportok között. A WMH-volumen növekedését mértük 57 betegnél [57/118=48%, medián newWMH-volumen 58 (0; 322) mm³]. NewWMH-k gyakrabban fordultak elő (100 vs. 62%; p=0,047) és a medián newWMH-volumen nagyobb volt (319 vs. 50 mm³; p=0,039) a HALT pozitív betegek körében (3. táblázat). A posztprocedurálisan észlelt bSCIL-ek 39%-a tűnt el, a többi FLAIR+ elváltozásként kimutatható volt a 6 hónapos kMRI vizsgálat során is.

3. táblázat A vizsgálati csoportok 6 hónapos utánkövetés adatai HALT pozitív és HALT negatív csoportbontásban. A zárójelben lévő, dőlt betűs elemszámok azt mutatják, hány betegnél állt az adat rendelkezésre. A HALT pozitív csoport elemszáma nem tartalmazza a 2, akut HALT pozitív beteget.

^a=mindkét esetben TIA; AMG=aortic mean gradient; SCIL=silent cerebral ischemic lesion; WMH=white matter hyperintensity; ACE=Addenbrooke's Cognitive Examination; TIA=transient ischemic attack; 6 hónapos ΔACE=az ACE-pontszám változása az első, TAVI előtti kognitív teszt és a 6 hónapos teszt között

	Összes beteg (131)	HALT - (105)	HALT + (10)	p
Echokardiográfia				
6 hónapos Aorta V _{max} (m/s)	2,0±0,5 (129)	2,0±0,5 (103)	1,9±0,5 (10)	0,58
6 hónapos AMG (Hgmm)	8,5±5,5 (129)	8,5±5,8 (103)	8,7±4,6 (10)	0,93
6 hónapos koponya MRI				
6 hónapos newSCIL (n; %)	19/118 (16)	15/93 (16)	1/10 (10)	0,99
6 hónapos newSCIL-volumen (mm ³ , median [IQR])	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0,71
6 hónapos newSCIL-volumen (mm ³ , mean±SD)	17±68	19±71	2±5	0,71
6 hónapos newWMH (n; %)	57/87 (66)	43/69 (62)	8/8 (100)	0,047
6 hónapos newWMH-volumen (mm ³ , median [IQR])	58 (0;322)	50 (0;312)	319 (72;1656)	0,039
Neurokognitív paraméterek				
TIA/stroke/szisztémás embolizáció (n; %)	2 ^a /131 (2)	2/106 (2)	0/10 (0)	0,99
TAVI előtti ACE-pontszám	72,2±12,3 (106)	73,2±12,6 (71)	78,8±12,7 (5)	0,40
6 hónapos ACE-pontszám	73,7±12,9 (93)	74,6±12,4 (76)	75,8±15,6 (5)	0,84
6 hónapos ΔACE	1,3±8,5 (73)	1,0±8,5 (61)	-3,5±6,4 (2)	0,46

A koponya MRI leletek és a HALT összefüggése

Egyváltozós regressziós analízissel nem volt összefüggés a HALT és a newSCIL száma és volumene között. Ezzel szemben a HALT szignifikáns összefüggést mutatott a newWMH-volumen értékkel (beta: 0,69; 95% CI: 0,08-1,32; p=0,028). A pitvarfibrilláció a tünetmentes agykárosodás jól ismert rizikófaktora. Tanulmányunkban nem találtunk összefüggést a pitvarfibrilláció és a newSCIL jelenléte és volumene között, aminek kézenfekvő magyarázata a betegek hatékony stroke-preventív, antikoaguláns terápiája lehet. A CHA₂DS₂-VASc pontszám az embóliás kockázat kumulatív mutatója, de önmagában nem teszi szükségessé az antikoaguláns kezelés beállítását. A tünetmentes embóliás terhelés potenciális meghatározóit keresve megvizsgáltuk, hogy a CHA₂DS₂-VASc pontszám mutat-e összefüggést a tünetmentes agykárosodás jeleivel és azt találtuk, hogy a CHA₂DS₂-VASc pontszám szignifikánsan összefügg a 6 hónapnál mért newSCIL-volumen értékkel (beta: 0,05; 95% CI: 0,001-0,09; p=0,047). A newWMH-volumennel viszont ilyen összefüggés nem volt igazolható. A procedurális bSCIL hozzájárul a WMH-léziók szaporodásához, ezért nem volt meglepő, hogy szoros összefüggést mutatott a newWMH-volumen értékkel a 6 hónapos kontroll során (beta: 0,7; 95% CI: 0,53-0,89; p<0,001). A HALT-ot és a bSCIL-volument is tartalmazó többváltozós analízissel mindkét paraméter a newWMH-volumen szignifikáns meghatározója maradt (4. táblázat).

4. táblázat A szubklinikus koponya MRI léziók prediktorai.

HALT=hypoattenuated leaflet thickening; 6 hónapos newSCIL-volumen=silent cerebral ischemic lesion a 6 hónapos MRI-n; 6 hónapos newWMH=white matter hyperintensity a 6 hónapos MRI-n, ami a baseline MRI vizsgálaton nem ábrázolódott; bSCIL-volumen=silent cerebral ischemic lesion a baseline MRI-n (procedurális)

	Univariáns analízis			Multivariáns analízis		
	beta	95% CI	p	beta	95% CI	p
6 hónapos new SCIL-volumen						
HALT	-0,11	-0,37–0,14	0,38			
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,05	0,00–0,09	0,047			
Pitvarfibrilláció	0,08	-0,07–0,23	0,27			
6-hónapos newWMH-volumen						
HALT	0,69	0,08–1,32	0,028	0,79	0,20–1,39	0,009
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,09	-0,03–0,21	0,16			
Pitvarfibrilláció	0,15	-0,03–0,34	0,11			
Procedurális bSCIL-volumen	0,71	0,53–0,89	<0,001	0,58	0,18–1,00	<0,001

A neurokognitív funkció változása és annak meghatározói

A betegkohorsz átlagos kognitív teljesítménye nem változott a fél éves utánkövetési időszak alatt (preoperatív, posztoperatív, 6 hónapos ACE-pontszámok: $72,2 \pm 12,3$; $74,1 \pm 13,3$; $73,7 \pm 12,9$; $p > 0,05$ minden esetben). Kerestük a TAVI előtti neurokognitív teljesítmény és a különböző klinikai paraméterek közötti összefüggéseket. Egyváltozós lineáris analízisben a pre-TAVI ACE-pontszám összefüggött a betegek korával, képzettségi szintjével, CHA_2DS_2 -VASC pontszámával, a sztenotikus aorta billentyű nyitási áréájával és a kiindulási bWMH-volumennel. Többváltozós analízisben ezek közül csak az életkor és a képzettségi szint maradt prediktor. A 6 hónapos Δ ACE nem függött össze sem a procedurális bSCIL-volumennel, illetve ezen iszkémiás léziók gliotikus transzformációjával, sem a newWMH-volumen értékkel, de szignifikáns, negatív korrelációt mutatott a newSCIL-volumennel. Jelentős fordított arányú összefüggés állt fent a 6 hónapos Δ ACE és a TAVI előtti ACE-pontszám között, tehát a leggyengébb kognitív teljesítményt nyújtó AS-es betegek javultak legtöbbször kognitív teljesítményük tekintetében (5. táblázat).

Cerebrovaszkuláris események és mortalitás

A 6 hónapos kontrollon 131 beteg jelent meg, akik közül 115 betegnél tudtunk CTA vizsgálatot végezni az SLT megítélésére és 10 betegnél találtunk HALT-ot (8,7%). A 6 hónap alatt 2 beteg szenvedett el TIA-t, náluk HALT nem volt igazolható. Stroke nem fordult elő a betegpopulációnkban. A halálozás szempontjából középtávú utánkövetési adatok állnak rendelkezésünkre, a medián utánkövetési idő $3,1$ ($2,6$; $3,5$) év volt. Ez idő alatt 35 haláleset fordult elő, közülük 25 beteg HALT-státusza volt ismert. Az összhálaezésban nem volt különbség a HALT pozitív és HALT negatív betegek között ($6,2$ vs. $7,3$ haláleset/100 betegév). Egyváltozós Cox regressziós modellel a HALT nem függött össze a mortalitással [$p=0,84$; hazard ratio (HR): $0,86$; 95% CI $0,2$ - $3,7$]. A kMRI vizsgálati leleteket tekintve sem a bSCIL, sem a 6 hónapos newSCIL, sem a 6 hónapos newWMH nem bizonyult a mortalitás prediktorának. Többváltozós modellben viszont a procedurális tünetmentes iszkémiás léziókból származó gliotikus hegek a 6 hónapos kMRI vizsgálatnál szignifikánsan összefüggtek a mortalitás növekedésével ($p > 0,01$; HR: $7,8$; 95% CI $1,633$ - $37,260$), csakúgy, mint a pitvarfibrilláció és a korábban elszenvedett miokardiális infarktus.

5. táblázat A betegek baseline kognitív funkciójának és kognitív útvonalának prediktorai.
 ACE=Addenbrooke's Cognitive Examination; AVA=aortic valve area; SCIL=silent cerebral ischemic lesion; WMH=white matter hyperintensity; 6-month Δ ACE=az ACE-pontszám változása a TAVI előtti és a 6 hónapos tesztek között

	Univariáns analízis			Multivariáns analízis		
	beta	95% CI	p	beta	95% CI	p
TAVI előtti ACE-pontszám						
Életkor	-0,56	-0,88– -0,88	< 0,001	-0,81	-1,34– -0,27	< 0,001
Tanulmányi évek	1,41	0,87–1,95	< 0,001	1,88	1,10–2,65	< 0,001
TAVI előtti AVA	18,56	4,84–32,29	0,009			
CHA ₂ DS ₂ -VASc	-1,66	-3,10– -0,23	0,023			
Baseline WMH-volumen	-7,95	-14,72– -1,18	0,022			
6 hónapos ΔACE						
Életkor	0,40	-0,43–0,18	0,40			
Tanulmányi évek	0,01	-0,50–0,53	0,96			
TAVI előtti AVA	-2,88	-15,45–9,70	0,65			
CHA ₂ DS ₂ -VASc	-0,37	-1,57–0,83	0,54			
Baseline WMH-volumen	-0,82	-5,73–4,09	0,74			
Baseline SCIL-volumen	-0,39	-3,54–2,75	0,80			
TAVI előtti ACE-pontszám	-0,19	-0,35– -0,05	0,011	-0,18	-0,34– -0,03	0,024
6 hónapos newWMH-vol.	0,18	-2,76–3,12	0,90			
6 hónapos newSCIL-vol.	-4,69	-9,13– -0,27	0,038	-4,44	-8,73– -0,16	0,042
Gliotikus hegek a baseline SCIL-ből	-0,23	-5,51–5,06	0,93			

Következtetések

A mixomatózus mitrális billentyűbetegség két fő formája (FED, BD) közötti funkcionális anatómiai különbségek jellemzése:

A degeneratív mitrális billentyűbetegségek csoportjába tartozó FED és BD jelentősen eltér egymástól a mitrális anulusz geometriája tekintetében: Barlow-betegségben az anulusz átmérői és áréája jóval nagyobbak és a háromdimenziós nyeregalak ellapult szemben a fiziológiához közelálló alakkal bíró anuluszsal fibroelasztikus deficienciában. Markáns különbségek figyelhetők meg a két betegségben az anulusz dinamikus alakváltozásában is. FED-ben az anulusz kontraktilitáscsökkenése enyhe fokú, és a kontrakció mintázata szabályos, az anulusz dinamikája az egészséges kontrollokéhoz

hasonló. Barlow-betegségben az anulusz kontraktilitása jelentősen csökkent, és kóros, teleszisztolés túlnyúlás jellemzi. A felismert különbségek elősegíthetik az optimális sebészi technika és a beültetendő ring megválasztását sebészi mitrális plasztika végzésekor.

A transzkatéteres aorta műbillentyű-beültetést követően kialakuló tünetmentes műbillentyű-trombózis cerebrovaszkuláris hatásainak vizsgálata:

TAVI-t követően 91%-ban figyeltünk meg a beavatkozással összefüggő, akut, klinikai tünetekkel nem járó, agyi mikroembolizációra utaló kMRI eltérést. E léziók 61%-a volt azonosítható a 6 hónapos FLAIR felvételeken, hozzájárulva a krónikus fehérállományi károsodások szaporodásához és gliotikus heggé alakulva a mortalitás növekedéséhez. Megállapítottuk továbbá, hogy a szubklinikus műbillentyű-trombózis szorosan összefügg a kMRI-vel kimutatható, kumulatív, krónikus agykárosodást tükröző WMH-léziók számának és volumenének növekedésével a posztoperatív 6 hónapos kontrollnál. Ez alátámasztja azon feltevésünket, hogy a műbillentyű-trombózis repetitív, néma, agyi embolizációk forrása lehet. A szubklinikus műbillentyű-trombózis és a kognitív működés között nem találtunk kapcsolatot a 6 hónapos utánkövetésünk alatt, tehát rövidtávon a képalkotó vizsgálattal kimutatható agyi károsodás nem manifesztálódik kognitív hanyatlás formájában a transzkatéteres műbillentyű-trombózis klinikai szövődményeként.

Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények

1. **Apor A¹**, Nagy AI¹, Kovacs A, Manouras A, Andrassy P, Merkely B Three-dimensional dynamic morphology of the mitral valve in different forms of mitral valve prolapse - potential implications for annuloplasty ring selection. **Cardiovascular Ultrasound** 14: 1 Paper: 32, 7 p. (2016) ¹Megosztott első szerzők
IF: 1,598
2. **Apor Astrid¹**, Bartykowszki Andrea¹, Szilveszter Bálint, Varga Andrea, Suhai Ferenc I, Manouras Aristomenis, Molnár Levente, Jermendy Ádám L, Panajotu Alexis, Turáni Mirjam Franciska, Papp Roland, Karády Júlia, Kolossváry Márton, Kovács Tímea, Maurovich-Horvat Pál, Merkely Béla, Nagy Anikó Iona Subclinical leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve implantation is associated with silent brain injury on brain magnetic resonance imaging. **European Heart Journal-Cardiovascular Imaging** 23: 12 pp. 1584-1595. (2022) ¹Megosztott első szerzők
IF: 6,2
3. Jung Bernard, Delgado Victoria, Rosenhek Raphael, Price Susanna, Prendergast Bernard, Wendler Olaf, De Bonis Michele, Tribouilloy Christophe, Evangelista Arturo, Bogachev-Prokophiev Alexander, **Apor Astrid**, Ince Hüseyin, Laroche Cécile, Popescu Bogdan A, Piérard Luc, Haude Michael, Hindricks Gerhard, Ruschitzka Frank, Windecker Stefan, Bax Jeroen J, Maggioni Aldo, Vahanian Alec Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey **Circulation** 140: 14 pp. 1156-1169. (2019)
IF: 23,603