

A koszorúerek és az aortagyök ábrázolása komputer tomográfia angiográfiával

Doktori tézisek

Celeng Csilla

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományi Doktori Iskola



Témavezető:

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

Hivatalos bírálók:

Dr. Varga Albert, D.Sc., egyetemi tanár

Dr. Jánoskúti Livia, Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Bérczi Viktor, D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

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

Dr. Sallai László, Ph.D., klinikai főorvos

Budapest, 2017

1. BEVEZETÉS

Az elmúlt években a non-invazív komputer tomográfia angiográfiának (CTA) egyre nagyobb szerepe van a koszorúerek ábrázolásában. A CT térbeli felbontóképessége lehetővé teszi a koszorúér-plakkok anatómiai és morfológiai elemzését, míg időbeli felbontóképessége által képes a gyorsan mozgó koszorúerek ábrázolására. A 3-dimenziós (3D) CT felvételek továbbá lehetővé teszik a bonyolult anatómiai képletek ábrázolását, ezáltal a strukturális intervenciók tervezését (pld. transzkatéteres aortabillentyű beültetés).

A szív-CT azonban egy technikailag igényes vizsgálat, melynek során a szív folyamatos mozgása következtében kialakult mozgási műtermékek nehezítik a felvételezést. Az optimális időpontban végzett felvételezés (a lehető legkevesebb mozgás ideje alatt) nagy fontossággal bír a diagnosztikus képminőség elérésében.

Az egyik lehetőség a mozgási műtermékektől mentes felvételezésre a felvételezési ablak szinkronizálása a szív ciklus azon fázisával, ahol a legalacsonyabb a koszorúerek mozgása. A jelenlegi ajánlások alapján a felvételezés lehetőleg EKG-kapuzottan történik, a szív ciklus legbékésebb szakaszában, mely alacsony, stabil szívfrekvencia esetén a diastole középső szakasza, magasabb szívfrekvencia esetén a systole végső szakasza.

Egy másik módszer a kívánt képminőség elérésére a szívfrekvencia csökkentése. A koszorúér CT-re utalt betegek esetében <65/perc (lehetőleg <60/perc) szívfrekvencia esetén érhető el kiváló képminőség alacsony radiációs dózis mellett. Az elsővonalbeli szívfrekvencia-csökkentő β -blokkoló a metoprolol, melynek alkalmazása azonban a lehetséges kontraindikációk és mellékhatások (pl. reaktív légúti betegség, bradycardia, alacsony vérnyomás) miatt az egyes betegcsoportban korlátozott. A koszorúér-CT vizsgálat során a gyors és effektív szívfrekvencia csökkentés kívánatos. A rövid hatású intravénás (IV) esmolol ezért megfelelő alternatívája lehet a metoprololnak. Jelenleg az esmolol rutinszerűen használatos az intenzív osztályokon supraventriculáris arrhythmia kezelésére, azonban szív-CT vizsgálat előtti alkalmazása szívfrekvencia csökkentésre jelenleg "off-label".

A műtermékek nélküli felvételezés elengedhetetlen előfeltétele a pontos és reprodukálható méréseknek, főleg az anatómiailag bonyolult struktúrák esetében. A manuális mérés időigényes, és növeli az intra és inter-obszerver variabilitást. A forgalomban lévő fél-automata és automata szoftverek célja a képi analízis standardizálása, az intra és inter-obszerver variabilitás csökkentése, ezáltal a megbízható mérések biztosítása.

1.1 A koszorúerek ábrázolása CTA-val

A koszorúerek felvételezése általában a szív ciklus legbékésebb részében a diastole középső szakaszában történik. Magasabb szívfrekvenciájú betegek esetében azonban a diastole rövidebb, ezért a felvételezés a szív ciklus második legbékésebb szakaszában a systole végén megfelelő. A leggyakrabban használt módszer a relatív késés, mely során a képi rekonstrukció egy megelőző EKG-hullámot követően egy bizonyos késéssel indul, melyet az R-R távolság százalékában fejezünk ki. Egy másik módszer az abszolút késés, mely során a rekonstrukció, egy fix időpontban az R-hullám előtt vagy után kezdődik, milliszekundumban (ms) megadva. Megjegyzés, hogy a két rekonstrukciós módszer az eddigiekben kevés alkalommal került összehasonlításra.

1.2 Az aortagyök ábrázolása CTA-val

Az aortagyök bonyolult anatómiája következtében 3D-s felvételezése kulcsfontosságú. A CTA izotropikus felbontóképessége lehetővé teszi a képi adatok a tér 3 irányában történő rekonstrukcióját. Az aortagyök legszűkebb részét az annulus képezi, mely egy virtuális gyűrűnek felel meg, melyet az aortabilentyű 3 inzerációs pontja (hinge-pontok) alkot. A CTA egy kettős ferde sík alkalmazásával lehetővé teszi az inzerációs pontok egy síkban történő ábrázolását, ezáltal az annulus átmérőinek pontos mérését. Az annulus mellett nagy pontossággal mérhető az LVOT, a sinus Valsalva, a sinotubuláris junkció és az aorta ascendens.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1 Az optimális systolés fázis meghatározása abszolút késéssel

A koszorúerek gyors mozgása műtermékek kialakulásához vezet, ha sebességük meghaladja a CT időbeli felbontóképességét. A diastolében végzett felvételezés magasabb ill. változó szívfrekvencia esetén nem minden esetben megfelelő. Célkitűzésünk volt egy optimális systolés fázis meghatározása a koszorúerek sebessége alapján, különböző szívfrekvenciák esetén, abszolút késés alkalmazásával.

2.2 Az esmolol hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata a metoprolollal szemben

A koszorúerek diagnosztikus értékelése műtermék mentes felvételeket igényel, ezért szív-CT vizsgálat előtt szükséges a magas szívfrekvenciájú betegek megfelelő premedikációja. A leggyakrabban használt gyógyszer az IV metoprolol, melynek alkalmazását azonban lehetséges mellékhatásai egyes esetekben korlátozzák. Célkitűzésünk volt tehát a rövid hatású esmolol szívfrekvencia-csökkentő hatékonyságának vizsgálata a metoprolollal szemben. További célunk volt a bradycardia (<50/perc) és az alacsony vérnyomás (<100 Hgmm) kialakulásának vizsgálata az esmolol valamint a metoprolol csoportban.

2.3 Az aortagyök öröklődésének meghatározása CTA-val és transztorakális echokardiográfiával

Az aortagyök 2D és 3D képalkotása gyakran vezet mérési különbségekhez. Ezért az aortagyök átmérőinek öröklődési értékét is nagyban befolyásolhatja az alkalmazott mérési módszer. Munkánk során célkitűzésünk volt az aortagyök öröklődésének meghatározása CTA-val monozigóta (MZ) és dizigóta (DZ) ikrekben. Továbbá célunk volt az öröklődés meghatározása transztorakális echokardiográfiával (TTE), valamint a CTA és TTE eredmények összehasonlítása.

3. MÓDSZEREK

3.1 Vizsgálati módszerek és vizsgálati populáció az optimális systolés fázis meghatározásánál

A retrospektív vizsgálat során, a Massachusetts General Hospital, Radiológiai Részlegén, 2012 novembere és 2013 májusa közötti koszorúér CT-re utalt 21 beteg (14 férfi, 7 nő; átlagéletkor 53,6 év±13,1) adatait vizsgáltuk. Beválasztási kritérium volt, hogy a betegek systolés rekonstrukcióval rendelkezzenek (legalább 200 ms-tól 420 ms-ig). A betegeket szívfrekvencia alapján három csoportba osztottuk (<65/perc; 65-80/perc; >80/perc).

3.1.1 A koszorúerek sebességének meghatározása

A koszorúér szegmentációs ajánlás alapján, hat koszorúér eredése került rögzítésre: a jobb koszorúér (RCA), az akut marginális ág (AM1), a hátsó leszálló ág (PDA), a bal főtörzs (LM), az első obtus marginális ág (OM1) valamint a második diagonális ág (D2). A koszorúerek 3D mozgását, az eredési pontok x, y, z koordinátáinak segítségével kalkuláltuk. A koszorúerek sebességét a megtett út és az eltelt idő (20 ms) hányadosaként fejeztük ki. Az egyes koszorúerek optimális sebességét a minimum sebességek átlagolásával határoztuk meg, külön-külön az egyes szívfrekvencia-csoportokban. Egy adott koszorúér legoptimálisabb rekonstrukciós idejének az R-R távolság azon időpontja számított, melynek során a koszorúér átlagsebessége a legalacsonyabb volt.

Tíz beteg előzetes koszorúér-sebességei alapján, a legalacsonyabb átlagsebesség a vizsgált (200-420 ms) időintervallum középső szakaszában volt megfigyelhető. Ennek alapján a vizsgált intervallumot három szakaszra osztottuk: 200-260 ms (korai), 280-340 ms (középső), 360-420 ms (késői) szakaszra, majd az egyes szakaszok közötti sebesség-különbségeket részletesen megvizsgáltuk.

3.2 Vizsgálati módszerek és vizsgálati populáció az esmolol vs. metoprolol tanulmányban

A Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív és -Érgyógyászati Klinikán, 2013 áprilisa és 2013 szeptembere között zajló randomizált, egy-centrumú, fázis III klinikai vizsgálatban, két IV β -adrenerg receptor blokkoló szívfrekvencia-csökkentő gyógyszer hatása került összehasonlításra, koszorúér-betegség gyanúja miatt, koszorúér CT-re utalt betegekben. A vizsgálatba orális metoprolol előkezelés ellenére >65 /perc szívfrekvenciájú betegek kerültek beválasztásra. Kizárási kritérium volt a nem sinus ritmus, β -blokkoló kontraindikáció (aszma, krónikus obstruktív tüdőbetegség, dokumentált atrioventrikuláris-blokk, súlyos fokú aorta stenosis, súlyos fokú bal kamra elégtelenség: <30 ejekciós frakció) illetve alacsony vérnyomás jelenléte (<100 Hgmm). A tanulmányban összesen 650 koszorúér CT-re utalt beteget vizsgáltunk, melyből 574 beteg volt alkalmas a vizsgálatban való részvételre. A már jelenlévő ≤ 65 /perc szívfrekvencia miatt IV β -blokkoló 162 beteg esetében nem került alkalmazásra. A vizsgálatba ezek alapján összesen 412 beteg (a vizsgálat előtt >65 /perc szívfrekvencia) került bevonásra, majd randomizálásra a metoprolol vagy esmolol csoportba. IV esmololt 204 betegben alkalmaztunk, míg IV metoprololt 208 beteg kapott.

3.2.1 Gyógyszer adagolási protokoll és szívfrekvencia monitorozás

A >65 /perc szívfrekvenciájú betegek 50 mg, míg a ≥ 80 /perc szívfrekvenciájú betegek 100 mg orális metoprolol előkezelésben részesültek. A szívfrekvenciát 60 perccel a β -blokkoló alkalmazása után, közvetlenül a szív-CT vizsgálat előtt újra mértük. Azon betegek akiknél az orális előkezelés ellenére a szívfrekvencia >65 /perc volt randomizálásra kerültek az IV esmolol vagy IV metoprolol csoportba. A megfelelő randomizáció elérése miatt páros héten esmololt, páratlan héten metoprololt alkalmaztunk. Az IV metoprololt 5 mg dózisokban adagoltuk 3 percenként, addig amíg a cél-szívfrekvenciát (≤ 65 /perc), vagy a metoprolol maximális dózisát (20 mg) el nem értük.

Az esmolol 500mg/10 ml elegyét bólusokban (100-, 200-, 200-mg) adagoltuk, 3 percenként, míg a cél-szívfrekvenciát (≤ 65 /perc), vagy

az esmolol maximális dózisát (500 mg) el nem érték. A vérnyomást minden beadott bólus után monitoroztuk. Alacsony vérnyomás (<100 Hgmm) vagy bradycardia (<50/perc) kialakulása esetén, a β -blokkoló alkalmazását felfüggesztettük. A szívfrekvenciát érkezéskor (T1), közvetlenül a vizsgálat előtt (T2), légvétel alatt, a kontraszt anyag beadásakor (TS), közvetlenül a vizsgálat után (T3), valamint 30 perccel a vizsgálatot követően (T4) rögzítettük. Adverz eseménynek számítót a β -blokkoló adminisztrációja következtében megváltozott egészségi állapot, mely szoros obszerváció alatt sem változott és a továbbiakban gyógyszeres kezelést igényelt.

3.3 Vizsgálati módszerek és vizsgálati populáció az aortagyök öröklődés meghatározásakor

A tanulmány vizsgálati populációja a Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív és -Érgyógyászati Klinikán, 2013 áprilisa és 2014 júliusa között végzett, BUDAPEST-GLOBAL (Burden of Atherosclerotic Plaques Study in Twins - Genetic Loci and the Burden of Atherosclerotic Lesions) vizsgálatba bevont 202 iker (61 monozigóta (MZ) és 40 dizigóta (DZ), azonos nemű ikerpár). A BUDAPEST-GLOBAL tanulmány egy prospektív, egycentrumú, klasszikus ikervizsgálat, melynek célkitűzése a koszorúér-betegség genetikai és környezeti hátterének vizsgálata. A Magyar Ikerregiszter alapján azonosított, kaukázusi etnikai csoporthoz tartozó ikrek, a tanulmányban önkéntes alapon vettek részt. A CTA analízisből 2 ikerpár került kizárára nem megfelelő képminőség (1 ikerpár) valamint a beleegyező nyilatkozat visszavonása miatt (1 ikerpár). A TTE csoportból 8 ikerpár került kizárára nem megfelelő képminőség miatt. Ezek alapján CTA-val összesen 198 míg TTE-vel 186 ikret vizsgáltunk. Ezenkívül minden vizsgálatban résztvevő ikernél komplex fizikális vizsgálatot, valamint antropometriai méréseket végeztünk. Utóbbi magába foglalta a derékbőség, magasság és súly mérését, valamint a BMI kalkulációt. Továbbá a CTA vizsgálat előtt rögzítettük a brachiális vérnyomást. Az általános kardiovaszkuláris rizikófaktorokat (magas vérnyomás, diabetes mellitus, dyslipidaemia, dohányzási szokások) a résztvevők előzményeiből azonosítottuk. A vizsgálatban résztvevők mindegyike aláírta a tájékozott beleegyezést.

3.3.1 Az aortagyök CTA analízise

A CTA analízist követően egy tapasztalt vizsgáló mérte az LVOT, annulus, sinus Valsalva, sinotubuláris junkció valamint az aorta ascendens átmérőit. Az analízis során használt fél-automata szoftver a TAVI beavatkozások előtt használatos, az aortagyök pontos vizsgálatához szükséges orientációs síkokat hozott létre. Az axiális sík igazítása automatikusan történt az aorta billentyűk inzerációs pontjai alapján. A pontok eltolódása esetén manuális korrekció történt. Az annulus-sík alapján a szoftver automatikusan mérte az LVOT, annulus, sinus Valsalva, sinotubuláris junkció valamint az aorta ascendens átmérőit. Egy adott képlet átmérőit a rövid valamint hosszú átmérők átlaga alapján határoztuk meg. Az intra-obszerver reprodukálhatóság vizsgálata miatt az előbbieken részletezett méréseket ugyanazon vizsgáló lemérte 20 ikerpár esetében. Az inter-obszerver reprodukálhatóság során egy másik tapasztalt vizsgáló végezte el ugyanezen méréseket. Az ikrek zigozitása a vizsgálók számára nem volt ismert.

3.3.2 Az aortagyök TTE analízise

Az aortagyök átmérőit 2D TTE-vel szintén egy tapasztalt vizsgáló mérte (az ikrek zigozitása, valamint a CTA eredmények a vizsgáló számára nem voltak ismertek). A mérések standard 2D protokoll szerint a megfelelő ajánlások alapján történetek. Az LVOT, az annulus, a sinus Valsalva, a sinotubuláris junkció valamint az aorta ascendens átmérőit parasternális hosszmetsetben, az “inner edge to inner edge” módszerrel mérte a vizsgáló. Az LVOT és az annulus átmérői “zoom mode”-ban kerültek lemérésre. Az intra-obszerver reprodukálhatóság megállapítására ugyanazon vizsgáló 20 ikerpárban újramérte az aortagyök egyes paramétereit. Az inter-obszerver reprodukálhatóság során egy másik tapasztalt vizsgáló végezte el ugyanezen méréseket. A CTA és TTE közötti intermodalitás különbséget szintén kalkuláltuk.

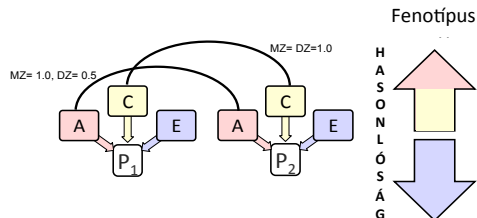
3.4 Statisztikai analízis

3.4.1 Az esmolol vs. metoprolol vizsgálat minta nagyságának kalkulációja

Az esmolol vs. metoprolol vizsgálat populációjának kalkulálása egy korábbi tanulmány alapján történt, melyben metoprolol premedikációban részesülő betegek 83%-a érte el a ≤ 65 /perc cél-szívfrekvenciát. Ezek alapján egy 10%-os non-inferioritás határt határoztunk meg a klinikailag maximum elfogadható különbségnek a responderek aránya között a két gyógyszercsoportban. Elsődleges célunk volt, hogy a vizsgálatban a responderek aránya legalább 73% legyen. Kalkulációnk alapján összesen 595 betegre (297/298 az egyes kezelési csoportokban) volt szükség a responderek aránya közötti különbség megállapításához.

3.4.2 Az öröklődési értékek megállapítása

Az ikrek közötti eltéréseket az additív genetikai hatások (A), a közös környezeti hatások (C), a domináns genetikai hatások (D) valamint az egyedi környezeti hatások (E) határozzák meg. Az additív genetikai hatás (A) az MZ ikrekben teljes mértékben (1.0) korrelál, míg a DZ ikrek esetében a korreláció 0.5. A közös környezeti hatás (C) az ikrekben teljes mértékben korrelál. Az egyedi környezeti hatás (E) az ikerpároknál nem mutat korrelációt (**1. Ábra**). Az öröklődési értékek számolása egy egyváltozós genetikai strukturális egyenlet modell alapján történt, melyben az ikrek közötti eltéréseket az A, C, D, E látens változók határozták meg. Ezt a modellt ACE vagy ADE modellnek is nevezik.



1. Ábra ACE modell

A: additív genetikai hatás; C: közös környezeti hatás; E: egyedi környezeti hatás

4. EREDMÉNYEK

4.1 Az optimális systolés fázis abszolút késéssel

Az optimális systolés fázis meghatározásához, 21 különböző szívfrekvenciájú betegben 6 koszorúér eredési pontot vizsgáltunk 12 időpontban (összesen 1488 koszorúér eredési pont), a systolés rekonstrukció ideje alatt. A koszorúerek eredési pontja 24 esetben nem volt értékelhető rossz képminőség, vagy az adott koszorúér hiánya miatt. Összességében nem találtunk korrelációt a koszorúér-sebességek és a különböző szívfrekvenciák között (RCA: $r=-0,08$, $p=0,75$; AM1: $r=-0,48$, $p=0,03$; PDA: $r=-0,31$, $p=0,17$; LM: $r=-0,14$, $p=0,54$; OM1: $r=-0,17$, $p=0,45$; D2: $r=-0,16$, $p=0,48$).

Az **1. Táblázat** az egyes koszorúerek minimális sebességeit ábrázolja milliméter/szekundumba (mm/s), a különböző szívfrekvenciák esetén. A minimális koszorúér-sebességek az egyes szívfrekvencia-csoportok között szignifikáns különbséget nem mutattak, kivétel az AM1 ág ($p=0,005$) a <65/perc vs. >80/perc ($p=0,03$), és a 65-80/perc vs. >80/perc ($p=0,006$) szívfrekvencia csoportok között.

1. Táblázat Minimális koszorúér-sebességek az egyes szívfrekvencia-csoportokban (mm/s)

RCA: jobb koszorúér; AM1: első akut marginális ág; PDA; hátsó leszálló ág; LM: bal főtörzs; OM1: első obtus marginális ág; D2: második diagonális ág

	<65	65-80	>80	Összes	<i>p</i>
RCA	14,2	12,4	12,6	13,1	0,880
AM1	19,5	21,9	9,4	16,9	0,005
PDA	22,1	15,8	15,0	17,7	0,413
LM	12,9	11,9	11,5	12,1	0,940
OM1	14,0	13,8	11,8	13,2	0,774
D2	14,1	12,6	12,7	13,1	0,884

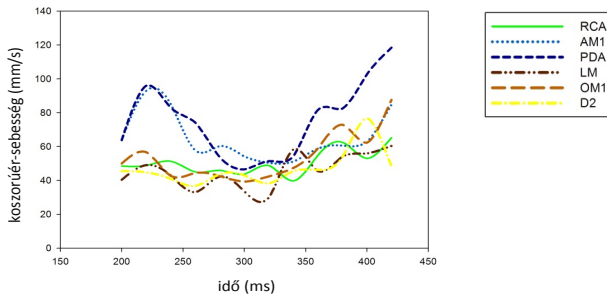
A 2. Táblázat az egyes koszorúerek optimális rekonstrukciós időpontjait mutatja a systolés fázis alatt, milliszekundumban (ms). Szignifikáns különbség az optimális időpontok között csak az RCA-nál volt megfigyelhető ($p=0.019$) 65-80/perc vs. >80/perc szívfrekvenciák között.

2. Táblázat Az optimális systolés rekonstrukció időpontjai az egyes szívfrekvencia-csoportokban (ms)

RCA: jobb koszorúér; AM1: első akut marginális ág; PDA; hátsó leszálló ág; LM: bal főtrzs; OM1: első obtus marginális ág; D2: második diagonális ág

	<65	65-80	>80	Összes	<i>p</i>
RCA	326	357	269	317	0,019
AM	343	311	334	329	0,451
PDA	326	274	277	292	0,177
LM	300	263	257	273	0,249
OM	311	343	289	314	0,294
D2	277	306	303	295	0,542

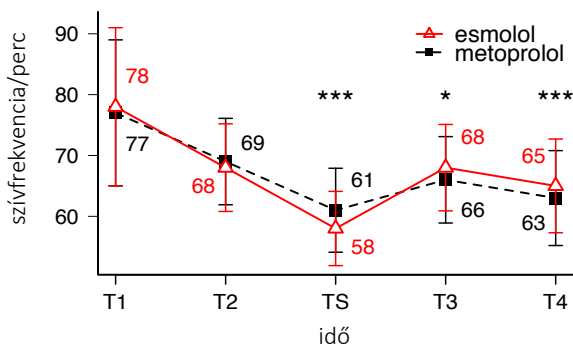
A 21 beteg analízise során az átlag koszorúér-sebességek a vizsgált 200-420 ms időintervallum középső szakaszában (280-340 ms) szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak (mind $p<0,005$) az intervallum korábbi és későbbi szakaszaihoz képest (**2. Ábra**).



2. Ábra A koszorúerek átlagsebességei 200 és 420 ms között
A legalacsonyabb koszorúér-sebesség a vizsgált időintervallum (200-420 ms) középső szakaszában (280-340 ms) között volt megfigyelhető.

4.2 Az esmolol hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata a metoprolollal szemben

A betegfelvétel az időközi analízist követően azonnal befejeződött, mivel az IV esmolol szívfrekvencia-csökkentő hatása a metoprololnál előnyösebbnek bizonyult. Az esmolol és metoprolol csoportba tartozó betegek klinikai tulajdonságai szignifikánsan nem különböztek egymástól (esmolol csoport átlagéletkor: $56,9 \pm 10,8$; metoprolol csoport átlagéletkor: $57,6 \pm 12,2$; 104 és 97 nő). A vizsgálat során átlagosan $325,6 \pm 158,4$ mg IV esmololt és $10,7 \pm 6,3$ mg IV metoprololt alkalmaztunk. Az átlag érkezési és közvetlen a vizsgálat előtti szívfrekvencia az esmolol és metoprolol csoportban szignifikánsan nem tért el egymástól (T1: 78 ± 13 vs. 77 ± 12 ; $p=0,65$ és T2: 68 ± 7 vs. 69 ± 7 ; $p=0,60$). A vizsgálat alatti szívfrekvencia azonban az IV esmololt kapott betegek esetében szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult az IV metoprololt kapott betegekhez képest (TS: 58 ± 6 vs. 61 ± 7 ; $p<0,0001$). Másfelől a szívfrekvencia közvetlen a vizsgálatot követően valamint 30 perccel a vizsgálat után az esmolol csoportban szignifikánsan magasabb volt, a metoprolol csoporthoz képest (T3: 68 ± 7 vs. 66 ± 7 ; $p<0,01$; és T4: 65 ± 8 vs. 63 ± 8 ; $p<0,0001$; **3. Ábra**).



3. Ábra Átlag szívfrekvencia az esmolol és metoprolol csoportban

A piros háromszögek jelölik az esmolol, míg a fekete négyzetek a metoprolol csoport átlagos szívfrekvenciáját. T1: érkezési időpont; T2: vizsgálat előtti időpont; TS: vizsgálati időpont; T3: közvetlen a vizsgálat utáni időpont; T4: 30 perccel a vizsgálat utáni időpont; * $p<0,01$; *** $p<0,0001$

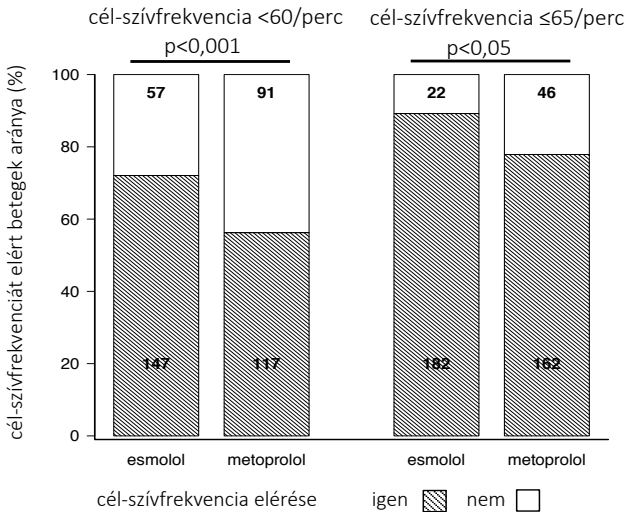
A systolés és diastolés vérnyomásban a két csoport nem mutatott szignifikáns különbséget (**3. Táblázat**).

3. Táblázat Systolés és diastolés vérnyomás (Hgmm) az esmolol és metoprolol csoportban

T1: érkezés; T2: vizsgálat előtt; T3: vizsgálat után; T4: elbocsátáskor; átlag értékek \pm SD

	esmolol (n=204)	metoprolol (n=208)	<i>p</i>
T1			
systole	142 \pm 22	146 \pm 21	0,195
diastole	87 \pm 12	87 \pm 12	0,819
T2			
systole	144 \pm 21	145 \pm 20	0,918
diastole	86 \pm 13	87 \pm 12	0,945
T3			
systole	128 \pm 20	131 \pm 19	0,053
diastole	74 \pm 12	75 \pm 12	0,522
T4			
systole	132 \pm 20	134 \pm 21	0,414
diastole	79 \pm 11	80 \pm 12	0,589

Az esmolol csoportban a 204 betegből 182 beteg (89%) érte el a ≤ 65 /perc szívfrekvenciát, míg a metoprolol csoportban 208 betegből 162 beteg (78%) ($p < 0,05$). A ≤ 60 /perc szívfrekvenciát az esmolol csoportban 204 betegből 147 beteg (72%), míg a metoprolol csoportban 208 betegből 117 (56%) érte el ($p < 0,001$; **4. Ábra**).



4. Ábra A cél-szívfrekvenciát elért betegek aránya a metoprolol és az esmolol csoportban

Az oszlopdiagram a cél-szívfrekvenciát (≤ 60 /perc és ≤ 65 /perc) elért betegek arányát ábrázolja az esmolol és metoprolol csoportban.

Egyetlen beteg sem mutatott bradycardiát (< 50 /perc szívfrekvencia) a β -blokkoló adminisztrációt követően (az esmolol csoportban a legalacsonyabb szívfrekvencia 53/perc, a metoprolol csoportban 52/perc volt). Alacsony vérnyomás (< 100 Hgmm) azonban 19 (9,3%) betegben alakult ki a esmolol, míg 8 betegben a (3,8%) a metoprolol csoportban közvetlen a vizsgálatot követően (T3; $p < 0,05$). Fontos azonban, hogy 30 perccel a vizsgálatot követően (T4) az esmolol csoportban csupán 5 betegnél (2,5%), míg a metoprolol csoportban 8 betegnél (3,8%) ($p = 0,418$) volt megfigyelhető alacsony vérnyomás (< 100 Hgmm). Egyetlen beteg sem szorult hospitalizációra vagy gyógyszeres kezelésre alacsony vérnyomás miatt és a vérnyomás minden esetben rövid időn belül (maximum 2 óra) normalizálódott. Megjegyzés, hogy a CT vizsgálóban eltöltött idő (T2-T3) az esmolol és metoprolol csoportban szignifikánsan nem különbözött egymástól ($21,1 \pm 7,5$ vs. $21,8 \pm 7,9$ perc; $p = 0,428$).

4.3 Az aortagyök öröklődése CTA-val és TTE-vel

A prospektív vizsgálatba összesen 198 iker (118 MZ, 80 DZ; átlagéletkor MZ 54,5±9,7, DZ 58,3±8,4 év; 126 nő) vett részt. A MZ és DZ ikrek tulajdonságai az életkor kivételével ($p=0,004$) szignifikáns különbséget nem mutattak. A CTA-val és TTE-vel mért átmérőket illetve az inter-modalitási értékeket a **4. Táblázat** mutatja.

4. Táblázat CTA-val és TTE-vel mért aortagyök átmérők milliméterben (mm)

CTA: komputer tomográfia angiográfia; TTE: transztorakális echokardiográfia; LVOT: bal karmai kiáramlási pálya

Átmérők (mm)	CTA				TTE				Inter-modalitás
	Összes (n = 198)	MZ (n = 118)	DZ (n = 80)	<i>p</i>	Összes (n = 186)	MZ (n = 108)	DZ (n = 78)	<i>p</i>	<i>p</i>
LVOT	23,2 ± 2,4	23,2 ± 2,5	23,3 ± 2,2	0,92	18,9 ± 2,3	18,9 ± 2,4	18,9 ± 2,2	0,99	<0,001
Annulus	23,4 ± 2,1	23,3 ± 2,2	23,5 ± 1,9	0,43	19,7 ± 2,4	19,8 ± 2,3	19,5 ± 2,5	0,52	<0,001
Sinus Valsalva	32,8 ± 3,6	32,7 ± 3,4	32,9 ± 3,7	0,69	33,0 ± 5,1	33,5 ± 5,3	32,3 ± 4,7	0,11	0,34
Sinotubuláris junkció	28,2 ± 3,1	27,9 ± 2,9	28,7 ± 3,4	0,07	25,5 ± 3,3	25,1 ± 3,3	26,1 ± 3,4	0,05	<0,001
Aorta ascendens	30,5 ± 3,6	30,2 ± 3,4	30,9 ± 3,6	0,13	30,7 ± 3,9	30,5 ± 3,9	31,0 ± 4,0	0,41	0,12

A CTA-val és TTE-vel mért átmérők hasonlóak voltak a MZ és DZ ikrekben. Az inter-modalitási különbséget illetően a CTA-val és TTE-vel mért átmérők szignifikáns különbséget mutattak az LVOT, annulus és sinotubuláris junkció esetében (mind $p<0,001$), azonban a sinus Valsalva és aorta ascendens átmérői a két képalkotóval nem különböztek egymástól szignifikánsan ($p=0,34$; $p=0,12$).

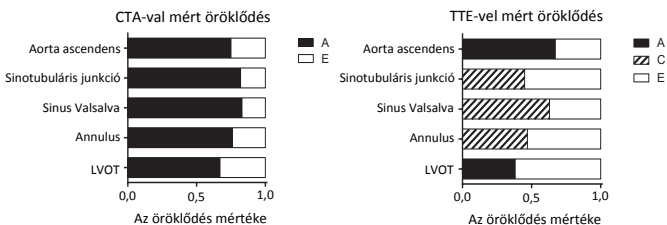
Az intra-obszerver reprodukálhatóság mindkét modalitás esetében kiválóan minősült: CTA (0,98-0,99) és TTE (0,96-0,99). Az inter-obszerver reprodukálhatóság TTE esetében alacsonyabb volt az összes aortagyök paraméter tekintetében a CTA-hoz viszonyítva: 0,58-0,94 vs. 0,94-0,99. Az intra és inter-obszerver reprodukálhatóság eredményeit az **5. Táblázat** mutatja.

5. Táblázat CTA és TTE inter és intra-obszerver reprodukálhatóság

ICC: intraklassz korrelációs koefficiens; CI: konfidencia intervallum; CTA: komputer tomográfia angiográfia; TTE: transztorakális echokardiográfia; LVOT: bal karmai kiáramlási pálya

Változók	CTA		TTE	
	Inter-obszerver ICC (95% CI)	Intra-obszerver ICC (95% CI)	Inter-obszerver ICC (95% CI)	Intra-obszerver ICC (95% CI)
LVOT	0,99 (0,97 - 0,99)	0,99 (0,97 - 0,99)	0,59 (0,35 - 0,76)	0,98 (0,97 - 0,99)
Annulus	0,94 (0,89 - 0,97)	0,99 (0,97 - 0,99)	0,58 (0,33 - 0,75)	0,96 (0,94 - 0,98)
Sinus Valsalva	0,99 (0,98 - 0,99)	0,99 (0,99 - 1,00)	0,88 (0,79 - 0,93)	0,97 (0,94 - 0,98)
Sinotubuláris junkció	0,95 (0,92 - 0,98)	0,98 (0,97 - 0,99)	0,77 (0,61 - 0,87)	0,96 (0,92 - 0,97)
Aorta ascendens	0,99 (0,98 - 0,99)	0,99 (0,98 - 1,00)	0,94 (0,90 - 0,97)	0,99 (0,97 - 0,99)

Az öröklődési értékeket illetően a CTA-val mért összes átmérő esetében az AE modell bizonyult a leginkább illeszkedőnek, ami az aortagyök paraméterek erős öröklődésére utal. A TTE-vel mért paramétereknél az aorta ascendens valamint az LVOT esetében az AE modell míg a sinotubuláris junkció, sinus Valsalva és az annulus esetében a CE modell bizonyult a leginkább illeszkedőnek. Ezen eredmények alapján a TTE-vel mért paraméterek leginkább gyenge öröklődést, vagy annak teljes hiányát mutatták (5. Ábra).



5. Ábra Az aortagyök átmérők öröklődése CTA-val és TTE-vel
CTA: komputer tomográfia angiográfia TTE: transztorakális echokardiográfia; A: additív genetikai hatás; C: közös környezeti hatás; E: egyedi környezeti hatás; LVOT: bal karma kiáramlási pálya

5. KÖVETKEZTETÉSEK

A koszorúér CTA egy technikailag igényes vizsgálat, mely során mozgási műtermékek nehezíthetik a felvételezést. A diagnosztikus képminőség elérésének egyik lehetséges módja a felvételezési ablak szív ciklussal történő szinkronizálása, a koszorúerek legalacsonyabb sebessége alatt. A koszorúér CTA felvételek leggyakrabban a szív ciklus nyugalmi fázisában készülnek, ami alacsony szívfrekvencia esetén a diastole középső szakasza. Magas szívfrekvencia esetén azonban a systole vége valamint a diastole korai fázisa alatt alkalmasabb a képi rekonstrukció. Vizsgálatunkban az R hullámot követő 200-420 ms alatt a koszorúerek optimális rekonstrukciója jelentős különbségeket mutatott. Alacsonyabb koszorúér-sebességek voltak megfigyelhetők a vizsgált időintervallum középső szakaszában (280 és 340 ms között), ezért a systolés felvételezés végzése inkább egy rövid időintervallum alatt, mint egy egész fázisban javasolt.

A koszorúér CTA diagnosztikus pontossága nagymértékben függ a szívfrekvenciától. A β -blokkolók a leginkább alkalmazott gyógyszerek a szívfrekvencia csökkentésére, azonban a korábbiakban csak kevés vizsgálat hasonlította összes az egyes β -blokkolók hatásosságát. Az általunk végzett vizsgálatban az ultra-rövid hatású IV esmolol hatásosságát vizsgáltuk a gyakrabban alkalmazott metoprolollal szemben. Eredményeink alapján az IV esmolol fokozatos, bólusban történő adagolása legalább annyira hatásos a szívfrekvencia csökkentésre mint az IV metoprolol.

A korábbi aortagyök öröklődését vizsgáló tanulmányok TTE méréseket alkalmaztak az öröklődés megállapítására. Az eredmények alapján az aortagyök átmérők gyenge öröklődést mutattak. A CTA-val végzett mérések lehetővé teszik az öröklődés pontosabb vizsgálatát. Vizsgálatunkban a CTA-val mért aortagyök átmérők erős, míg a TTE-vel mért átmérők gyenge, vagy az öröklődést teljes hiányát mutatták. Ezek alapján az öröklődési értékek jelentős mértékben függenek a választott képzési módszertől.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

6.1 Az értekezésben felhasznált nemzetközi közlemények

1. **Celeng C**, Vadvala H, Puchner S, Pursnani A, Sharma U, Kovacs A, Maurovich-Horvat P, Hoffmann U, Ghoshhajra B. (2016) Defining the optimal systolic phase targets using absolute delay time for reconstructions in dual-source coronary CT angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*, 32: 91-100. **IF: 1.880**
2. **Celeng C**, Kolossvary M, Kovacs A, Molnar AA, Szilveszter B, Horvath T, Karolyi M, Jermendy AL, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Karady J, Voros S, Jermendy G, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2016) Aortic root dimensions are predominantly determined by genetic factors: a classical twin study. *Eur Radiol*. In press **IF: 3.640**
3. 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. (2015) 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. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 9: 139-145. **IF: 2.472**

6.2 További nemzetközi közlemények

1. **Celeng C**, Takx RA, Ferencik M, Maurovich-Horvat P. (2016) Non-invasive and invasive imaging of vulnerable coronary plaque. *Trends Cardiovasc Med*, 26: 538-547. **IF: 3.075**
2. **Celeng C**, Maurovich-Horvat P, Ghoshhajra BB, Merkely B, Leiner T, Takx RA. (2016) Prognostic Value of Coronary Computed Tomography Angiography in Patients With Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care*, 39: 1274-1280. **IF: 8.934**

3. Kovacs A, Molnar AA, **Celeng C**, Toth A, Vago H, Apor A, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Kosa J, Lakatos P, Voros S, Jermendy G, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2016) Hypertrophic Cardiomyopathy in a Monozygotic Twin Pair: Similarly Different. *Circ Cardiovasc Imaging*, 9: 1-7. **IF: 5.771**
4. Pursnani A, **Celeng C**, Schlett CL, Mayrhofer T, Zakroysky P, Lee H, Ferencik M, Fleg JL, Bamberg F, Wiviott SD, Truong QA, Udelson JE, Nagurney JT, Hoffmann U. (2016) Use of Coronary Computed Tomographic Angiography Findings to Modify Statin and Aspirin Prescription in Patients With Acute Chest Pain. *Am J Cardiol*, 117: 319-324. **IF: 3.154**
5. Szilveszter B, **Celeng C**, Maurovich-Horvat P. (2016) Plaque assessment by coronary CT. *Int J Cardiovasc Imaging*, 32: 161-172. **IF: 1.880**
6. 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. (2016) The effect of iterative model reconstruction on coronary artery calcium quantification. *Int J Cardiovasc Imaging*, 32: 153-160. **IF: 1.880**
7. **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. (2015) Multimodality Imaging of Giant Right Coronary Aneurysm and Postsurgical Coronary Artery Inflammation. *Circulation*, 132: e1-5. **IF: 17.202**
8. Pursnani A, Schlett CL, Mayrhofer T, **Celeng C**, Zakroysky P, Bamberg F, Nagurney JT, Truong QA, Hoffmann U. (2015) Potential for coronary CT angiography to tailor medical therapy beyond preventive guideline-based recommendations: insights from the ROMICAT I trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 9: 193-201. **IF: 2.472**
9. Bartykowszki A, **Celeng C**, Karolyi M, Maurovich-Horvat P. (2014) High Risk Features on Coronary CT Angiography. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*, 7: 9279. **IF: N/A**

10. Ghoshhajra BB, Lee AM, Engel LC, **Celeng C**, Kalra MK, Brady TJ, Hoffmann U, Westra SJ, Abbara S. (2014) Radiation dose reduction in pediatric cardiac computed tomography: experience from a tertiary medical center. *Pediatr Cardiol*, 35: 171-179. **IF: 1.310**
11. Kovacs A, Tapolyai M, **Celeng C**, Gara E, Faludi M, Berta K, Apor A, Nagy A, Tisler A, Merkely B. (2014) Impact of hemodialysis, left ventricular mass and FGF-23 on myocardial mechanics in end-stage renal disease: a three-dimensional speckle tracking study. *Int J Cardiovasc Imaging*, 30: 1331-1337. **IF: 1.810**
12. Schlett CL, Ferencik M, **Celeng C**, Maurovich-Horvat P, Scheffel H, Stolzmann P, Do S, Kauczor HU, Alkadhi H, Bamberg F, Hoffmann U. (2013) How to assess non-calcified plaque in CT angiography: delineation methods affect diagnostic accuracy of low-attenuation plaque by CT for lipid-core plaque in histology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 14: 1099-1105. **IF: 3.669**

Magyar nyelvű közlemény

1. **Celeng C**, Maurovich-Horvat P, Merkely B. (2015) Akut koronária szindróma prevenciója és kezelése. *Metabolizmus*, 13: 49-52. **IF: N/A**