

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Multimodalitás létjogosultsága a kardiológiában: a
non-invazív kivizsgálástól az invazív terápiás
lehetőségekig**

Dr. Rácz Ágnes Orsolya jelölt

Témavezető: Dr. Kolozsvári Rudolf Viktor



DEBRECENI EGYETEM

Laki Kálmán Doktori Iskola

Debrecen, 2024

Multimodalitás létjogosultsága a kardiológiában: a non-invazív kivizsgálástól az invazív terápia lehetőségeiig

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a Klinikai Orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Rác Ágnes Orsolya, okleveles orvos

Készült a Debreceni Egyetem Laki Kálmán doktori iskolája
(Kardiovaszkuláris megbetegedések programja) keretében

Témavezető: Dr. Kolozsvári Rudolf Viktor

Az értekezés bírálói: Dr. Fülöp Péter, PhD
Dr. Jermendy Ádám Levente, PhD

A bírálóbizottság:
elnök: Dr. Balla György, akadémikus
tagok: Dr. Fülöp Péter, PhD
Dr. Jermendy Ádám Levente, PhD
Dr. Harmati Gábor, PhD
Dr. Barna Sándor, PhD

Az értekezés védésének helyszíne és időpontja:
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Augusztai Nagyelőadó
2024.05.23. 14 óra

1 BEVEZETÉS ÉS IRODALMI ÁTTEKINTÉS

1.1 Iszkémiás szívbetegség

Az iszkémiás szívbetegség (ISZB), ezen belül az akut koronária-szindróma (ACS), amely magába foglalja az instabil angina pectoriszt, az ST-szegment elevációval nem járó miokardiális szívinfarktust (NSTEMI) és az ST-szegment elevációval járó miokardiális szívinfarktust (STEMI), még mindig az egyik vezető halálok Európában és Észak-Amerikában. 2017-es adatok alapján az ISZB világviszonylatban 126 millió embert érintett, ami a világ népességének 1,72%-át teszi ki. Európában az ISZB prevalenciája 3547 százezer főre tekintve. Míg Európában csökkenő, Magyarországon emelkedő tendenciát mutat az ISZB incidenciája. A STEMI előfordulása stagnál, míg az NSTEMI gyakorisága folyamatos emelkedést mutat.

Stabil angina pectorisz szindróma esetén, melyet legtöbbször koronária szűkület okoz, a szív oxigén igénye és ellátása közti egyensúly fokozatosan, de még reverzibilisen sérül. Ezekben az esetekben a mellkasi panaszok első lépésben terheléskor jelentkeznek, mivel a sztenotikus szakasz nem tud kellően kitágulni, így nem tudja kielégíteni a miokardium magasabb oxigén igényét. ACS esetén azonban a miokardium oxigénellátásában hirtelen és irreverzibilis zavar lép fel. Az ISZB legjelentősebb rizikófaktorai közül, nem befolyásolhatóak a nem, a kor, a genetika, míg befolyásolható vagy kezelhető tényezők az elhízás, a dohányzás, az egészségtelen táplálkozás, a mozgásszegény életmód, a hipertónia, a cukorbetegség, a hiperlipidémia és a veseelégtelenség.

Az ateroszklerózis az iszkémiás szívbetegséghez, majd esetleges ACS-hez vezető elsődleges ok, amely már gyermekkorban elkezdődik és élethosszig tart. Az ateroszklerózis, egy lassú szubintimális gyulladásos folyamat, amely felgyorsulhat a fent említett rizikófaktorok hatására. Fontos szerepet töltenek be a veleszületett immunitás tagjaként a monoklonális sejtek, amelyek jelző molekulái a sejtek felszínén elhelyezkedve segítik a további gyulladásos sejtek érfalba történő bejutását, valamint a sejtek maguk is további enzimeket termelnek, amelyek a plakkok instabilitását segítik elő (citokinek, metalloproteáz). Az ateroszklerotikus folyamat kialakulásában számos vazoaktív anyag is részt vesz, mint a hisztamin, leukotriének, valamint jelentős szerepet töltenek be a T-helper sejtek is. Bár a folyamatnak generalizált hatása van az egész érrendszerre, a koronáriák esetében mégis legtöbbször fokális eltéréseket láthatunk [5]. A koszorúerek legsérülékenyebb részei a proximális szegmensek, valamint a bifurkációs pontok. A fokális megjelenésben szerepet játszik az endoteliális nyíróerő, amely

hemodinamikai faktorként a fibro-ateromatózist befolyásolja, az endoteliális nyíróerő továbbá hatással van az endotél differenciálódására is. A plakkok terjedése és növekedése többféleképpen is történhet. Pozitív remodelációról beszélünk abban az esetben, ha a plakkok kifelé kezdenek el növekedni, amely az érintett érszakasz kompenzatórikus kitágulását eredményezi. Ennek a megjelenési formának eleinte nincsen lumenszűkítő hatása, amíg el nem éri a legalább 40%-ot. A következő lépésben azonban a plakkok elkezdnek a lumen felé terjedni, amely idővel hemodinamikai akadályt okozhat. A szövettani vizsgálatok alapján, a pozitív remodeláció a makrofágok számának és ezzel egyidőben a nekrotikus magok számának növekedésével járnak együtt. Ezzel szemben negatív remodeláció esetén az ér teljes átmérője csökken, ezzel koronária sztenózist okozva, főleg cukorbetegekben. Több vizsgálat alátámasztotta, hogy azonos geometriai tulajdonságokkal rendelkező plakkok esetén, a pozitívan remodelált plakkok tetején elhelyezkedő fibrotikus sapkában magasabb nyírófeszültség volt jelen, amely a plakk ruptúrára hajlamosít, valamint patológiai vizsgálatok során kiderült, hogy a lipidekben gazdag, általában nekrotikus maggal és vékony fibrotikus sapkával rendelkező ateróma szintén hajlamosabb a plakk ruptúrára, amely következményes miokardiális infarktushoz vezet.

STEMI-ben a trombusképződés oka általában a plakk megrepedése, erózió vagy meszes nodulusok jelenléte, míg NSTEMI-ben a részleges vagy teljes érelzáródás vezető oka a plakk eróziója. A plakk ruptúra elsődleges oka a plakk fibrotikus sapkájának elvékonyodása a kollagén anyagcsere zavara miatt. Ennek bekövetkezését követően a lipidben gazdag magba vér kerül, amely vérrög képződéshez vezet. Plakk erózió során az első lépés az oxidatív stressz hatására kialakuló endotél sejtek apoptózisa, amelyet követően a fibrotikus sapka elvékonyodik, majd helyenként teljesen eltűnik. A plakkok morfológiai vizsgálatában nagy segítséget nyújt a koronária komputer tomográfias (CCT) vizsgálat, amely segítségével kimutatható a jellegzetes szalvétagyűrű jel (napkin-ring) és a foltos meszesedés is, amely ACS tekintetében erős prognosztikai jelentőséggel bírnak.

1.1.1 Iszkémiás szívbetegség diagnosztikai lehetőségei

Non-invazív technikák

- Szívultrahang: könnyen elérhető, nem invazív, nem jár sugárterheléssel. A vizsgálat során információt nyerhetünk a szisztolés bal – és jobb kamra funkcióról, a bal kamrai

szegmentumok falmozgásáról, a lehetséges billentyű eltérésekről és a szívüregek méreteitől.

- Terheléses elektrokardiogram: könnyen elérhető, költséghatékony, nem jár sugárterheléssel, azonban a szenzitivitása alacsony. Információt nyerhetünk a beteg terhelhetőségéről, vérnyomás dinamikájáról, esetleges ritmuszavarok és ISZB-re utaló EKG jelek kialakulásáról.
- Szív komputer tomográfia (CCTA): széles indikációs kör jellemzi, a legelterjedtebb azonban továbbra is a koronária betegség. A CCTA vizsgálat működése röntgensugár alapú és a szövetek különböző röntgensugár elnyelési képességén alapszik. Natív vizsgálat során alacsony sugárdózis mellett megítélhető a koronáriák meszesedésének mértéke, amelyet az Agatston score segítségével számszerűsíthetünk, amely a kardiovaszkuláris (CV) rizikóbecslés tekintetében nagy jelentőséggel bír. Kontrasztanyag használatával kiegészítve a vizsgálatot, megfelelő előkészítéssel (alacsony pulzus) és megfelelő CT berendezéssel, EKG vezérelt módon a koronária betegségek mértéke jó szenzitivitással diagnosztizálható. A koronária CT negatív prediktív értéke közel 100%-os. Akut mellkasi panaszok esetén, amikor az ACS nem egyértelmű, „triple rule out” vizsgálat is végezhető, amely során egy CT vizsgálaton belül vizsgálhatjuk a három mellkasi katasztrófa jeleit: ACS, tüdőembólia és az aorta disszekció. A CCTA nagy felbontású morfológiai és funkcionális képalkotásra is alkalmas, amely jelentős segítség az egyre nagyobb teret hódító különböző strukturális beavatkozások, valamint elektrofiziológiai eljárások esetén.
- Terheléses szívizom perfúziós szcintigráfia (SPECT): sugárterheléssel járó vizsgálat, amely során a szívizom perfúziós kapacitásáról kaphatunk információt radioaktív izotóppal jelzett farmakonok bejuttatásával.
- Dobutamin stressz szívultrahang (DSE): kétdimenziós (2D) szívultrahang kombinációja farmakológiai terheléssel. A vizsgálat során dobutamin adagolása és EKG monitorozás mellett folyamatos figyeljük a szívizom kontraktilitását. Amennyiben dobutamin hatására a bal kamrai szegmentumok hipokinetikussá válnak, feltételezhető, hogy az adott területet ellátó koronária szteotikus
- Dobutamin stressz mágneses rezonancia vizsgálat: Hasonló elven működik, mint a DSE vizsgálat. A szív mágneses rezonancia vizsgálat (CMRI) fő diagnosztikai előnye azoknál a betegeknél van, akiknél nem nyerhető értékelhető metszet szívultrahanggal.

- Viabilitás vizsgálat CMRI-vel: posztinfarktusos betegek esetében információ nyerhető a koronáriák ellátási területének életképességéről. Ez a vizsgálati módszer segítséget nyújthat, többek között például egy krónikusan elzáródott koronária esetén annak eldöntésében, hogy érdemes-e megnyitni az adott eret. A módszerhez kontrasztanyag (gadolinium) használata szükséges. Egészséges szívizom esetében megtartott vaszkularizáció mellett, a kontrasztanyag csak néhány percig látható a szívizomban, ezután kimosódik. Sérült szívizom esetén azonban, a kontrasztanyag teljes kimosódása (eltűnése), akár 20-30 percet is igénybe vehet. A kontrasztanyag injektálást követően 10-15 perccel készített felvételek (késői halmozásos képek) alapján így megmondható, hogy a szívizom sérülés/hegesedés milyen mértékű.

Invazív technikák

- Koronarográfia: arany standard vizsgálati módszer a koronáriák vizsgálatában. Előnye, hogy egyben diagnosztikus és ha szükséges, terápiás eljárás is. Hátránya, hogy invazív és sugárterheléssel jár. A vizsgálat artériás behatolásból történik (radiális, femorális) és azon keresztül történik a koronáriák szájadékának kanülálása, majd kontrasztanyag adását követően röntgen cső alatt kerülnek leképzésre a koronáriák. ACS esetén mihamarabb érdemes a koronarográfia és szükség szerint a perkután koronária intervenciót (PCI) elvégzése.
- Frakcionált áramlási tartalék (FFR): koronarográfias vizsgálat során végezhető fiziológiás index. Egy speciális drót segítségével maximális vazodilatáció mellett megmérhető a szűkület előtti és utáni nyomás. Az FFR értéket a disztális középnyomás és a proximális középnyomás hányadosa adja meg, amely 0,8 alatti érték esetén utal szignifikáns koronária szűkületre. Az FFR által vezérelt revaszkularizációs stratégia egyértelműen megbízhatóbb, mint a vizuális értékelés.
- Intravaszkuláris ultrahang (IVUS): arany standard eljárás a plakk analízisben. Koronarográfia során a koronária lumenébe vezetett ultrahang katéterrel elkülöníthetőek az érfal rétegei, valamint pontos információt kaphatunk a plakkok morfológiájáról.
- Optikai koherencia tomográf (OCT): egy optikai fej a fény szóródása okozta interferencia segítségével nyújt információt az ér belső felületéről.

ACS esetén az elsődlegesen választandó diagnosztikai eljárás továbbra is a koronarográfia, szükség és lehetőség szerint a PCI, ezen belül is a sztent beültetés. A natív koszorúerekben végzett sztent beültetés hatásait széles körben vizsgálták. A sztent beültetés következtében a koronáriák geometriája megváltozik. Korábbi tanulmányunkban azt tapasztaltuk, hogy a 2D invazív angiográfias képekből történő 3 dimenziós (3D) rekonstrukció során nyert paraméterek hasznos információt nyújthatnak. Bizonyítást nyert többek között, hogy a koronária szűkület területének százalékos értéke és a plakk térfogata jól korrelál az FFR-rel.

A szűkületek funkcionális értékelése során a TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) áramlás és a TIMI frame count (TFC) hasznos módszernek bizonyultak. A TFC mérés alapja, hogy az injektált kontrasztanyag a beadást követően hányadik képkockánál jelenik meg a koronária eredésénél, majd mikor, hány képkocka után éri el a koronária végét. A TIMI áramlásnak három fokozata van. TIMI 0 esetén a koronáriában nincsen anterográd áramlás, TIMI 1 esetén az érben a kontrasztanyag anterográd bejut, de az ér disztális szakaszáig nem jut el, TIMI 2 esetén a kontrasztanyag az érintett koronárián csökkent sebességgel áramlik végig, míg TIMI 3 esetén a koronária áramlás megfelelő. ACS esetén a TIMI 0-2 előfordulása 15-26%-ra tehető. French és munkatársai vizsgálataik során megállapították, hogy 3 héttel a PCI után mért TFC érték független prediktora az ötéves túlélésnek, illetve, hogy SPECT vizsgálattal a perfúziós defektus kiterjedése jól korrelál a megnövekedett TFC értékével.

Számos tanulmány vizsgálta a koszorúér trombus és a plakkanyag embolizációjának szerepét is, mind eszközös, mind gyógyszeres prevenció formájában. Eszközös kezelés esetén, speciális katéteres technika segítségével történő trombus aspirációról, míg gyógyszeres kezelés esetén, intravénás trombocita aggregáció gátló használatáról beszélünk. Farooq és munkatársai azt feltételezték, hogy bizonyos aspirációs módszerekkel megelőzhető lenne a makroembolizáció, mikor a plakkanyag az epikardiális koronáriák szintjén embolizálódik, más módszerekkel pedig csökkenthető lenne a mikroembolizáció a kapillárisok szintjén, ezzel csökkentve az esetleges lassú vagy no-reflow mértékének kialakulását. Tanaka és munkatársai a lassú koronária áramlás vagy no-reflow jelenségének kialakulását, egyértelműen a koszorúér-mikroembolizációnak tulajdonítják. No-reflow esetén az adott szegmens koronária áramlása elégtelen, azonban egyértelmű mechanikai akadály nem azonosítható. A legtöbb korábbi vizsgálatot 3D rekonstrukciók felhasználásával modelleken és stabil koszorúér-betegségben végezték, nem pedig ACS-es betegekben.

1.2 Aorta sztenózis

Az aorta sztenózis (AS) a leggyakoribb primer billentyű betegség, amelynek gyakorisága a kor előrehaladtával egyre növekszik, így ez a betegség leginkább az idősebb populációt érinti. Normál esetben, az aorta billentyű három tasakból áll (jobb koronáriás tasak (RC), bal koronáriás tasak (LC) és non-koronáriás tasak (NC)), azonban egy veleszületett abnormalitás esetén a populáció 2%-ban az aorta billentyű csupán két tasakból áll, ebben az esetben bikuszpídális aorta billentyűről beszélünk.

A fejlődő világban az AS-t reumás láz is okozhatja, de általában az ok leggyakrabban egy lassú, progresszív kalcifikációs folyamat, amely során első lépésben a billentyű megvastagszik, kalcifikáció kezdődik, majd az évek során a meszesedés annyira előrehalad, hogy akadályozza a billentyű mozgását, ezzel áramlási akadályt okozva. Az AS kezdeti szakasza hosszan tart, gyakorlatilag tünetmentes, amely során a szív adaptálódik a bal kamrai kiáramlási obstrukció romlásához a miokardium hipertrófia által. Átmenetileg emelkedik a bal kamra szisztolés funkciója, azonban ezzel egy időben romlik a diasztolés funkció. Ezen kompenzatórikus folyamat azonban csak egy ideig tudja fenntartani a megfelelő verővolument. Idővel a szívizom elkezd kimerülni, a szisztolés funkció fokozatosan csökken és elkezdenek megjelenni a szívelégtelenségre jellemző tünetek: nehézlégzés, csökkent terhelhetőség, mellkasi fájdalom, szédülés, eszméletvesztés, ritmuszavar, ödéma. A tünetek megjelenését követően a beteg állapota általában gyorsan progrediál.

Az AS súlyosságának meghatározásához az elsőként választandó (arany standard) vizsgálati módszer továbbra is a szívultrahang. Az AS súlyosságát három paraméter alapján tudjuk megbecsülni: a billentyű feletti átlag (MG)- és maximális nyomásgrádiens (PG), az aorta billentyű nyílása felett mért maximális áramlási sebesség (V_{\max}) és az aorta billentyű területe (AVA). Általában súlyos AS-ről akkor beszélünk, ha az $AVA \leq 1 \text{ cm}^2$, az $MG > 40 \text{ Hgmm}$ és a $V_{\max} > 4 \text{ m/s}$.

A szívultrahangos paraméterek alapján négy csoportba osztható az AS: magas grádiensű AS, alacsony áramlású/alacsony grádiensű AS megtartott szisztolés bal kamra funkcióval, alacsony áramlású/alacsony grádiensű AS csökkent szisztolés bal kamra funkcióval és normál áramlású/alacsony grádiensű AS megtartott szisztolés bal kamra funkcióval.

A betegek közel egyharmadánál, akiknél bár az $AVA \leq 1 \text{ cm}^2$, a V_{\max} és a nyomásgrádiensek nem feltétlenül korrelálnak az AVA-val.

Ezekben az esetekben gyakran okoz nehézséget a billentyűcsere megfelelő időpontjának meghatározásában, ami felveti egy másik vizsgálati módszer szükségességét, a súlyosság pontos megítélésének céljából.

A legújabb CCTA vizsgálatok, amelyek a sztenotikus/elmeszesedett aorta billentyűre fókuszálnak, segítséget nyújthatnak a diagnózisban, ha a szívlultrahangos eredmények nem egyértelműek.

In vitro és *in vivo* vizsgálatok is azt mutatták, hogy egészséges aorta billentyű esetén a végszisztolés retrográd áramlás spirális jellegű azokon a területeken, ahol a vér kinetikus energiája magas. Ez a jelenség elsősorban a felszálló aorta legnagyobb görbületénél figyelhető meg. A spirális jelleg az áramlás optimalizálása miatt létfontosságú, hogy ne alakuljon ki áramlási instabilitás az aortán. Súlyos aorta sztenózis (SAS) esetén a véráram sebessége megnő, az aorta billentyű felett excentrikus áramlást hoz létre, így az áramlás a fiziológiástól eltérő lesz. Az áramlási viszonyok változása miatt a felszálló aorta dilatációja, akár disszekciója következhet be, míg sejtszinten a trombocita aktivációra és ezáltal trombus képződésre hajlamosíthat.

A SAS kezelésére, régen kizárólag a mellkas feltárással járó sebészi aorta billentyű csere (SAVR) volt a megoldás, azonban a közelmúltban alternatív módszereként, speciális esetekben és betegcsoporton belül, bevezették a transzkatóéteres aorta billentyű-beültetést (TAVR), amelyet elsősorban magas műtéti rizikójú betegcsoporton végeznek. TAVR mellett szól a beteg magas életkora, valamint a műtéti rizikót növelő társbetegségek jelenléte: veseelégtelenség, szívelégtelenség, cukorbetegség, súlyos tüdőbetegség. A TAVR részesítendő továbbá előnyben a fent említetteken túl, korábbi szívműtét, korábbi mellkas besugárzás, porcelán aorta vagy súlyos mellkas deformitás esetén is. A beavatkozás előtt minden esetben kötelező CCTA vizsgálat elvégzése az anatómia viszonyok felmérése és a billentyű pontos méretének meghatározása miatt. Ugyancsak szükséges a behatolási kapu megtervezése miatt aorta és alsó végtagi CTA is, amelyre leggyakrabban a femorálisz artériát választják, azonban jelentős meszesedés és sztenózis esetén szóba jöhet transzaortikus, transzapikális vagy karotisz artérián történő behatolás is [49]. A CCTA vizsgálatok bevezetésével számos szövődmény elkerülhetővé vált, amelyek közül leggyakoribbak a perifériás érsérülések voltak.

2 CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálataink első részében 2D koronarogramokból 3D rekonstrukciókat készítettünk, amelyeket megvizsgáltunk STEMI-ben és NSTEMI-ben

Hipotézisünk az volt, hogy a koronária szűkület, valamint a plakkok/léziók 3D paraméterei, különösen a legkisebb lumenális paraméterek, mint például a terület és az átmérő, előre jelezhetik az ACS-ben bekövetkező áramlási változásokat

Ugyancsak feltételeztük, hogy az ACS két fő formájában (STEMI és NSTEMI), PCI-t követően áramlási különbségek lehetnek, mivel a plakkok morfológiája, összetétele eltérő a két csoport között.

Végül, de nem utolsó sorban korrelációt valószínűsítettünk a PCI-t követő TFC változások mértéke és a 3D paraméterek között.

Továbbá megvizsgáltuk, hogy a betegek amely alcsoportja igényelhet kiegészítő terápiát a PCI-t követő koronária áramlás javításához, akár eszközös, akár farmakológiai, azaz glikoprotein (GP) IIb/IIIa receptor gátló szer használata révén.

Vizsgálataink második részében hipotézisünk az volt, hogy SAS-ban szenvedő betegeknél a bevezetőben említett hemodinamikai változások befolyásolhatják a CCTA vizsgálatban a kontrasztanyag-sűrűség mértékét a perivalvularis régiókban, azaz a denzitás értékek eltérnek a SAS-ban szenvedő betegek és normál aorta billentyűvel (NAB) rendelkező betegek között.

Másodsorban feltételeztük, hogy SAS esetében a CCTA során mért denzitás értékek korrelációt mutathatnak a szívvultrahanggal mért paraméterekkel.

3 BETEGBEVÁLASZTÁS ÉS MÓDSZEREK

3.1 Akut koronária szindrómában a kulprit ér áramlásának és a plakk 3D paramétereinek vizsgálata

Vizsgálataink első részében a DEKK Kardiológiai és Szívsebészeti Klinikán kezelt, akut miokardiális infarktuson átesett betegek kerültek beválasztásra: 71 STEMI és 73 NSTEMI. Az összes beválasztott betegnek az akut esemény kapcsán koronarográfia és PCI, azon belül is sztent implantáció történt. Figyelembe vettük továbbá a betegek demográfiai adatait (kor, nem), releváns kardiovaszkuláris rizikófaktorokat (dohányzás, túlsúly, hipertónia, diabétesz, anamnézisben szereplő akut miokardiális infarktus, PCI), valamint a préhoszpitális ellátás során

alkalmazott gyógyszeres terápián belül a nátrium-heparin (Na-heparin) használatát. Az adatokat a klinikai információs rendszerből (MedSolution, T-Systems, Frankfurt, Germany) nyertük ki.

Az összes koronarográfiás vizsgálat Klinikánk hemodinamikai laborjában, GE Innova System (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) berendezés segítségével történt, a felvételek sebessége 15/sec-ra volt állítva. A beavatkozáshoz Omnipaque 350 mg/mL (GE Healthcare, USA) vagy Visipaque 300 mg/mL (GE Healthcare, USA) típusú kontrasztanyagot használtunk 3mL/sec sebességgel, 6mL mennyiséggel. A bevásztáskor a TIMI 0-1 áramlás kizárási kritérium volt.

Első lépésben a koszorúér áramlási sebességének objektív mérésére TFC-t használtunk. A TFC méréseket a koronária intervenció előtt és után is három-három alkalommal végeztük el és a kapott értékek átlagával számoltunk.

Második lépésben, a kulprit érszakasról a koronarográfiás felvételekből kiválasztottunk két koronarogramot, ahol a szögelfordulás minimum 25 fokos volt. Mindkét felvételen megjelöltük a kulprit ér legproximálisabb és legdisztálisabb ép szakaszát, majd a két pont közti szakasról 2D és 3D koronária és plakk rekonstrukció történt a QAngioXA 3D (QAngio®XA 3D Research 1.0 kiadás, Medis Specials bv, Leiden, Hollandia) program segítségével.

Harmadik lépésben a TFC és a 3D paraméterek közötti korrelációt vizsgáltuk meg a STEMI és az NSTEMI alcsoportokon belül és a csoportok között.

3.2 Aorta sztenózis súlyosságának meghatározása CCTA vizsgálat segítségével

Minden bevásztott beteg először Klinikánk ambulanciáján jelent meg, ahol demográfiai adatgyűjtés, anamnézis felvétel és fizikális vizsgálatot követően szívultrahang történt.

Az 1. csoportba olyan betegek kerültek bevásztásra, akiknél szívultrahanggal az AVA $\leq 1 \text{ cm}^2$ volt, tehát SAS-ban szenvedtek. Társbetegségeik és egyéb paramétereik alapján TAVR indikáció állt fenn, így protokoll szerint CCTA vizsgálatot végeztünk. Az első csoport megnevezése a továbbiakban: SAS.

A 2. csoport esetében a felvételi és kizárási kritériumok ugyanazok voltak, mint az 1. csoport esetében, kivéve, hogy az AVA $> 1 \text{ cm}^2$ és a transzvalvuláris csúcssebesség $\leq 2,5 \text{ m/s}$ volt. Ezek a betegek korábban krónikus koszorúér-betegség iránydiagnózissal CCTA-n estek át

koszorúér vizsgálat céljából. A második csoport megnevezése a továbbiakban: NAB (normál aorta billentyű).

Kizárásra azon betegek kerültek, akik 18 év alattiak voltak, nem járultak hozzá a CCTA elvégzéséhez, vagy a szívvultrahangvizsgálat alapján bikuszpídális aorta billentyűvel rendelkeztek, vagy az AS alacsony áramlású, alacsony grádiensű volt.

A fentiek alapján 40, illetve 15 beteget vontunk be a SAS és NAB csoportba. A szívvultrahang és a CCTA között minden esetben kevesebb, mint 6 hónap telt el.

Az aorta sztenózis súlyosságát a standard szívvultrahangos mérésekkel határoztuk meg. Az AVA meghatározására a következő kontinuitási egyenletet használtuk:

$$AVA = \frac{LVOT VTI \cdot \pi \cdot (LVOTd/2)^2}{AoVVTI}$$

ahol az LVOT VTI a bal kamrai kiáramlási traktus sebességének időintegrálja, az LVOTd a bal kamrai kiáramlási traktus átmérője, és az AoVVTI az aorta billentyű sebességének időintegrálja. A billentyű felett mért MG és PG értékeket folyamatos hullámú Dopplertechnikával kaptuk meg. Az aorta regurgitáció fokát vizuális értékeléssel (0-4), míg a bal kamrai ejekciós frakciót (LVEF) Simpson-féle biplan módszerrel határoztuk meg.

A CCTA vizsgálatokat GE Lightspeed 64 detektoros VCT berendezéssel (GE Healthcare, Boston, MA, USA) végeztük, helikális üzemmódban, retrospektív módon EKG-vezérlés mellett. A vizsgálatokhoz a csőfeszültség 100 kV-ra volt állítva, automatikusan beállított áramerősséggel és 0,625 mm-es szeletvastagsággal. A vizsgálatokhoz Omnipaque 350 mg/ml (GE Healthcare, Boston, MA, USA) kontrasztanyagot használtunk. A SAS-ben szenvedő betegcsoport 40 ml kontrasztanyagot kapott 2,5 ml/s sebességgel, míg a másik csoport tagjai 50 ml kontrasztanyagot kaptak 5 ml/s sebességgel. Mindkét csoportban a kontrasztanyag beadása után 50 ml normál sóoldat került befecskendezésre 5 ml/s-os sebességgel. A vizsgálatokhoz a jobb könyök vénába helyezett 18G-s perifériás kanült használtuk. A képrekonstrukciót 20%-os RR-intervallumnál végeztük, mivel a billentyű maximális nyitása és ezzel együtt a legnagyobb áramlás körülbelül 200 msec-mal a QRS kezdete után következik be. A kontrasztsűrűségek (denzitás) mérését Hounsfield-egységben (HU) egy radiológus és egy képalkotó kardiológus egymástól függetlenül végezte el az AW Server munkaállomás (GE

Healthcare, Boston, MA, USA) segítségével tizenkét különböző régióban, 3D rekonstrukciót követően:

- a. 4-5 mm-rel a nyitott aorta billentyű felett (AAV)
- b. a jobb (AR), bal (AL) és non-koronáriás (AN) tasakokban az anulusz szintjén
- c. a jobb, bal és non-koronáriás tasakokban a szinusz Valsalva középvonalában centrálisan (VCR, VCL, VCN) és laterálisan (VLR, VLL, VLN)
- d. a szinotubuláris junkcióban (STJ)
- e. 4 cm-rel a szinotubularis junkció felett (4STJ)

Minden vizsgált régió 3-5 mm² területű volt. Kizárásra kerültek azok a betegek, akiknél a kiértékelés korlátozott volt a súlyos meszesedés miatt.

Az eredményeket négy lépésben értékeltük:

1. A 12 régióban mért denzitás értékek vizsgálata a csoportok között és csoporttól függetlenül
2. A két csoport közötti denzitás különbségek az egyes régiók esetében
3. Lehetséges korreláció a szívultrahangos paraméterek és a CCTA denzitás értékei között a SAS-ban szenvedő csoporton belül
4. CCTA denzitás értékek a demográfiai adatok tükrében

4 EREDMÉNYEK

4.1 Akut koronária szindrómában a kulprit ér áramlásának és a plakk 3D paramétereinek vizsgálata

A STEMI-n átesett betegek között szignifikánsan többen kaptak kórházi ellátás előtt Na-heparint (79 vs. 22%, $p < 0,001$). Az NSTEMI-n átesett betegek között szignifikánsan gyakrabban fordult elő a diabétesz (21 vs. 45%, $p = 0,002$), a diszlipidémia (18 vs. 56%, $p < 0,001$) és a korábbi szívinfarktus (11 vs. 37%, $p < 0,001$).

A PCI előtt és után mért TFC értékeket vizsgálva a csoportok közötti összehasonlításban STEMI esetén a PCI előtti TFC értékek jelentősen, bár nem szignifikánsan magasabbnak

bizonyultak (32.42 ± 14.49 vs. 28.34 ± 10.57 ; $p=0,056$). A PCI utáni TFC értékekben nem találtunk szignifikáns különbség.

A csoportokon belüli összehasonlításban, intervenciót követően STEMI-ben a koronária áramlás jelentős javulást mutatott, tehát a TFC értékek szignifikáns csökkentek ($32,42$ vs. $24,37$; $p<0,001$), míg NSTEMI esetén a TFC csökkenésben nem találtunk szignifikáns változást ($28,34$ vs. $26,89$; $p=0,324$).

A 3D paraméterek vizsgálata során, STEMI és NSTEMI között nem találtunk szignifikáns eltérést.

A vizsgálat második részében a betegeket két csoportra osztottuk, aszerint, hogy a PCI után milyen mértékben változott a TFC. Az első csoportba azok a betegek kerültek, akiknél a TFC legalább három képkockával nőtt ($\Delta \geq 3$ csoport), ami nagymértékben romló koronária áramlást jelez. A másik csoportba pedig azok a betegek kerültek, akiknél a TFC egy/két képkockával nőtt, vagy nem változott, vagy csökkent ($\Delta < 3$ csoport), ami enyhén romló, változatlan vagy javuló koronária áramlást jelent.

Megfigyelésünk alapján, az NSTEMI csoportból szignifikánsan több beteg került a $\Delta \geq 3$ csoportba (12 vs. 59 a STEMI és 26 vs. 47 az NSTEMI esetén $p=0,010$). A kórházba kerülés előtt Na-heparin terápiában részesülő betegek közül szignifikánsan nagyobb arányba kerültek a $\Delta < 3$ csoportba (13 vs. 59; $p=0,023$).

Vizsgálatainkat ezután a STEMI és NSTEMI csoportokon belül folytattuk a $\Delta \geq 3$ és $\Delta < 3$ függvényében. A STEMI csoporton belül sem a demográfiai adatokban, sem a 3D paraméterekben nem találtunk szignifikáns eltérést a $\Delta \geq 3$ és $\Delta < 3$ csoport között.

Az NSTEMI csoporton belüli vizsgálatoknál, szintén nem volt különbség a demográfiai adatokban a $\Delta \geq 3$ és $\Delta < 3$ csoportokat összehasonlítva. A 3D paraméterek vizsgálatánál szignifikánsan magasabb értékeket találtunk az MLD ($1,07 \pm 0,32$ vs. $0,87 \pm 0,24$; $p = 0,007$) és az MLA ($1,49 \pm 0,68$ vs. $1,04 \pm 0,52$; $p = 0,002$) esetében a $\Delta \geq 3$ csoportban. A lézió százalékos aránya az MLD esetében ($50,57 \pm 14,11$ vs. $58,80 \pm 10,85$; $p = 0,007$), a lézió területének százalékos értéke az MLD-nél ($55,52 \pm 20,31$ vs. $69,42 \pm 13,68$; $p = 0,001$) és a lézió területe az MLA-nál ($60,66 \pm 16,55$ vs. $71,29 \pm 12,61$; $p = 0,003$) a $\Delta < 3$ csoportban mutatott szignifikánsan magasabb értéket.

Megvizsgáltuk továbbá a mortalitást, valamint a GP IIb/IIIa receptor gátló használatát. A kórházi halálozás NSTEMI esetén egy, míg STEMI esetén három esetben fordult elő. A hosszútávú (6 éves) követés eredményeiben nem volt szignifikáns különbség a halálozásban a STEMI és NSTEMI csoportok között ($p = 0,789$). A GP IIb/IIIa-gátló használatának esetén nem volt szignifikáns különbség azok között, akik GP IIb/IIIa gátló kezelésben részesültek és azok között, akik nem, azonban tendenciaszerűen jobb túlélést tapasztaltunk GP IIb/IIIa gátló kezelés mellett.

4.2 Aorta sztenózis súlyosságának megítélése CCTA vizsgálata segítségével

Első lépésben a demográfiai adatokat hasonlítottuk össze, a SAS-ban szenvedő betegek életkora szignifikánsan magasabb volt.

Az aorta regurgitáció előfordulása csak enyhe/mérsékelt formában volt jelen, de a SAS-ban szenvedő betegek között még így is szignifikánsan magasabb értékeket találtunk ($0,875 \pm 1,018$ vs, $0,077 \pm 0,277$, $p = 0,006$).

Második lépésben, mind a két csoportban méréseket végeztünk a CCTA felvételeken a 12 mérési pontnak megfelelően. Csoporttól függetlenül, minden beteg esetében szignifikánsan magasabb denzitás értékeket kaptunk a centrális részeken (AAV, VCR, VCL, VCN, 4STJ) a laterális mérési területekhez képest. Megfigyeltük továbbá, hogy a NAB csoportban minden régióban a denzitások szignifikánsan magasabbak voltak a SAS csoporttal szemben.

A 10. számú ábrán (A és B) egy-egy frontális metszetű kontrasztanyag CCTA kép látható, amelyen mérések nélkül is szembevetendő a denzitás különbség. A jelentősen magasabb denzitású „A” ábra egy normál aorta billentyűvel rendelkező páciens felvételét, míg az alacsonyabb denzitású „B” ábra egy súlyos aorta sztenózisban szenvedő beteg felvételét mutatja.

A CCTA-n a méréseket két különböző szakorvos (képalkotó kardiológus és radiológus) végezte el. Két módszerrel is megerősítettük, hogy a mérések közötti megbízhatóság, szinte minden régióban, elfogadható, bizonyos esetekben kifejezetten megbízható.

Az intraklassz korrelációs együttható (ICC) számítása minden régióban szignifikáns egyezést mutatott a vizsgálók által mért értékek között.

A Bland–Altman analízis alapján a mérések eredményei között az AN, VLN és VLR régiók kivételével megfelelő egyezés igazolódott. Megfigyelhető továbbá, hogy az AN és 4STJ régiók kivételével az egyik vizsgáló minden esetben magasabb denzitás értéket határozott meg.

Harmadik lépésben megvizsgáltuk a szívultrahanggal mért paraméterek (MG, PG, AVA, V_{\max} , LVEF, aorta regurgitáció) és a CCTA vizsgálattal mért denzitás értékek közötti korrelációt.

Az AVA és a denzitások között szignifikáns összefüggést találtunk nyolc régióban, az AR ($p=0,020$), AL ($p=0,044$), VLR ($p=0,006$), VLN ($p=0,060$), VCR ($p=0,006$), VCN ($p<0,001$), STJ ($p=0,011$) és 4SJT ($p=0,004$) esetében. Az AAV, VLL, és VCL nem mutatott korrelációt az AVA értékével.

A VLR régióban mért denzitás érték, minden AS-t meghatározó szívultrahangos paraméterrel szignifikáns összefüggést mutatott (MG: $p=0,004$; PG: $p=0,024$; V_{\max} : $p=0,008$; AVA: $p=0,009$).

Az AN régióban mért denzitás esetén kiemelhető, hogy nagymértékű, de nem szignifikáns összefüggést mutatott ($p=0,06$) az AVA-val, azonban a többi AS-t meghatározó szívultrahangos paraméterrel szignifikáns korreláció igazolódott (MG: $p=0,027$; PG: $p=0,037$; V_{\max} : $p=0,031$).

Az LVEF és az aorta billentyű regurgitációja nem mutatott összefüggést a denzitás értékekkel.

A jobb kamrai kifolyótraktusban mért denzitás értékekben nem volt különbség a két csoport között: $151,93 \pm 58,33$ vs. $144,67 \pm 65,20$, $p=0,607$. A bal kamrai kifolyó traktusban azonban a SAS csoportban a denzitás értékek szignifikánsan magasabb értékeket mutattak: $374,36 \pm 118,99$ vs. $269,48 \pm 61$, $p=0,001$.

Megvizsgáltuk az egyes régiók határértékeinek szenzitivitását, specificitását, Youden indexét és AUC értéket. A denzitás küszöbértékénél mért p érték minden régióban szignifikáns prognosztikai értékkel bírt.

5 MEGBESZÉLÉS

5.1 Akut koronária szindrómában a kulprit ér áramlásának és a plakk 3D paramétereinek vizsgálata

NSTEMI esetén szignifikánsan több társbetegség volt jelen a betegeknél (hipertónia, diabétesz, korábbi szívinfarktus), STEMI esetén pedig szignifikánsan több esetben használtak Na-heparint a mentőkben, amely nem meglepő, hiszen ez a STEMI ellátási protokolljának része.

A csoportok közötti összehasonlításban, STEMI-ben jelentősen, de nem szignifikánsan magasabb PCI előtti TFC értékeket találtunk, amely oka feltehetőleg a nagyobb tömegű trombus következménye lehetett.

A csoportokon belüli összehasonlításban STEMI esetén az áramlás jelentősen javult a koronária intervenciót követően, tehát a TFC értékek szignifikáns csökkenést mutattak. NSTEMI esetén a TFC csökkenése nem volt szignifikáns, amelyre magyarázatként szolgálhat, hogy NSTEMI-ben a plakkok mikroembolizációja nagyobb mértékben ronthatja a kapilláris keringést.

Umman és munkatársai szignifikáns korrelációt találtak a TFC és az FFR között. Bizonyították, hogy PCI után a TFC csökkenése és ezzel együtt az FFR növekedése, együttesen igazolják az intervenció sikerességét. Hayiroğlu és munkatársai kardiogén sokkal szövődött STEMI-n átesett betegek PCI utáni TFC változását vizsgálták. Eredményeik alapján független prediktora a mortalitásnak, ha a TFC érték kettővel vagy többel nő (tehát az áramlás jelentősen romlik). A fenti tanulmányokat figyelembe véve megállapíthatjuk, hogy a funkcionális paraméterek, mint például az FFR és a TFC, jól korrelálnak számos 3D paraméterrel és a mortalitással. Korábbi tanulmányunkban bebizonyítottuk, hogy stabil koszorúér-betegségben szenvedő betegeknél a 3D paraméterek, mint a szűkület területe és plakk térfogata jól korrelálnak az FFR-rel.

A 3D paraméterek vizsgálata során, nem találtunk szignifikáns eltérést a két csoport között, ami meglehetősen hasonló plakk morfológiai jellemzőkre utalhat, ami részleges választ ad kérdésünkre a plakk jellemzőivel kapcsolatban az ACS különböző formáiban, STEMI és NSTEMI esetén.

A TFC $\Delta \geq 3$ és TFC $\Delta < 3$ csoportok kialakítása során az NSTEMI csoportból szignifikánsan több beteg került a $\Delta \geq 3$ csoportba, míg a Na-heparin terápiában részesülő betegek szignifikánsan nagyobb arányba kerültek a $\Delta < 3$ csoportba.

A 3D paraméterek vizsgálatakor szignifikánsan magasabb értékeket találtunk a $\Delta \geq 3$ csoportban az MLD, MLA és az MLD referencia átmérőjének esetében. Felmerül a kérdés, hogy a nagyobb lumen, tehát a kisebb plakk-térfogat, miért okoz intervenciót követően csökkenő koronária áramlást. Ez feltehetőleg annak köszönhető, hogy a hemodinamikailag nem szignifikáns, de többszörös lézióval rendelkező plakkok esetén nagyobb mennyiségű plakk törmelék keletkezik, mint egy súlyosabb, de "magányos" lézióval rendelkező plakk esetében.

Vizsgálatainkat ezután külön a STEMI és NSTEMI csoportokon belül folytattuk a $\Delta \geq 3$ és $\Delta < 3$ tükrében. A STEMI csoporton belül nem találtunk szignifikáns eltérést. Az NSTEMI vizsgálatakor azonban az eltérések hasonlóak voltak, mint a $\Delta \geq 3$ csoportban az ACS formájától függetlenül, hiszen a $\Delta \geq 3$ betegek jelentős hányadát az NSTEMI csoport tagjai alkották. A nagyobb MLD és MLA magasabb kockázatot jelentett az intervenciót követő jelentősen romló koronária áramlásra ($\Delta \geq 3$). A legerősebb független prognosztikai tényező a lézió területének százalékos aránya lett az MLD esetén.

A kórházi halálozás NSTEMI esetén egy, míg STEMI esetén három esetben fordult elő. Az alacsony kórházi halálozás azzal magyarázható, hogy egyetlen beteg sem érkezett kardiogén sokkban, valamint, hogy TIMI 0 és I. esetén a betegek kizárásra kerültek. A hosszútávú követés során kapott eredményeink hasonlóak voltak az irodalmi adatokkal.

A GP IIb/IIIa-gátló alkalmazásában nem volt szignifikáns különbség azok között, akik GP IIb/IIIa gátló kezelésben részesültek és azok között, akik nem, azonban tendenciaszerűen jobb túlélést tapasztaltunk azon betegek között, akik kaptak GP IIb/IIIa gátlót. STEMI esetén a tendencia ugyanez volt, és egyetlen IIb/IIIa-gátlót kapó beteg sem halt meg a 6 éves követés során, amely a gyógyszer biztonságossága mellett szól.

Az eredmények tekintetében felmerül a kérdés, hogy mivel lehetne javítani a PCI utáni koronária áramlást azoknál a betegeknél, akiknél a fent említett paraméterek fennállnak. Egyik megoldásként szóba jöhetne GP IIb/IIIa gátló adása, azonban az elmúlt húsz évben az irányelvek alapján jelentősen lecsökkent a GP IIb/IIIa gátlók szerepe ACS-ben.

Az NSTEMI-t illetően Tricoci és munkatársai megállapításai szerint a GP IIb/IIIa gátló használata szignifikáns, de mérsékelt iszkémiás előnyt jelentett. Sciahbasi és munkatársai szerint a GP IIb/IIIa receptor gátlók korai adása, NSTEMI-ben az ismételt iszkémiás események jelentős csökkenésével járt együtt.

A STEMI és a GP IIb/IIIa receptor gátlók kapcsolatában de Luca és munkatársai egyik vizsgálatukban a 30 napos mortalitás fényében arra a megállapításra jutottak, hogy magas iszkémiás kockázatú betegeknél az alkalmazás erősen ajánlott. [58]. Egy másik vizsgálatuk során azt bizonyították, hogy a GP IIb/IIIa-receptor-gátlók korai adása STEMI-ben intervenció során jelentős előnyökkel járt a vaszkuláris végpontok és az ST eltérések normalizálásában. Mindent összevetve azonban csak az abciximab esetében volt javulás a mortalitásban az irodalmi adatok alapján.

5.2 Aorta sztenózis súlyosságának megítélése CCTA vizsgálata segítségével

A demográfiai adatok összehasonlításában a SAS-ban szenvedő betegek életkora szignifikánsan magasabb volt. Ez az eredmény nem meglepő, hiszen ahogy a bevezetésben említést tettem róla, az aorta sztenózis leggyakoribb oka a kalcifikáció, amely egy hosszú folyamat, így ez a betegség leginkább az idősebb populációt érinti.

Vizsgálataink során megfigyeltük, hogy az aorta billentyű állapotától függetlenül minden esetben a denzitás értékek magasabbak voltak a centrális régiókban, mint a laterális régiókban.

Az egészséges aorta billentyűvel élő páciensek között a denzitás értékek az összes perivalvuláris régióban magasabb értéket mutattak.

A SAS-os betegek között szinte minden régióban szignifikáns összefüggést találtunk a denzitások és az aorta billentyű nyitási területe között. A szinusz Valsalva középvonalában a jobb koronáriás tasak laterális pontjában a denzitások jó korrelációt mutattak az aorta sztenózis értékeléséhez használt összes szívultrahangos paraméterrel.

A hipotézisünk szerint a súlyosan sztenotikus aorta billentyűn keresztül áramló vér megnövekedett sebessége befolyásolhatja a kontrasztsűrűséget a perivalvuláris régióban. Továbbá feltételeztük, hogy ez a denzitás változás korrelálhat a szívultrahangos vizsgálatok során mért paraméterekkel, amelyek a billentyű betegség súlyosságát határozzák meg.

Több szakirodalmat áttekintve, számos folyadékdinamikai modell sikeresen vizsgálta az áramlás és a nyomás változásait, sztenotikus aorta billentyű esetében. *In vivo és vitro* mérések alapján, normál aorta billentyű esetén a bal kamrából a felszálló aortába áramló vér

paraméterei nem változnak, így az energia állandó marad. Azonban, aorta sztenózis esetén az aorta billentyű nyitási területe lecsökken, ezzel arányosan a vér áramlási sebessége és ezzel egy időben az áramlás mozgási energiája nő. Ahogy a vér eléri a szinusz Valsalva laterális részeit, valamint a felszálló aorta ívét, a véráramlás lelassul és statikus energiává alakul. Traeger és munkatársai vizsgálatai alapján meghatározható, hogy a nyomásváltozásért milyen mértékben felelős a billentyű szűkülete- ezt nevezik billentyű ellenállási indexnek (IVR), amely alapján egy $0,9 \text{ cm}^2$ -es AVA, 0,9 IVR-t eredményezhet, azaz a nyomásesés 90%-a, a billentyű szűkületéből adódik.

Mindezek ismeretében érthetővé válik, hogy a „jet”-hez közeli régiókban, minden szisztolés fázis alkalmával az áramlás növekedni fog, így ezekben a régiókban a denzitás gyorsan nő, míg a távolabbi, laterális régiókban, ahol az áramlás lassul, a denzitás növekedése hosszabb időt vesz igénybe.

Fontos tényező továbbá, hogy a denzitás értékek folyamatosan változnak, mivel a kontrasztanyag injektálása 10-15 mp-ig tart. Ebből kiindulva, feltételezhető, hogy a denzitás különbségek az idő múlásával megszűnnek, és egy állandósult állapot alakul ki.

A két csoportban különböző indikációk miatt végeztük el a CCTA vizsgálatokat, így a protokollok, ezen belül a jód adagolási sebessége (IDR) nem egyeztek meg. Kérdéses, hogy a két csoport között a denzitásbeli különbségek, ennek köszönhetőek-e? Lell és munkatársai megvizsgálták a kontraszt denzitásokat a pulmonális törzstől az aorta ágaiig különböző protokollok, paraméterek mellett. Változó mértékben módosították az injektálási sebességet, csőfeszültséget, IDR-t. Eredményeik alapján a pulmonális törzsben nem volt szignifikáns denzitás fokozódási különbség, azonban a felszálló aortában a legnagyobb IDR és a legalacsonyabb csőfeszültség (70kV) mellett, szignifikánsan magasabb denzitás értékek igazolódtak, átlagosan 120-130 HU különbséggel [62]. Vizsgálataink során, mi minden CCTA esetén, ugyanazt a csőfeszültséget (100 kV) használtuk, különböző IDR-ek mellett (0,75 g/s sztenotikus billentyű esetén és 1,5 g/s normál billentyűknél), ami körülbelül 130 és 150 HU különbséget eredményezett a két csoport között. Ebből azt feltételezzük, hogy azonos injekciós protokoll (azonos csőfeszültség és IDR) alkalmazása mellett is fennállnának ezek a különbségek mindkét csoport esetében.

Az RVOT régióban történt mérések során nem tapasztaltunk denzitásbeli különbséget a két csoport között. Valószínűleg azért, mert a kontrasztanyag hígulása itt már olyan mértékű, hogy gyakorlatilag a vérrel megegyezik. Az LVOT esetében a SAS csoportban szignifikánsan

magasabb denzitás volt, ami magyarázza az alacsonyabb denzitásokat a perivalvuláris régiókban SAS-ban.

Az összes AS súlyosságára utaló szívultrahangos paraméter és a CCTA-n mért denzitás értékek között kizárólag a szinusz Valsalva jobb koronáriás tasak laterális régiójának (VLR) esetén találtunk szignifikáns korrelációt. Ennek magyarázata az, hogy a felszálló aorta nagyobb görbülete jobb oldali irányba esik és a „jet” így arra tart, és ebben a régióban stabilabb, mint a másik oldalon [61].

Mérsékleten távol az aorta billentyűtől, ahol a legnagyobb a vér sebessége, az STJ és 4STJ régiókban még mindig magas denzitásokat mértünk, amelynek oka feltehetőleg az, hogy a vér áramlási sebessége nem csökkent olyan mértékben, ami denzitásbeli különbséget okozott volna.

Az szívultrahangos paramétereken belül csak az AVA mutatott szignifikáns korrelációt szinte az összes régióban mért denzitás értékkel. Ennek legvalószínűbb magyarázata, hogy a degenerált aorta billentyűn belüli kalcifikáció mértéke és eloszlása nem egységes. A billentyűk változó degenerációja miatt az aorta billentyű felett mért nyomásgrádiensek és a V_{max} esetén eltérő értékek születhetnek, mivel a kamrából érkező turbulens áramlás iránya nagy variabilitást mutathat. Az AVA azonban a legstabilabb paraméter, mivel időintegrálok, az LVOTVI és az AOV VTI alapján számítjuk, így kisebb szórást mutathat a betegek között. A szakirodalomban nem találtunk olyan közleményt, amely az aorta billentyű meszesedési mintázatát tárgyalta volna. A mi betegpopulációnkban, minden betegnek három tasakos aorta billentyűje volt és mind a három tasak jól mozgott. A kalcium-pontszámítás egy lehetséges módja lenne annak, hogy számszerűsíteni tudjuk a billentyűk kalcifikációjának mértékét.

Mivel a CCTA az aorta sztenózis tekintetében egy új diagnosztika megközelítés lehetne, a hatékonyságát a ROC analízis és a Youden-index segítségével vizsgáltuk, amely a specificitás és szenzitivitás függvényében mutatják meg a diagnosztikai értékét egy vizsgálómódszernek. A Youden-index 0,5 (50%) feletti érték esetén a diagnosztikai eljárást megfelelőnek értékeli. Esetünkben a legalacsonyabb érték is 0,6833 volt, tehát a CCTA, mint alternatív vizsgálómódszer, ígéretes lehetőség lehet a súlyos aorta sztenózis diagnosztizálásában.

Az összes régió közül az AAV esetében igazolódott a legjobb statisztikai eredmény. Ennek az lehet az oka, hogy a véráramlás itt a leginkább hasonló a betegek között a geometriai

stabilitás miatt. Ez alapján a súlyos aorta sztenózis diagnosztizálásának szempontjából ez a régió lehetne a legoptimálisabb.

Az eredmények alapján, a CCTA egy ígéretes kiegészítő diagnosztikai lehetőség lehet SAS esetén. Amint azt fentebb említettem, az esetek egyharmadában a SAS diagnózisa nem egyértelmű, mivel a szívultrahanggal mért paraméterek között ellentmondás lehet. Ezekben az esetekben a kiváló reprodukálhatóságú CCTA paraméterek segítséget nyújthatnának a szignifikáns és nem szignifikáns AS elkülönítésében, különösen akkor, ha a CMRI nem áll rendelkezésre a kérdés tisztázására. Az eredményektől függetlenül, a szívultrahang továbbra is az elsőként választandó vizsgálati módszer, hiszen a legköltséghatékonyabb, leggyorsabb, legkönnyebben elérhető, nagyon érzékeny és specifikus diagnosztikai eszköz az AS diagnosztizálására és követésére.

5.3 A vizsgálat korlátai

A TFC értékek mérésénél a szívfrekvencia, a szív ciklus fázisa a kontrasztanyag injektálásakor és a beadott nitrátmennyiség befolyásoló tényezők lehetnek.

A vizsgálat egyik legfőbb korlátja az alacsony mintaszám volt, amelynek oka, hogy a mérések 20%-os RR-intervallum fázisában történtek, miután az aorta billentyű abban a fázisban van teljesen nyitott állapotban. Ehhez a rekonstrukcióhoz azonban a vizsgálatokat retrospektív módon kell elvégezni, amely nagyobb sugárterheléssel jár.

A két betegcsoportot az eltérő indikáció miatt, más protokoll szerint vizsgálatuk, amely a kontrasztanyag mennyiségét és az injektálás sebességét érintette. Bár a szakirodalom szerint a különböző protokollok nem feltétlenül változtatják meg az eredményeket, az objektivitás érdekében a vizsgálat során ugyanazokat a paramétereket/beállításokat kellene használni.

A vizsgálat elvégzéséhez a véna biztosítást nem tudtuk minden esetben azonos helyen biztosítani, a kisebb lumenű véna vagy a szívhez vezető út hosszának változása hatással lehet a denzitás értékekre.

Vizsgálataink során kizárásra kerültek azok a betegek a SAS csoportból, akiknek nem magas grádiensű SAS-uk volt.

A jövőben a meszes billentyű Agatston-pontszáma és a denzitás mérése, vagy akár a kettő kombinálása még jobb prediktív értéket adhatna az AS diagnosztikájában. Jelenleg á nem áll rendelkezésre ehhez szoftveres háttér Centrumunkban.

5.4 Új kutatási eredmények

- Akut koronária szindrómában az infarktusért felelős érszakasz áramlási értékei (TFC) és 3D jellemzői a revaszkularizáció kimenetelét jól megjósolják
- A 3D paraméterek közül, minél nagyobb a minimális lumen átmérője és területe (a lézió legszűkebb pontja), annál nagyobb az esély az intervenció utáni koronária áramlás csökkenésére.
- CCTA vizsgálattal igazoltuk, hogy a 12 mérési régióban a centrális részeken a denzitás értékek szignifikánsan magasabb.
- SAS esetén mind a 12 mérési régióban szignifikánsan alacsonyabb denzitást mértünk a normál billentyűjű esetekhez képest.
- SAS-ban a CCTA segítségével mért perivalvuláris denzitások jelentős része korrelációt mutatott a szívuultrahanggal mért aorta billentyű nyitási területtel, valamint az egyik régió denzitás értéke szignifikáns összefüggést mutatott az összes szívuultrahangos paraméterrel.

6 ÖSSZEGZÉS

Kutatásunk első részében STEMI-n és NSTEMI-n átesett betegek koronária áramlásának változását vizsgáltuk intervenció előtt és után felhasználva az érintett érszakasz 3D rekonstrukcióját. Eredményeink alapján az érintett érszakasz áramlási értékei és 3D jellemzői a revaszkularizáció kimenetelét jól megjósolhatják. Minél nagyobb a lézió legszűkebb részének átmérője és területe, annál nagyobb az esély az intervenció utáni koronária áramlás csökkenésére. A hemodinamikai laborban egy személyre szabott szoftverrel néhány perc alatt kapott 3D paraméterek és a TFC mérésével együtt jó becslést adhatnánk a revaszkularizáció sikerességéről. Azokban az esetekben, amikor az intervenció után az áramlás jelentősen romlik (több, mint 3 képkockával nő a TFC), illetve a minimális lumen átmérő és terület kevésbé „szűk”, úgy GP IIb/IIIa receptor gátló kezelés pozitív hatású lehet.

Kutatásunk második részében súlyos aorta billentyű sztenózisban szenvedő és normál aorta billentyűjű pácienseket vizsgáltunk CCTA segítségével, mérve a kontraszthalmazódást (denzitást) a szinusz Valsalvában és a felszálló aortában. Az aorta billentyű állapotától függetlenül a 12 mérési régióban a centrális részeken szignifikánsan magasabb denzitások igazolódtak. SAS esetén mind a 12 mérési régióban szignifikánsan alacsonyabb kontraszthalmazódást mértünk. SAS-ban a CCTA segítségével mért perivalvuláris denzitások jelentős része korrelációt mutatott a szívultrahanggal mért aorta billentyű nyitási területtel, valamint az egyik régió denzitás értéke szignifikáns összefüggést mutatott az összes szívultrahangos paraméterrel. Azokban az esetekben, amikor az AS súlyossága szívultrahangos vizsgálattal nem egyértelmű, a CCTA kiegészítő képalkotó módszerként szolgálhatna, illetve akkor is, ha nem billentyű betegség miatt készül a CCTA, és információ szükséges a billentyű állapotáról.

Kutatásaink alapján elmondhatjuk, hogy a szívbetegségek diagnosztikájában nem feltétlenül szükséges megelégedni egy vizsgálómódszer eredményeivel, mivel a technika fejlődésével lehetőség nyílt további képalkotó eszközök segítségével a lehető legmegbízhatóbb diagnózis felállítására.

11 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Elsősorban szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Kolozsvári Rudolfnak, aki PhD munkám kezdete óta támogatott, segített. Bármikor fordulhattam hozzá, mind emberileg, mind szakmailag maximálisan segítette a munkámat és szakmai előre lépésemet.

Köszönöm Édes István Professzor Úrnak és Csanádi Zoltán Professzor Úrnak, a Kardiológiai Intézet egykori és jelenlegi igazgatójának, akik megteremtették a lehetőséget, hogy a DEKK Kardiológiai és Szívsebészeti Klinikán végezhessem a kutatásaimat.

Külön köszönet a közvetlen kollégáimnak: Kőszegi Zsolt Tanár Úrnak, Dr. Rácz Ildikónak, Dr. Üveges Áronnak, Penczu Bencének, Dr. Kracsó Bertalannak, Dr. Papp Tamásnak, Csippa Benjáminnak, Gyürki Dánielnek. Továbbá Hodosi Katalinnak és Dr. Kardos Lászlónak a statisztikai számításokban való segítségükért. Köszönöm továbbá Dr. Szabó Gábor Tamásnak, hogy mindvégig támogatott a PhD munkám során.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni a családomnak, legfőbbképpen Édesanyámnak és Édesapámnak, hogy végig támogattak szeretettel és türelemmel nem csak a PhD munkám, hanem egész életem során.



Nyilvántartási szám: DEENK/474/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Rácz Ágnes
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10037203

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Rácz, Á.**, Szabó, G. T., Papp, T., Csippa, B., Gyurki, D., Kracsó, B., Kőszegi, Z., Kolozsvári, R.: Potential Clinical Usefulness of Post-Valvular Contrast Densities to Determine the Severity of Aortic Valve Stenosis Using Computed Tomography. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 10 (10), 1-14, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcdd10100412>
IF: 2.4 (2022)
2. **Rácz, Á.**, Rácz, I., Szabó, G. T., Üveges, Á., Kőszegi, Z., Penczu, B., Kolozsvári, R.: The Effects of Percutaneous Coronary Intervention on the Flow in Acute Coronary Syndrome Patients-Geometry in Focus. *J. Pers. Med.* 12 (8), 1-11, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jpm12081264>
IF: 3.4

További közlemények

3. Nagy, L. T., Jenei, C., Papp, T. B., Urbancsek, R., Kolozsvári, R., **Rácz, Á.**, Ráduly, A. P., Veisz, R., Csanádi, Z.: Three-dimensional transesophageal echocardiographic evaluation of pulmonary vein anatomy prior to cryoablation: validation with cardiac CT scan. *Cardiovasc Ultrasound.* 21 (1), 1-11, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12947-023-00305-9>
IF: 1.9 (2022)
4. **Rácz, Á.**, Szabó, G. T., Erdei, N., Györy, F., Kolozsvári, R.: Heart failure caused by Takayasu's arteritis in the time of COVID-19: a case report. *ESC Heart Fail.* 9 (5), 3602-3607, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ehf2.14054>
IF: 3.8





5. Kolozsvári, R., Bakk, S., Tar, B., **Rácz, Á.**, Szabó, G. T., Kőszegi, Z.: Fractional Flow Reserve-Guided Stenting of Epicardial Collateral Channel in Chronic Left Main Total Occlusion. *Cardiovasc Revasc Med.* 33, 68-69, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carrev.2021.08.013>
6. Pápai, G., Csató, G., Rácz, I., Szabó, G. T., Bárány, T., **Rácz, Á.**, Szokol, M., Sármán, B., Édes, I. F., Czuriga, D., Kolozsvári, R., Édes, I.: The transtelephonic electrocardiogram-based triage is an independent predictor of decreased hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J. Telemed. Telecare.* 26 (4), 216-222, 2020.
DOI: <https://doi.org/10.1177/1357633X18814335>
IF: 6.184
7. Kurczina, A., Kracsó, B., Balogh, L., **Rácz, Á.**, Vágó, H., Clemens, M., Csanádi, Z., Borbély, A.: Non-compact cardiomyopathy, avagy a baljós trabekuláltság. *Cardiol. Hung.* 49 (2), 65-70, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2019.49.2.124>

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 17,684

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 5,8

A DEENK a Jelölt által az IDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.10.24.

