

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Megyeri Boglárka Sarolta

**TÜDŐEMBÓLIA DIAGNOSZTIKÁJA
PULMONÁLIS CT ANGIOGRÁFIÁVAL
TÚLSÚLYOS ÉS KÖVÉR BETEGEKBEN**

DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2015

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**TÜDŐEMBÓLIA DIAGNOSZTIKÁJA
PULMONÁLIS CT ANGIOGRÁFIÁVAL
TÚLSÚLYOS ÉS KÖVÉR BETEGEKBEN**

Dr. Megyeri Boglárka Sarolta

Témavezető: Dr. Szűcs-Farkas Zsolt



DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2015

<i>I. Az értekezésben felhasznált rövidítések jegyzéke</i>	4
<i>II. Bevezetés</i>	6
<i>III. Irodalmi áttekintés</i>	
<i>III. A. Pulmonális embólia epidemiológiája, rizikófaktorai és kimenetele</i>	6
<i>III. B. Obezitás, mint a PE rizikófaktor</i>	7
<i>III. C. A pulmonális embólia tünettana és diagnosztikája</i>	8
<i>III. D. A pulmonális CT angiográfia helye a PE felismerésében és kizárásában</i>	11
<i>III. E. A PCTA optimalizálása: sugárterhelés és jódtartalmú kontrasztanyag mennyiségének csökkentése alacsony CT csőfeszültséggel</i>	12
<i>III. F. A pulmonális embólia diagnosztikája kövér betegekben: a fizikális vizsgálatok és a PCTA korlátai</i>	14
<i>III. G. Célkitűzés</i>	16
<i>IV. Betegek és módszerek</i>	
<i>IV. A. A PCTA diagnosztikus pontosságának vizsgálata magas testsúlyú betegekben</i>	
<i>IV. A. 1. Betegek</i>	17
<i>IV. A. 2. Klinikai adatok és tesztek</i>	18
<i>IV. A. 3. CT protokoll</i>	18
<i>IV. A. 4. PCTA analízis</i>	19
<i>IV. A. 5. Utánkövetés</i>	19
<i>IV. A. 6. Referencia standard PCTA diagnózis</i>	19
<i>IV. A. 7. Összetett klinikai referencia diagnózis</i>	20
<i>IV. A. 8. Statisztikai módszerek</i>	20
<i>IV. B. A 100 kVp PCTA képminőségének vizsgálata magas testsúlyú betegekben</i>	
<i>IV. B. 1. Betegek</i>	22
<i>IV. B. 2. Képminőség objektív értékelése</i>	22
<i>IV. B. 3. Képminőség szubjektív kiértékelése és a diagnosztikus biztonság</i>	23
<i>IV. B. 4. A betegek sugárterhelésének értékelése</i>	23

<i>IV. B. 5. Statisztikai analízis</i>	24
<i>V. Eredmények</i>	
<i>V.A. A PCTA diagnosztikus pontosságának vizsgálata magas testsúlyú betegekben</i>	
<i>V.A.1. Betegek</i>	25
<i>V. A.2. Utánkövetés és összetett referencia standard diagnózis</i>	28
<i>V. A.3. Referencia PCTA</i>	29
<i>V. A.4. A három független radiológus teljesítménye PCTA-val</i>	29
<i>V.B. A 100kVp PCTA képminőségének vizsgálata a magas testsúlyú betegekben</i>	
<i>V.B.1. Betegek</i>	32
<i>V.B. 2. Képminőség, dózis és diagnosztikus biztonság a különböző testtömegű csoportokban</i>	32
<i>V.B. 3. Képminőség és diagnosztikus biztonság a különböző testtömeg indexű csoportokban</i>	33
<i>V.B.4. Beteg méret hatása a képminőségre és a diagnosztikus biztonságra</i>	35
<i>V.B.5. Radiológusok közötti egyetértés, csökkent képminőség okai</i>	36
<i>VI. Megbeszélés</i>	38
<i>VII. Összefoglalás</i>	44
<i>VIII. Summary</i>	45
<i>IX. Irodalomjegyzék</i>	
<i>IX. A. Az értekezésben hivatkozott közlemények jegyzéke</i>	46
<i>IX. B. Saját közlemények listája</i>	55
<i>X. Tárgyszavak</i>	57
<i>XI. Köszönetnyilvánítás</i>	57

I. Az értekezésben felhasznált rövidítések jegyzéke

BMI - body mass index (testtömeg index)

CI – confidence interval (konfidencia intervallum)

CIN - contrast induced nephropathy (kontrasztanyag kiváltotta veseelégtelenség)

CNR - contrast noise ratio (kontraszt zaj arány)

COPD - chronic obstructive pulmonary disease (krónikus obstruktív tüdőbetegség)

CT - computed tomography, computed tomograph (komputer tomográfia, komputer tomográf)

CTDI_{vol} - computed tomography dose index_{volume} (térfogati CT dózis index, mértékegysége mGy)

CUS - compression ultrasonography (kompressziós (ér) ultrahang)

DLP - dose length product (dózis-hossz szorzat, mértékegysége mGycm)

ELISA - enzyme linked immunosorbent assay

ESC - European Society of Cardiology (Európai Kardiológiai Társaság)

FOM - figure of merit (teljesítményfaktor)

Gy – Gray (az elnyelt sugárdózis mértékegysége, 1Gy=1 kg anyag által elnyelt 1 J energia)

HU – Hounsfield Unit (a CT képeken mért fényesség/denzitás mértékegysége)

IL-6 - Interleukin-6

IL-12 - Interleukin-12

LCD - liquid crystal display (folyadék kristályos képernyő)

MDCT - multi detector computed tomography (több szeletes komputer tomográfia)

MD-PCTA - Multi Detector Pulmonary Computed Tomography Angiography (többszeletes pulmonális komputer tomográfia angiográfia)

MIP – maximum intensity projection

MVT - mélyvénás trombózis

OR – Odds ratio (esélyhányados)

PACS – picture archiving and communication system (képarchiváló és kommunikációs rendszer)

PAI-1 – plasminogen activator inhibitor -1

PCTA - pulmonary computed tomography angiography (Pulmonális komputer tomográfia angiográfia)

PE - pulmonális embólia (tüdőembólia)

PIOPED – Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis

REDOPED - Reduced Dose in Pulmonary Embolism Diagnosis

ROI - region of interest

Sv – Sievert (a dózisegyenérték mértékegysége, röntgensugárzás esetén az elnyelt dózissal)

SSDE – size specific dose estimates (méret specifikus becsült dózis)

TNF-alfa - tumor necrosis factor- alfa

TF – tissue factor

UH - ultrahang

V/Q szcintigráfia – ventillációs / perfúziós szcintigráfia

VTE - vénás tromboembólia

WHO - World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet)

II. Bevezetés

A pulmonális embólia (PE) és a mélyvénás trombózis (MVT) a vénás tromboembólia (VTE) két klinikai manifesztációja, melyek hasonló predisponáló tényezők hatására alakulnak ki. A fejlett nyugati világban az akut PE a harmadik leggyakoribb kardiovaszkuláris halálok az iszkémiás szívbetegség valamint a sztrók után. A tüdőembólia diagnózisa nem könnyű, a gyakran atípusos klinikai kép nehezíti a kórkép felismerését. Ez különösen igaz kövér betegekre, akiknél egyrészt gyakrabban lép fel a betegség, másrészt bizonyos tünetek PE nélkül is fennállnak. A képalkotó eljárások közül mára a pulmonális CT angiográfia (PCTA) vált elsőként választandó módszerré a PE igazolására vagy kizárására. Az általános tapasztalatok alapján kövér betegekben sajnos ennek a vizsgálatnak is csökken az értéke a rosszabb képminőség miatt. Nem ismert azonban az, hogy ennek van-e valamilyen negatív hatása a PCTA diagnosztikus pontosságára és a diagnózis felállításának biztonságára. Ezen kívül a CT vizsgálatok az elmúlt években az általuk okozott, nem elhanyagolható mértékű röntgensugárzás és az ezzel kapcsolatos megnövekedett rákkockázat miatt az érdeklődés középpontjába kerültek. Ennek eredményeként a sugárterhelés csökkentésére és az alacsony dózisu CT protokollok használhatóságára irányuló kutatások száma megsokszorozódott. Kövér betegekben a sugárscsökkentést különösen körültekintően kell végezni annak érdekében, hogy a kívánt diagnózis biztonságosan felállítható vagy kizárható legyen. A csökkentett dózisu PCTA kövér betegekben való használhatóságára vonatkozóan ez idáig nem folytak klinikai vizsgálatok.

III. Irodalmi áttekintés

III.A. A pulmonális embólia epidemiológiája, rizikófaktorai és kimenetele

A PE valós incidenciája a diagnózis nehézsége miatt nem ismert. Hazánkban kevés epidemiológiai adat áll rendelkezésre. A nemzetközi irodalomban a VTE incidenciája 100-200 eset /100000 lakos/ év, mely az életkor előrehaladtával exponenciálisan nő. (1-3) A közelmúltban lezárult kanadai, kohorsz tanulmány szerint a VTE incidenciája a teljes népességben 0,9-1,2 ezrelék, mely 80 éves kor felett 5,86 ezrelékre emelkedik. (4) Az akut tüdőembólia incidenciája Európában közel 50 eset /100000 lakos/ év. (5) A rizikófaktorok között a növekvő életkor, obesitas, dohányzás, hormonpótló kezelések, orális

fogamzásgátlók használata mellett a kórtörténetben szereplő korábbi VTE, aktív malignus folyamat, közeli műtét vagy tartós immobilizáció, végtagparézissel járó neurológiai betegség valamint kongenitális vagy szerzett trombofília említhető. Az esetek 20-30 %-ában a PE idiopátiás.(5) Az acut PE a harmadik leggyakoribb kardiovaszkuláris halálok, a nem kezelt esetek közel 30 %-a végzetes kimenetelű, de az időben felállított diagnózis és adekvát terápia mellett is 2-10 % mortalitással kell számolni. (6-8) Az esetek mintegy harmadában súlyos, krónikus szövődmények alakulnak ki, mint pl. krónikus pulmonális hipertónia, jobb szívfél elégtelenség,- vagy a koszorúerek perfúziós zavara. (9-12)

III.B. Az obezitás, mint a PE rizikófaktora

A WHO (World Health Organization) szerint felnőttekben 25-30 kg/m² közötti testtömeg index (BMI – Body Mass Index) esetén túlsúlyról,> 30 kg/m²- 40 kg/m² között elhízásról és> 40 kg/m² esetén kóros elhízásról beszélhetünk. Az obezitás prevalenciája világszerte nő. 2010-ben az európai felnőtt lakosság már több mint 50 %-a volt túlsúlyos illetve kövér. (13)

A vénás tromboembóliás betegségben szenvedők jelentős része elhízott (14,15). Az obezitást, mint a VTE független rizikófaktorát számos tanulmány igazolta férfiakban és nőkben egyaránt. (16-18) Azonban akadt olyan kutatócsoport, akik egyik nemből sem találtak ilyen összefüggést. (19) Az elhízott vagy túlsúlyos betegek körében tapasztalt vénás tromboembóliás megbetegedés megnövekedett rizikójának hátterében számos ok állhat. Épp úgy szerepet játszik az immobilizációval, emelkedett intraabdominális nyomással és a csökkent vénás véráramlási sebességgel összefüggő vénás sztázis, mint a túlsúlyosaknál megfigyelt fokozott koagulációs és csökkent fibrinolitikus aktivitás. (20) Számos tanulmány igazolta egyes koagulációs faktorok, trombin degradációs markerek és fibrin produktumok emelkedett szintjét a fokozott fibrin turnoverval együtt. (20-24) A nem csak energiaraktárként működő viscerális zsírszövet jelentős metabolikus aktivitást is mutat, emelkedett proinflammatorikus, proatherogén és protrombotikus anyagok kibocsátásával (IL-6, IL-12, TNF-alfa, TF, PAI-1 stb.) (25), melyben az adipocyták által termelt leptin valamint resistin megnövekedett szérumszintjének is szerepet tulajdonítanak. (26-29) Más tanulmányok a zsírszövetből származó vaszkuloprotektív, antiateroszklerotikus és antitrombotikus hatású adiponectin szint csökkenésére irányítják a figyelmet, elsősorban azon túlsúlyos egyéneknél, akik jelentős viscerális zsírszövettel rendelkeznek. (25,30,31) Az ösztrogén és progeszteron szerepét is több kutatócsoport vizsgálta. Néhányan az obezitás és az endogén ösztrogén expozíció szinergista hatásáról számoltak be a tüdőembólia rizikójának tekintetében (32,33), míg mások ezt nem erősítették meg. (17)

Tekintettel az obezitás prevalenciájának világszerte észlelhető emelkedésére, várhatóan a klinikusok egyre gyakrabban találkoznak a praxisukban tüdőembólia gyanújával érkező túlsúlyos betegekkel, akiknél a pulmonális embólia diagnosztikája a későbbiekben részletezett okok miatt még nehezebb. A tüdőembólia az átlag populációban is csupán az arra gyanús betegek 20 %-ban igazolódik. (34,35)

III.C. A pulmonális embólia tünettana és diagnosztikája

Tekintettel a kórkép kezelés nélküli magas mortalitására illetve a korán elkezdett terápia hatékonyságára, a tüdőembólia időben történő diagnosztizálása nagy jelentőséggel bír. A pulmonális embólia diagnózisát annak aspecifikus tünetei megnehezítik. A leggyakoribb tünetek között szerepel a nyugalomban vagy terhelésre jelentkező nehézlégzés, mellkasi fájdalom, vércöpés, ájulás, melyek önmagukban vagy egymással kombinálódva is felléphetnek. A legsúlyosabb esetekben súlyos hemodinamikai instabilitás, kardiogén sokk alakul ki. A centrális embólusok sokkal jelentősebb hemodinamikai következményekkel járnak és gyorsan kialakuló, súlyos nehézlégzés valamint anginás jellegű retroszternális fájdalmak kísérhetik a jobb kamrai szívizom iszkémia jeleként. A disztális embólusok tüdőinfarktust okozva vezetnek a pleurális irritációból fakadó mellkasi fájdalmak megjelenéséhez, alveoláris bevérzéssel és vércöpéssel együtt. Az acut PE-ban az esetek mintegy 90 %-ban jelentkezik nehézlégzés és/vagy mellkasi fájdalom. (36-38) Az USA-ban évente mintegy 110 millió beteg keresi fel a sürgősségi osztályt, s a paciensek 9 %-a légzési elégtelenségre illetve mellkasi fájdalomra panaszkodik (39). Az Egyesült Államokban évente 600000 betegnél diagnosztizálnak tüdőembóliát (40), azonban számos fel nem ismert illetve félrediaosztizált esettel kell számolni, a tünetek aspecifitásából adódóan. A lehetséges téves diagnózisok között szerepel a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) akut fellángolása, szívelégtelenség, akut koronária szindróma, aorta disszekció, cerebrovaszkuláris kórképek. Különösen a lázzal szövődött PE esetén gyakori annak tüdőgyulladásaként történő diagnosztizálása. (41) A kórkép nem ritkán teljesen tünetmentes, így más betegség kivizsgálása kapcsán, véletlen leletként vagy csak boncolás során kerül felismerésre. Legújabb kutatási eredmények értelmében az összes mellkasi CT vizsgálatok 1-2 %-ban diagnosztizálnak váratlan leletként PE-t, elsősorban tumoros betegeknél, de a paciensek között szerepelnek pitvarfibrilláló, paroxizmális pitvarfibrillációban vagy szívelégtelenségben szenvedő betegek is. (42-45) A boncolási eredményeken alapuló tanulmányok a PE-t találták az ambuláns betegek váratlan halálának második leggyakoribb okaként, az akut koronária szindrómát követően. (46,47)

A téves diagnózisok elkerülése végett valamint a felesleges, költséges és a beteg számára megnövekedett rizikót jelentő (kontrasztanyag indukálta akut veseelégtelenség, röntgensugár

expozícióból származó késői malignus daganatok) invazív és nem invazív beavatkozások racionalizálása céljából az elmúlt évtizedben számos pontrendszer került kidolgozásra néhány klinikai tünet és lehetséges rizikófaktor kombinálása révén. (48,49)

Ezen pontrendszerek segítik a klinikusokat a diagnózis valószínűségének megítélésében (PE alacsony, közepes, magas valószínűségű illetve PE valószínű, nem valószínű csoportok). (50, 51) A legszélesebb körben elterjedt módszer a Wells-i és Genfi pontrendszer. Az 1998-ban Wells és munkatársai által kidolgozott, majd 2003-ban módosított szisztéma egy szubjektív, így nem standardizálható kritériumot is tartalmaz, úgy mint az orvos egyéni döntését egy a PE-nál valószínűbb alternatív diagnózis lehetőségéről. (48) Ez a kritérium magas pontszámával markáns szerepet játszik a végleges klinikai valószínűség megítélésében. Mi több, Kabrhel és munkatársai 2005-ben rámutattak arra, hogy a Wells-i pontrendszer prediktív értéke, elsődlegesen ezen szubjektív komponensből származtatható. (52) A 13, teljes mértékben klinikai változókra épült Genfi módszer korlátozó tényezőjeként a körlevegőn történt artériás vérgáz analízist említik.(53) Mindkét pontrendszer megfelelően validált és hasonló prediktív értékkel bír a PE tekintetében. (54-56)

Az Európában elterjedt módosított Genfi módszer nyolc klinikai változóra épül, nem tartalmazza az artériás vérgáz analízist és független az orvos szubjektív megítélésétől. (57) Újabban mindkét pontrendszert egyszerűsítették, azok klinikai gyakorlatban történő minél szélesebb körű alkalmazása céljából.(58,59) Ezen egyszerűsített módszerek szintén validáltak. (55,60) Bármelyik alkalmazásával az igazoltan PE-ban szenvedő betegek aránya 10 % az alacsony, 30 % a közepes és 65 % a magas klinikai valószínűségű csoportban. (54) (1. ábra)

A klinikai valószínűség D-dimer teszttel valamint szükség szerint képalkotó eljárásokkal (echocardiográfia, az alsó végtagi mélyvénák kompressziós ultrahangja, klasszikus, invazív pulmonális angiográfia, ventillációs - perfúziós tüdőszcintigráfia, pulmonális CT - angiográfia) történő kombinálásán alapuló diagnosztikai algoritmus alkalmazása segít a korrekt diagnózis felállításában.

A kis illetve a közepes klinikai valószínűség esetén a magas szenzitivitású és magas negatív prediktív értékű D-dimer teszt (ELISA – enzyme linked fluorescent immunoassay) alkalmazásával a betegek kb. 30 %-ban zárható ki biztonsággal a PE diagnózisa. (62-66) Bár az életkor előrehaladtával a D-dimer szint emelkedése alacsonyabb specifitást eredményez, azonban az életkorhoz illesztett D-dimer küszöbérték alkalmazásával mindez kiküszöbölhetővé válik. (67) Nagy klinikai valószínűség illetve emelkedett D-dimer szint esetén, néhány speciális klinikai szituációt leszámítva pulmonális CT angiográfia (PCTA) elvégzése javasolt.

1. ábra: Wells-i, Genfi és a módosított Genfi score (61, átvéve és módosítva)

Wells-i pontrendszer		Genfi pontrendszer		Módosított, egyszerűsített Genfi pontrendszer	
Jellemzők	Pont	Jellemzők	Pont	Jellemzők	Pont
Korábbi PE vagy MVT	1.5	Korábbi PE vagy MVT	2	Életkor >65 év	1
Szívfrekvencia>100/perc	1.5	Szívfrekvencia >100/perc	1	Korábbi PE vagy MVT	1
Műtét vagy immobilizáció a közel múltban	1.5	Műtét vagy immobilizáció a közelmúltban	3	Műtét vagy csonttörés 1 hónapon belül	1
MVT klinikai jelei	3	Életkor (év)		Aktív malignus betegség	1
Alternatív diagnózis kevésbé valószínű, mint a PE	3	60-79	1	Egyoldali alsóvégtagi fájdalom	1
Véres köpet	1	≥80	2	Véres köpet	1
Tumor	1	Artériás vérgáz		szívfrekvencia	
		CO2 (kPA)		75-94	1
		<4.8	2	≥95	2
		4.8-5.19	1	Palpációs alsóvégtagi fájdalom és egyoldali ödéma	1
		O2 (kPA)			
		<6.5	4		
		6.5-7.99	3		
		8-9.49	2		
		9.5-10.99	1		
		Mellkas rtg.			
		Atelektázia	1		
		Elevált hemidiafragma	1		
Klinikai valószínűség		Klinikai valószínűség		Klinikai valószínűség	
Alacsony	>2	Alacsony	0-4	Alacsony	0-1
Közepes	2-6	Közepes	2-6	Közepes	2-4
Magas	>6	Magas	≥9	Magas	≥5
Kétfokozatú skála:					
PE nem valószínű	≤4				
PE valószínű	>4				

A PE az esetek 90 %-ban MVT következménye. A disztális, v. poplitea alatti MVT nagy része tünetmentes és spontán feloldódik, míg a tünetekkel járó esetek jelentős hányadában a disztális MVT v. poplitea, v. femoralis vagy más proximális vénákba történő propagációjáról van szó. PE gyanúja esetén, a MVT diagnosztikájára a lágyékra és térdhajlatra korlátozódó négy pontos kompressziós ultrahang (CUS) vagy a disztális vénákat is magába foglaló, így fokozott diagnosztikus értékű komplett

UH elvégzése javasolt.(68,69) Proximális MVT esetén a kompressziós UH szenzitivitása meghaladja a 90 %-t, míg specificitása 95 % körüli. (70,71)

Mivel a CUS a PE betegek 30-50 %-ban igazolja a MVT jelenlétét és a proximális MVT kimutatása már önmagában elegendő az antikoaguláns terápia elindításához (70,71), így a kompressziós ultrahang pozitivitása esetén elkerülhető a CT vizsgálat alkalmazása. Ez különösen nagy hangsúlyt kap a CT relatív kontraindikációinak (kontrasztanyag érzékenység, veseelégtelenség) fennállása esetén illetve fiatal betegekben és terhes nőkben. (72, 73)

III.D. A pulmonális CT angiográfia helye a PE felismerésében és kizárásában

A multidetektoros CT (MDCT) technika bevezetésével lehetővé vált a pulmonális artériák szubssegmentális szintig történő non-invazív kontrasztanyagossal való ábrázolása magas diagnosztikus biztonság mellett. (7, 74-77) A PCTA lehetőséget ad esetlegesen PE klinikumát utánozó egyéb kórképek (pneumonia, pulmonális abszcesszus, pneumothorax, pneumomediastinum, pleurális-, perikardiális folyadék, tüdőfibrozis, malignus folyamatok, aorta disszekció) felismerésére, s így differenciál diagnosztikai jelentőséggel is bír. A PCTA mára csaknem teljesen háttérbe szorította a konvencionális pulmonális angiográfiát valamint a ventillációs - perfúziós tüdőszcintigráfiát. Az előbbi főleg centrális PE katéteres terápiaja esetén, az utóbbi jódot tartalmazó kontrasztanyagra való érzékenység illetve jelentősen beszűkült vesefunkció valamint a fiatal PE-ra gyanús betegek (különösen fiatal nőbetegek) kivizsgálása esetén, a nem kívánatos sugárterhelés és az azzal járó rákkockázat elkerülése céljából kaphat szerepet, amennyiben a kompressziós alsóvégtagi vénás ultrahang eredménye negatív. A fenti eseteket leszámítva a PCTA elsőként választandó képalkotó eljárásként központi jelentőségű az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) PE igazolására és kizárására vonatkozó legújabb ajánlása szerint (5).

A MD-PCTA¹ szenzitivitása és specificitása a tanulmányok szerint jellemzően 80 % és 100 % közötti.(78) Az eddigi legnagyobb prospektív randomizált a PIOPED II (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) vizsgálatban a 96 % specificitás 83 % szenzitivitással társult. A tanulmány rávilágított arra, hogy a PCTA prediktív értékét a PE klinikai valószínűsége jelentősen befolyásolja. Míg kis vagy közepes klinikai valószínűség esetén az MDCT negatív prediktív értéke igen

¹ A korábbi tanulmányok gyakran kiemelték, ha a PCTA multidetektoros CT-vel készült (ún. MD-PCTA). Manapság ez a megkülönböztető jelzés csaknem idejétmúlt, hiszen a jelenleg használatos CT berendezések szinte kizárólag több detektorsort tartalmaznak. Az értekezésben PCTA alatt MDCT berendezésen végzett (MD-) PCTA-t kell érteni

magas, így önmagában elegendő a tüdőembólia kizárására (63,79,80), addig a nagy klinikai valószínűség fennállásakor ez az érték lényegesen alacsonyabb. Ezekben az esetekben kiegészítő vizsgálatok javasoltak a diagnózis megállapításához, amennyiben a PCTA eredménye negatív. (5) A MDCT specificitása és pozitív prognosztikai értéke nem csak a klinikai valószínűségtől, hanem a vérrög helyzetétől is függ: szubszegmentális embólusok nehezebben ismerhetők fel, mint a centrálisan elhelyezkedők. (5, 79) Fontos megjegyezni, hogy az izolált, szubszegmentális embólusok klinikai jelentősége és kezelése szükségessége még erősen vitatott, sokak szerint az antikoagulációs kezelés a vérzéses komplikációk miatt növeli a mortalitást. (65,80-82)

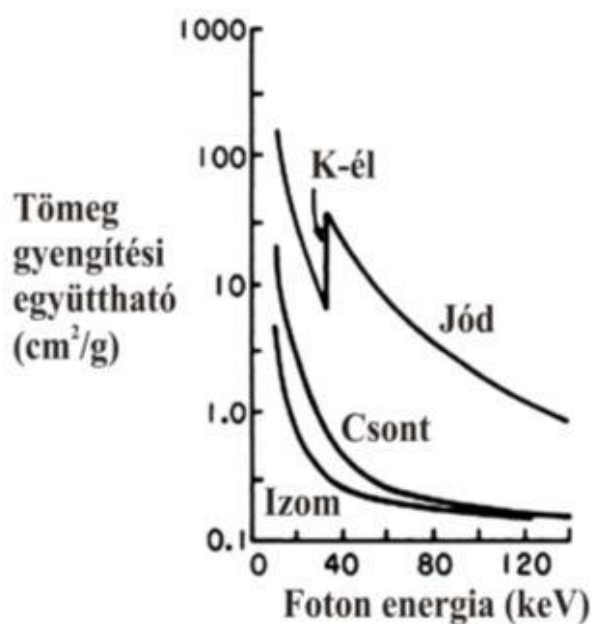
III.E. A PCTA optimalizálása: sugárterhelés és jódtartalmú kontrasztanyag mennyiségének csökkentése alacsony CT csőfeszültséggel

A CT készülék működése során ionizáló röntgensugárzást használ. A röntgensugárzás az élő szervezetekben determinisztikus és sztochasztikus hatást vált ki. Ez utóbbi kialakulásának valószínűsége függ a sugárdózistól, mely az élet során összeadódik, vagyis minél gyakrabban esett át egy beteg CT vizsgálaton és minél nagyobb volt ezek kumulatív dózisa, annál nagyobb az esély a hatás kialakulására.

Ezt a mechanizmust követi a sugárzás indukálta rákmegbetegedések, limfómák képződése. A CT vizsgálatok és a szervi manifesztációk megjelenése között akár több évtized is eltelhet. Figyelembe véve a magasabb mitotikus rátát valamint a várható élettartamot, ebben a tekintetben a gyermekek és fiatal felnőttek illetve a terhes nők a legvesélyeztetettebbek. A fiatal nők rizikóját tovább növeli az emlőszövet magas sugárérzékenysége. (83-86) Idősebb betegeknél a sugárexpozíció késői karcinogén hatásával kevésbé kell számolni. Jelentősebb szerepet kap azonban a kontrasztanyag indukálta nefropátia (CIN) kialakulása, az érintett populációban gyakrabban észlelt dehidráció, beszűkült vesefunkció, diabetes mellitus vagy más predisponáló tényező fennállása révén. (87)

A fejlett, nyugati országokban a lakosság sugárterhelésének 25 %-át a diagnosztikus CT vizsgálatoknak tulajdonítják, melynek oka elsősorban a vizsgálatok számának exponenciális emelkedésében keresendő. (88) Az Amerikai Egyesült Államokban 2010-ben 62 millió CT-t végeztek. Brenner és Hall számításai alapján azt jósolták, hogy az elkövetkező évtizedekben a lágyszöveti daganatok okozta halálozás mintegy 1,5-2 %-áért a CT-ből származó sugárzás lesz felelős, mely csak az Egyesült Államokban évi 29 000 halálesetet jelentene. Így az elmúlt évtizedben mind a CT forgalmazók mind a radiológusok részéről komoly erőfeszítések történtek ezen sugárterhelések csökkentése érdekében. Különböző dózis redukációs technikák közül a CT csőfeszültségének csökkentése - egyszerűsége és

hatékonysága miatt - a figyelem középpontjába került. Az alacsony CT csőfeszültség használatával egyszerre csökken a sugár dózis, mely a feszültség négyzetével arányos, és növekedik a denzitás a jódtartalmú kontrasztanyaggal megfestett erekben, mivel a csőfeszültség megközelíti a jódatom abszorpciós maximumát (33,3 keV). (89) (2.ábra) Példának okáért 140 vagy 120 kVp² csőfeszültség 100 kVp-ra való csökkentése 49 %-os ill. 30 %-os dóziscsökkentést eredményez, amennyiben az egyéb paraméterek változatlanok maradnak. Az alacsony feszültségű CT angiográfia ugyan a testben bárhol alkalmazható, azonban a levegővel telt tüdő alacsony röntgensugár elnyelő tulajdonsága révén különösen hasznos a mellkas vonatkozásában. (91,92) Bár az alacsonyabb csőfeszültség azonosan tartott egyéb vizsgálati tényezők mellett szükségszerűen emeli a képzajt, azonban a kontrasztanyaggal megfestett erek magasabb denzitása ellensúlyozhatja azt, és a jel-zaj-arány (CNR) változatlan maradhat. (93,94)



2. ábra A jód, a csont és az izom tömeggyengítési együtthatójának változása a foton energia függvényében. (90) A diagnosztikában használatos tartományban (kb. 55 – 70 keV) a jód gyengítési együtthatója és így CT denzitása meredeken esik a foton energia növelésével, míg az izom denzitása gyakorlatilag változatlan marad. keV= kiloelektronvolt.

Az alacsony csőfeszültségű PCTA protokoll során a jód tulajdonságából adódó érdenzitás növekedés révén lehetővé vált a jódtartalmú kontrasztanyag dózisének 25 %-os redukálása a képminőség illetve a

² A kVp mértékegység a CT konzolon beállítható csúcsheszültség (peak kilovoltage) jelölésére szolgál, mely a csövet elhagyó röntgenfotonok maximális energiáját jellemzi. Az átlagos fotonenergia jóval ez alatt van.

diagnosztikus pontosság szignifikáns romlása nélkül.(92,95,96) Ennek jelentőségét az adja hogy a CIN rizikója alacsonyabb jódbevittel a várakozások szerint csökkenthető. Érdekesség képpen megjegyzem, hogy a korábbi retrospektív vizsgálatokon alapuló és széles körben elfogadott összefüggést, a CIN kialakulásának kockázata és a jódtartalmú kontrasztanyag dózisa között, az elmúlt évben megjelent két tanulmány is megkérdőjelezte. (97,98) Összességében tehát megállapítható, hogy az alacsony CT feszültség előnyei mind fiatal páciensek (alacsonyabb sugárterhelés), mind idősebb betegek (csökkentett kontrasztanyagbevitel) hasznára válhatnak.

III.F. Pulmonális embólia diagnosztikája kövér betegekben: a fizikális vizsgálatok és a PCTA korlátai

Túlsúlyos betegekben a tüdőembólia diagnosztizálásának nehézségei részben az aspecifikus tünetekből adódnak. Kövér betegekben a dispnoé, tachikardia, hipoxia valamint emelkedett D-dimer szint gyakran pulmonális embólia nélkül is látható, ami nehezíti annak felismerését.(23,99-102) Képkalkotó vizsgálatok közül az echokardiográfián észlelt magasabb jobb kamrai nyomás, mint a jobb kamra diszfunkció jele, obez betegeknél 40 Hgmm-ig akár normális is lehet. (103)

PCTA esetén a zsírszövet magas sugár elnyelő tulajdonságából eredő magas képzaj, a röntgensugár keményedéséből adódó alacsonyabb jóddenzitás valamint a beteg mérete miatt szükséges nagyobb látómező (FOV, field of view) okozta rosszabb térbeli felbontás nehezíti a korrekt diagnózis felállítását. (104,105) (3. ábra)



3.A



3.B

3. ábra. 100 kVp PCTA protokoll 3A- a beteg testtömege 75 kg, 3B- a beteg testtömege 108 kg. Magasabb testsúly esetén nő a képletek szemcsézettsége (képzaj) és csökken a kontrasztanyaggal festett erek fényessége (denzitása).

A rossz képminőség ellensúlyozása bizonyos mértékben lehetséges ugyan a röntgensugár áramerősségének és/vagy feszültségének emelésével valamint a rekonstruált képszeletek vastagságának növelésével, azonban ezen lépések esetén számolni kell a beteg fokozott sugárterhelésével, a kontrasztanyaggal megfestett erek alacsonyabb denzitásával valamint a rosszabb térbeli felbontással. (89,106,107) A CT asztal teherbírása valamint a gantry mérete további korlátozó tényező egyes extrém kövér betegek CT vizsgálatában.

Mivel a fejlett, nyugati országokban a fiatal, túlsúlyos felnőttek arányának növekedése észlelhető,(13,108) várható a PCTA számának is az emelkedése ezen, a röntgen sugárzás késői karcinogén hatása tekintetében veszélyeztetettebb betegcsoportban.

Általában véve elmondható, hogy a PE diagnosztikájában korábban rutinszerűen alkalmazott 120-140 kVp csőfeszültségű PCTA protokollokat – a korábbi alfejezetben taglalt előnyök miatt - kezdi felváltani az egyre szélesebb körben elterjedő 100 kVp PCTA. (94,109-111) A legtöbb centrumban azonban ezt az alacsonyabb sugárterheléssel járó protokollt a csökkenő CNR-től és a romló diagnosztikus biztonságtól félve csak a 80-100 kg-nál nem nehezebb betegek körére leszűkítve használják.

Tekintettel a tényre, mi szerint a túlsúlyos betegek fokozott rizikót képviselnek PE tekintetében, fontos lenne az elhízott betegekre adaptált alacsony dóziszú PCTA protokoll felállítása, mely elfogadható képminőség és megtartott diagnosztikus biztonság mellett biztosít alacsonyabb sugárexpozíciót. Ilyen irányú klinikai kutatásokat azonban az eddigi irodalomban nem ismerünk.

III.G. Célkitűzések

Retrospektív vizsgálatunkban az alábbi kérdésekre kerestünk választ:

1. Hogyan befolyásolja a PCTA diagnosztikus pontosságát a vizsgált betegek magas testtömege illetve magas testtömeg indexe?
2. Romlik-e a referencia PCTA diagnosztikus pontossága nagyobb testtömeg esetén az összetett referencia standard diagnózissal összevetve?
3. Milyen hatással van a vizsgálatba bevont, PE gyanúja miatt PCTA vizsgálaton átesett betegek felvételeinek értékelésében résztvevő három általános radiológus egyéni specificitására, szenzitivitására és diagnosztikus pontosságára a betegek magas (100 kg feletti) testtömege illetve $a > 30 \text{ kg/m}^2$ feletti BMI?
4. Mutatkozik-e szignifikáns különbség a PE prevalenciájában a 100 kg alatti és afeletti testtömegű valamint obez és nem obez betegek között?
5. Van-e különbség a 100 kVp PCTA protokollal elérhető érdenzítésben, képzajban valamint CNR-ben a 100 kg alatti, 100-125 kg közötti valamint $> 125 \text{ kg}$ testsúlyú betegekben? Van-e eltérés a betegcsoportok között szubjektív képminőség és diagnosztikus biztonság tekintetében?
6. Megfelelő-e a csökkentett dózisu, 100 kVp csőfeszültségű PCTA protokoll képminősége magas testtömegű illetve magas testtömeg indexű betegekben? Mi áll a csökkent képminőség hátterében?
7. A testsúllyal vagy a testtömeg-index-szel korrelálnak-e jobban a képminőséget jellemző változók?
8. Mutatkozik-e szignifikáns különbség a vizsgált betegcsoportok között sugárterhelésben és az egységnyi sugárdózis objektív képminőségre kifejtett hatását jelző teljesítményfaktorban?

IV. Betegek és módszerek

IV.A. A PCTA diagnosztikus pontosságának vizsgálata magas testsúlyú betegekben

1. Betegek

A betegek retrospektív kiválasztásához áttekintettük a Berni Egyetemi Kórház Radiológiai Intézetének elektronikus adattárát. Az intézetben 2007 szeptembere és 2011 áprilisa között 123 olyan betegben készült PCTA, akiknek a testtömege³ 100 kg vagy afelett volt.

Ez a szám az elvégzett összes PCTA vizsgálatnak kevesebb, mint 5 %-át tette ki. A betegek közül 94 férfi és 29 nő volt, az átlagéletkor 57,8 évnek felelt meg. A vizsgálat indikációja minden esetben a PE kizárása volt.

A kontroll csoportot az a 114, 75-99 kg közötti testtömegű beteg képviselte, akiket 2008 szeptembere és 2011 áprilisa között 100 kVp PCTA protokoll szerint vizsgáltak. Ezen betegek az intézetben korábban zajlott, több mint 500 beteget magába foglaló prospektív, randomizált tanulmány (REDOPED-Reduced Dose in Pulmonary Embolism Diagnosis) tanulmány egyik alcsoportját képviselték. Ebben a vizsgálatban a 100 kVp és a 80 kVp PCTA diagnosztikus pontosságát hasonlították össze a 100 kg alatti betegekben. A REDOPED vizsgálat nem talált szignifikáns különbséget a 100 kVp protokoll és a 30 %-kal alacsonyabb sugárdózist 25 %-kal csökkentett jódbevitellel kombinált 80 kVp PCTA protokoll diagnosztikus pontosságában. (112) Mivel minden egyes betegnél a PE klinikai valószínűsége jól dokumentált volt, így ezen betegek ideális kontroll csoportot jelentettek a jelenlegi vizsgálatunkhoz. A 114 beteg (81 férfi és 33 nő), átlagéletkora 59,2 év volt.

Tanulmányunkhoz a betegek szelekciójára azért a testtömeget választottuk, mert az – a korábbi vizsgálatok szerint - jobban korrelál a képminőséggel, mint a testtömeg index. Ennek ellenére adatainkat BMI-re lebontva is bemutatjuk, mert sok intézetben továbbra is ezt a paramétert alkalmazzák a PCTA protokoll testreszabására. Korábbi tapasztalataink szerint a 100 kVp PCTA technika 75 kg testtömeg alatt gyakorlatilag minden esetben jó képminőséget biztosít, így a vizsgálatunkba ezen testűly alatti betegeket nem vontunk be.

³ A köznapi szóhasználatnak megfelelően a teljes értekezésben egyenértékű fogalomként használtuk a testtömeg és testsúly kifejezéseket.

Valamennyi 100 kg alatti testtömegű beteg, akik a REDOPED vizsgálatban részt vettek, írásos beleegyezésüket adták adataik felhasználásához. A ≥ 100 kg csoport tagjai az utánkövetés során elvégzett telefoninterjúban adták szóbeli beleegyezésüket. Bern Kanton Etikai Bizottsága a retrospektív vizsgálatokra vonatkozó szabályzat alapján eltekintett ezen betegek írásos beleegyezésétől, s jóváhagyta a vizsgálati protokollt.

2. Klinikai adatok és tesztek

A tüdőembólia klinikai valószínűségének meghatározásához az egyszerűsített, módosított Genfi pontrendszert használtuk. D-dimer teszt (ELISA, VIDAS^c, bioMérieux, Marcy l'Etoile, France), küszöbértéke 500 ng/ml volt. Kiegészítő képalkotó vizsgálatok, úgy, mint alsó végtagi color dopplerrel kiegészített kompressziós ultrahang, ventillációs-perfúziós (V/Q) szcintigráfia csak a klinikusok által indokolt esetben, a bizonytalan diagnózis megerősítése illetve kizárása céljából történtek.

3. CT protokoll

A vizsgálatok 16 szeletes CT készüléssel (Somatom Sensation 16, Siemens Medical, Forchheim, Germany) történtek, az áramerősség szoftveresen végzett valós idejű modulációja mellett (CareDose4D, Siemens) Az adatgyűjtés paraméterei (16 x 0,75 mm kollimáció, 0,5 s röntgenső rotációs idő valamint a 1,15 pitch) minden betegben azonos volt.

A kontroll csoport betegeinél valamint a 100 kg feletti testtömegű 123 betegből 102 esetben 100 kVp csőfeszültséget alkalmaztak 100 mAs referencia áramerősség mellett. 21 betegnél a ≥ 100 kg csoportban 120 kVp csőfeszültség alkalmazására volt szükség ugyanazon áramerősség mellett a diagnosztikus képminőség megtartása érdekében.

A PCTA-hoz minden betegben 100 ml, 300 mg/ml jód koncentrációjú kontrasztanyagot használtunk, melyet egy automata injektor segítségével intravénásan, 4 ml/s sebességgel juttattunk a betegbe. Bemosáshoz ugyanilyen sebességgel 20 ml izotóniás sóoldatot alkalmaztunk. A képgyűjtés a truncus pulmonalisban mért 100 HU (Hounsfield unit) denzitás elérését követő 4 s elteltével indult.

Az 5 és 1 mm-s tranzverzális képszeletek rekonstrukciójához hagyományos szűrt visszavetítést (FBP-filtered back projection) és lágyrész kernelt használtunk. Valamennyi felvételt egy képarchiváló és kommunikációs rendszerbe gyűjtöttük össze (PACS).

4. PCTA analízis

A PCTA diagnosztikus pontosságának tanulmányozása során a felvételek kiértékelésében három 4-, 9- és 15 éves CT tapasztalattal rendelkező általános radiológus vett részt, akik nem rendelkeztek a betegek klinikai adataival. A 237 randomizált CT vizsgálatot egymástól függetlenül LCD monitoron értékelték. A feladatuk a PE diagnosztizálása illetve kizárása volt a tüdőartériák második szubszegmentális oszlásáig. A PE diagnosztikai kritériuma volt a teljes vagy részleges telődési defektus a pulmonális artériában legalább három egymást követő, 1 mm-es vastagságú transzverzális képszeleten, nagyobb mozgási artefaktum nélkül. A kiértékelés során rendelkezésükre állt valamennyi kép, beleértve a koronális síkú MIP (Maximum Intensity Projection) képeket illetve lehetőség volt az ablakmagasság és -szélesség beállítására, valamint a kép nagyítására is.

5. Utánkövetés

A betegek utánkövetése egy sok éves tapasztalattal rendelkező klinikai-vizsgálati asszisztensnő (study nurse) bevonásával történt. Feladata volt egyrészt az intézet elektronikus adatbázisának segítségével a betegek, PCTA-t követő 90 napon belüli, ismételt intézeti felvételének rögzítése. Másrészt 3-12 hónappal a PCTA-t követően telefonos interjú során kikérdezte a betegeket a PE illetve MVT klinikai jeleinek, tüneteinek (új vagy fokozódó nehézlégzés, mellkasi fájdalom, alsó végtagi duzzanat vagy fájdalom) megjelenéséről a PCTA-t követő 90 napon belüli időszakban.

6. Referencia standard PCTA diagnózis

A referencia standard PCTA diagnózis felállítását egy 13 éves CT gyakorlattal rendelkező mellkas radiológus végezte, aki ismerte a betegek eredeti kórtörténeteit, de nem volt birtokában sem a kiegészítő képalkotó eljárások, sem a 90 napos utánkövetések eredményeivel. Kétséges esetben egy 10 éves CT leletezési gyakorlattal rendelkező mellkas radiológussal történt konszenzus révén született meg a végleges diagnózis.

7. Összetett klinikai referencia diagnózis

Az általunk alkalmazott összetett referencia standard az Európai Kardiológiai Társaság irányelveit követve tartalmazta az egyszerűsített, módosított Genfi pontrendszeren alapuló klinikai valószínűséget (alacsony, közepes illetve magas valószínűség), a referencia PCTA diagnózist, valamint a kiegészítő képalkotó eljárások és a 90 napos utánkövetés eredményeit. A referencia PCTA eredményének beszámításánál figyelemmel voltunk arra, hogy a látott embólus a szegmentális tüdőartériáktól centrálisabban vagy perifériásan helyezkedett el. A végleges diagnózis felállítása, tehát a PE kizárása illetve megerősítése egy betegen belül az összetett klinikai referencia standard alapján történt. Bár egyes esetekben hiányoztak az utánkövetés adatai, ez azonban az egyéb vizsgálatok eredményétől függően mégsem okozott bizonytalanságot a referencia diagnózis felállításában. A referencia standard diagnózis bizonyos eredmények speciális kombinációja esetén kétséges volt. (1.táblázat)

8. Statisztikai módszerek

Az egyes csoportok között a nemek szerinti megoszlás összevetésére a Khi négyzet tesztet alkalmaztuk, míg a betegek életkorának összehasonlítása a Mann-Whitney U teszt segítségével történt. Az összetett referencia standard diagnózis képezte az alapját a prevalencia számításnak valamint a 3 független radiológus kolléga PCTA értékeléseivel történő összehasonlításnak.

Meghatároztuk a szenzitivitás, a specificitás, a diagnosztikus pontosság valamint a pozitív és negatív prediktív értékek pontos 95 % konfidencia intervallumát (CI). A csoportok közötti különbségek értékelésére prevalencia és diagnosztikus pontosság tekintetében meghatároztuk az Odds arányt (OR) 95 %-s CI-vel együtt és a p értéket a Fisher's egzakt teszt segítségével számítottuk ki. Valamennyi összehasonlítást elvégeztük a betegek testtömege (<100 kg és ≥100 kg) valamint testtömeg index alapján felállított betegcsoportokra is (BMI <30 kg/m² és > 30 kg/m², vagyis nem kövér és kövér betegek).

A statisztikai tesztekhez a Statistica szoftvercsomagot (StatSoft Inc., Tulsa, OK), a StatPages internetes oldalát (<http://statpages.org/ctab2x2.html>) és MedCalc (MedCalc, Mariakerke, Belgium) szoftvert alkalmaztunk. A szignifikancia határát p <0,05-nél húztuk meg.

1.táblázat A vizsgálatban használt összetett referencia standard diagnosiz

Klinikai valószínűség *	CT eredmények	US/ V/Q-scan/ utánkövetés	Referencia diagnosiz	CT eredmények besorolása
alacsony (0-1 pont)	pozitív (PE szegmentális vagy centrálisabb)	pozitív	PE	VP
		negatív	PE [†]	VP
		nincs adat	bizonytalan [‡]	VP vagy FP
	pozitív (PE szubssegmentális)	pozitív	PE	VP
		negatív	nem PE	FP
		nincs adat	bizonytalan [‡]	VP vagy FP
	negatív	pozitív	PE [§]	FN
		negatív	nem PE	VN
		nincs adat	nem PE	VN
közepes (2-4 pont)	pozitív (PE szegmentális vagy centrálisabb)	pozitív	PE	VP
		negatív	PE [#]	VP
		nincs adat	PE	VP
	pozitív (PE szubssegmentális)	pozitív	PE	VP
		negatív	nem PE	FP
		nincs adat	bizonytalan [‡]	VP vagy FP
	negatív	pozitív	PE [#]	FN
		negative	nem PE	VN
		nincs adat	nem PE	VN
magas (5-9 pont)	pozitív (PE szegmentális vagy centrálisabb)	pozitív	PE	VP
		negatív	PE [#]	VP
		nincs adat	PE	VP
	pozitív (PE szubssegmentális)	pozitív	PE	VP
		negatív	nem PE	FP
		nincs adat	bizonytalan [‡]	VP vagy FP
	negatív	pozitív	PE	FN
		negatív	nemPE	VN
		nincs adat	bizonytalan [‡]	VN vagy FN

A referencia standard diagnosiz az Európai Kardiológiai Társaság irányelvei alapján tartalmazta a PE klinikai valószínűségét, a PCTA vizsgálatokat, a kiegészítő képalkotó eljárások és a 90 napos utánkövetés eredményeit.

* Az egyszerűsített, módosított Genfi pontrendszer alapján

[†] Amikor a klinikai valószínűség alacsony a PCTA megbízhatóan jelzi PE-t a lebenyi artériában és a truncus pulmonalisban, azonban szegmentális defektusok esetén további vizsgálatok szükségesek.

[‡] PCTA által leírt szubssegmentális PE esetén a végleges diagnosiz felállításához, a klinikai valószínűségtől függetlenül, kiegészítő képalkotó vizsgálatok szükségesek. Negatív PCTA esetén, magas klinikai valószínűség fennállásakor a végleges diagnosiz felállításához kiegészítő képalkotó vizsgálatok szükségesek.

[§] Negatív PCTA-t fals negatívként értékeltük, ha az alacsony klinikai valószínűség mellett az alsóvégtagi kompressziós UH pozitív volt vagy a 90 napos utánkövetés alatt PE-val összefüggő haláleset szerepelt.

¹¹ A pozitív V/Q szcintigráfia nem indokolja az antikoaguláns terápiát, ha a PCTA negatív és a PE klinikai valószínűsége alacsony.

[#] A PCTA és a kiegészítő képalkotó vizsgálat eredményei közötti ellentmondás esetén, a PE-t vagy MVT-t mutató eljárás eredményét igaznak tekintettük.

PE = pulmonális embólia; US = alsó végtagi kompressziós ultrahang color Dopplerrel; FP = fals pozitív; VP = valódi pozitív; VN = valódi negatív; FN = fals negatív; V/Q scan = ventilációs-perfúziós szcintigráfia

IV.B. A 100 kVp PCTA képminőségének vizsgálata magas testsúlyú betegekben

1. Betegek

A fent ismertetett 123 beteg közül, akiknek a testsúlya ≥ 100 kg volt, 21 beteg esetén a vizsgálatért felelős radiológus a jobb képminőség érdekében 120 kVp PCTA protokollt alkalmazott. Ezeket a betegeket ki kellett zárni a képminőség összehasonlításából, mert az eltérő kVp-értékekkel teljesen más képjellemzők érhetők el (120 kVp-on alacsonyabb képzaj és csökkent denzitás/fényesség a kontrasztanyagot tartalmazó erekben), ami az összehasonlíthatóságot nagymértékben csökkenti. A 100 kVp PCTA-n átesett 102 beteg közül 88 beteg került a 100-125 kg csoportba és mindössze 14 beteg testtömege haladta meg a 125 kg-t. A legmagasabb testtömeg 150 kg volt. Az átlag életkor 59,2 év volt a 100-125 kg csoportban és 52,7 év a 125 kg feletti betegek csoportjában. A kontroll csoport mindenben megegyezett a IV.A.1.pontban leírtakkal. Ilyen módon a képminőség összehasonlításába összesen 216 beteg 100 kVp PCTA vizsgálata került be.

2. Képminőség objektív értékelése

A képminőség objektív értékelése során az 1mm vastagságú transzverzális képszeleteken mind a truncus pulmonalisban, mind a paraspinalis izmokban legalább 100 mm²-es területen (ROI -region of interest) megmértük a denzitásokat. A mérések során törekedtünk az artefaktumok elkerülésére és a ROI-k pontos elhelyezésére. A mérési pontatlanságok csökkentése érdekében betegenként 3-3 denzitásmérés történt és ezek átlagértékét használtuk fel a további kalkulációkhoz.

A háttérjelet a truncus pulmonalis szintjén a paraspinalis izmokban meghatározott denzitás értékek ($HU_{\text{háttér}}$) adták. A truncus pulmonalisban mért denzitás értékek ($HU_{\text{ér}}$) standard deviációját vettük képzajnak. A szokásos módon határoztuk meg a kontraszt - zaj arányt (CNR): $CNR = (HU_{\text{ér}} - HU_{\text{háttér}}) / \text{zaj}$.

3. Képmínőség szubjektív kiértékelése és a diagnosztikus biztonság

A képmínőség szubjektív kiértékelését a IV.A.4. pontban bemutatott három radiológus végezte a tüdőembóliák keresésével egy ülésben. A vizsgálók a szubjektív képmínőséget az 1mm vastagságú transzverzális képszeleteken értékelték 5 fokozatú skála segítségével:

- 1- rossz, diagnózis nem lehetséges
- 2- gyenge, szignifikánsan csökkent diagnosztikai biztonság
- 3- közepes, de a diagnózishoz elegendő
- 4- jó
- 5- kiváló képmínőség

Az 1 illetve 2 minősítés esetén a csökkent képmínőség okát is meg kellett határozniuk, úgy mint magas képzaj, a kontrasztanyag bólus nem megfelelő időzítése, a beteg mozgásából, légzéséből valamint kardialis pulzációból adódó műtermék illetve egyéb tényezők.

A vizsgálók értékelték a PE észlelésének illetve kizárásának diagnosztikus biztonságát is 3 fokozatú skálán: 1- lehetséges diagnózis, 2- valószínű diagnózis, 3- biztos diagnózis, vagyis alacsony, közepes és magas diagnosztikus biztonság.

4. A betegek sugárterhelésének értékelése

A betegek sugárterhelését az Amerikai Orvosi Fizikusok Egyesületének ajánlása alapján a méret specifikus dózisértékkel (SSDE) jellemeztük, mely a térfogat CT- dózis index ($CTDI_{vol}$) és egy korrekciós faktor szorzata. A korrekciós faktor a beteg anteroposterior és lateralis mellkasi átmérőjéből vezethető le. (113) Ezeket a mellkasi átmérőket minden betegben a truncus pulmonalis szintjében mértük meg. Az SSDE előnye, hogy - ellentétben a CT készülék által megadott $CTDI_{vol}$ és DLP (dose length product) értékével - nemcsak a vizsgálati paramétereket, hanem a beteg méretét is figyelembe veszi, így jobban jellemzi a beteg teste által valóságosan elnyelt dózist.

Az effektív dózist a CT által megadott DLP és a 0,016 mSv/mGycm szorzatával becsültük meg, ez utóbbi a mellkasi CT vizsgálatokra specifikus korrekciós faktor.

A különböző testtömegű betegcsoportokban az egységnyi sugárdózis objektív képminőségre kifejtett hatásának jobb jellemzése céljából kiszámítottunk egy teljesítményfaktort: FOM (figure of merit) = $CNR^2/SSDE$.

5. Statisztikai analízis

Az egyes radiológusok által meghatározott szubjektív képminőséget valamint diagnosztikus biztonságot átlagoltuk, s a további értékeléseknél ezekkel dolgoztunk. A képminőség összehasonlítása során a betegeket testtömegük alapján három alcsoportba osztottuk: 75-99 kg, 100-125 kg, > 125 kg.

A szubjektív és objektív képminőség paramétereinek, a sugárdózis és a diagnosztikus biztonság három eltérő testtömegű betegcsoport közötti összehasonlítására a Kruskal-Wallis valamint a Tukey-Kramer tesztet használtuk. Második lépésben ugyanezen paraméterek összehasonlítására került sor, 3 különböző BMI csoport között: BMI <25 kg/m² (sovány vagy normál), 25-30 kg/m² (túlsúlyos), > 30 kg/m² (elhízott).

A betegek testtömegének az érdenzitásra és képzajra, mint az objektív képminőség jellemzőire valamint a diagnosztikus biztonságra kifejtett hatásának vizsgálatára logisztikus regressziós modellt alkalmaztunk. Ugyanazt a regressziós analízist elvégeztük egy másik modellben is, ahol a testtömeget BMI-vel helyettesítettük. A két külön modell használatára azért volt szükség, mert a testtömeg és BMI közötti erős kollinearitás miatt ugyanaz a modell a két paramétert együtt nem tartalmazhatta.

Lineáris regressziós módszer révén határoztuk meg, hogy a testtömeg, a BMI vagy az ún. effektív mellkasi átmérő (az anteroposterior és a laterális átmérő mértani közepe) befolyásolja legjobban az objektív képminőség paramétereit (érdenzitás, képzaj, CNR). A radiológusok között a szubjektív képminőség valamint a diagnosztikus biztonság tekintetében az egyetértés jellemzésére a Cohen –féle kappa értéket és a Kendall konkordancia koefficienszt számoltuk ki. A számításokat a IV.A.8 pontban megadott programokkal végeztük.

V. Eredmények

V.A. A PCTA diagnosztikus pontosságának vizsgálata magas testsúlyú betegekben

1. Betegek

A tanulmányba bevont 237 beteg nem és életkor szerinti megoszlásának tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget a 100 kg alatti és 100 kg feletti testtömegű csoportok között. Hasonlóan nem volt szignifikáns az eltérés az ambuláns betegek arányát illetően sem. A D-dimer szint a betegek több mint felében nem volt ismert, amit az intézetben fekvő betegek magas arányával magyarázhatunk, ebben a populációban ugyanis a D-dimer teszt a sok fals pozitív eredmény miatt kevésbé hasznos módszer (2. táblázat). (1)

A 100 kg illetve annál magasabb testtömegű betegeknél szignifikánsan magasabb volt a korábbi VTE valamint a mérsékelt pulzusszám emelkedés előfordulása ($p=0,012$ és $0,004$). A PE klinikai valószínűségének megoszlásában nem találtunk különbséget a betegek testtömege alapján. Nagy klinikai valószínűséget csupán a betegek 2 %-ban észleltünk. A CT által megadott DLP $232 \text{ mGy}\cdot\text{cm}\pm 4$ volt a 100 kg alatti csoportban és $369 \text{ mGy}\cdot\text{cm}\pm 14$ a ≥ 100 kg csoportban ($p < 0,001$). Ezt az eredményt az eltérő betegméreten kívül nyilvánvalóan befolyásolta az a tény, hogy a ≥ 100 kg csoport 21 betegében nem 100 kVp hanem 120 kVp volt a CT csőfeszültség.

BMI alapján a vizsgálatban szereplő 93 nem obese beteg közül 15 normál súlyú ($\text{BMI} = 18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$) és 78 túlsúlyos ($\text{BMI} = 25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$) volt, míg 144 beteg obese volt, $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$. A betegek kora valamint az ambuláns betegek arányában nem találtunk szignifikáns különbséget a különböző BMI csoportok között sem, azonban szignifikánsan több nő volt kövér, mint nem kövér ($p=0,002$). Gyakrabban észleltük a pulzusszám moderált emelkedését az obese betegeknél ($p=0,037$), míg a 95/min feletti szívfrekvencia a nem obesek között fordult elő gyakrabban ($p=0,046$). (3. táblázat)

2.táblázat A vizsgálatba bevont 237 beteg demográfiai és klinikai adatai testtömegre lebontva

	<100 kg n= 114	≥100 kg n= 123	p érték
Demográfiai jellemzők			
Férfi/Nő, esetszám	81/33	94/29	0,377
Életkor, átlag ±SD, évek	59,2 ±15,8	57,8 ±14,8	0,478
Testtömeg, átlag ±SD, kg	85,0 ±6,5	112,7 ±14,6	<0,001 [#]
BMI, átlag ±SD, kg/m ²	28.3 ±3.3	36,8 ±5,9	<0,001 [#]
Ambulans beteg, esetszám (%)	54 (47)	52 (42)	0,437
D-dimer[†] - esetszám (%)			
emelkedett	43 (38)	46 (37)	0,959
normál	4 (3)	10 (8)	0,132
nincs megmérve	67 (59)	67 (56)	0,505
Egyszerűsített, módosított Genfi pontrendszer[‡] - esetszám/teljes betegszám (%)			
Életkor>65 év	43/114 (38)	44/123 (36)	0,788
Korábbi MVT vagy PE	5/114 (4)	17/116 (15)	0,012 [#]
Általános anesztéziában végzett műtét vagy alsó végtagtörés 1hónapon belül	16/114 (14)	18/116 (16)	0,853
Aktív malignus betegség (szolid vagy hematológiai, jelenleg aktív vagy 1 éven belül kuratív vagy palliatív terápiában részesült)	19/114 (17)	14/116 (12)	0,452
Egyoldali alsóvégtag fájdalom	8/114 (7)	6/112 (5)	0,784
Véres köpet	3/114 (3)	3/110 (3)	1,0
Szívfrekvencia 75-94/perc	25/98 (29)	49/109 (45)	0,004 [#]
Szívfrekvencia ≥95/perc	37/98 (42)	27/109 (25)	0,051
Alsóvégtagon a mélyvénák lefutása mentén jelentkező nyomásérzékenység, fájdalom és egyoldali ödéma	6/114 (5)	4/110 (4)	0,749
Klinikai valószínűség[§] - esetszám (%)			
alacsony (0-1 pont)	52 (46)	58 (47)	0,896
közepes (2-4 pont)	59 (52)	59 (48)	0,604
magas (5-9 pont)	3 (2)	2 (2)	0,674
Genfi score hiányzott	-	4 (3)	-

[†] Emelkedett a D-dimer, amennyiben a szérumszint >500 ng/ml.

[‡] A pontrendszer 8 klinikai változót tartalmaz, melyek mindegyike, a szívfrekvenciát kivéve, 1 pontot jelent. A 95/min vagy afeletti szívfrekvencia esetén a beteg 2 pontot kap.

[§] A klinikai valószínűség az egyszerűsített, módosított Genfi pontrendszeren alapult.

^{||} Amikor 4 vagy több paraméter hiányzott a Genfi pontrendszer klinikai változóiból, nem tudunk score-t számolni

[#] Statisztikailag szignifikáns különbség

BMI= body mass index (testtömeg index) SD = standard deviáció; MVT = mélyvénás trombózis; PE= pulmonális embólia

3.táblázat A vizsgálatba bevont betegek demográfiai és klinikai adatai testtömeg indexre lebontva

	BMI<30 n= 93	BMI≥30 n= 144	p érték
Demográfiai jellemzők			
Férfi/Nő, esetszám	79/14	97/47	0,002 [#]
Életkor, átlag ±SD, évek	56,8±15,7	59,6±14,9	0,163
Testsúly, átlag ±SD, kg	85,5±7,8	108,4±17,0	<0,001 [#]
BMI, átlag ±SD, kg/m ²	26,9±1,9	36,5±5,5	<0,001 [#]
Ambulans beteg, esetszám. (%)	44 (47)	62 (43)	0,593
D-dimer[†] - esetszám (%)			
emelkedett	33 (35)	56 (39)	0,681
normál	4 (4)	10 (7)	0,574
nincs megmérve	56 (60)	78 (54)	0,421
Egyszerűsített, módosított Genfi pontrendszer[‡] - esetszám/teljes betegszám (%)			
Életkor> 65 év	28/93 (30)	59/144 (41)	0,099
Korábbi MVT vagy PE	5/93 (5)	17/137 (12)	0,108
Általános anesztéziában végzett műtét vagy alsó végtagtörés 1hónapon belül	14/93 (15)	20/137 (15)	1,0
Aktív malignus betegség (szolid vagy hematológiai, jelenleg aktív vagy 1 éven belül kuratív vagy palliatív terápiában részesült)	18/93 (19)	15/137 (11)	0,086
Egyoldali alsóvégtag fájdalom	7/93 (8)	7/133 (5)	0,578
Véres köpet	3/92 (3)	3/132 (2)	0,692
Szívfrekvencia 75-94/perc	21/79 (27)	53/128 (41)	0,037 [#]
Szívfrekvencia ≥ 95/perc	31/79 (39)	33/128 (26)	0,046 [#]
Alsóvégtagon a mélyvénák lefutása mentén jelentkező nyomásérzékenység, fájdalom és egyoldali ödéma	4/92 (4)	6/132 (5)	1,0
Klinikai valószínűség[§] - esetszám (%)			
alacsony (0-1pont)	42 (45)	68 (47)	0,791
közepes (2-4 pont)	49 (53)	69 (48)	0,507
magas (5-9 pont)	2 (2)	3 (2)	1,0
Genfi score hiányzott	-	4 (3)	-

[†] Emelkedett a D-dimer, amennyiben a szérumszint >500 ng/ml.

[‡] A pontrendszer 8 klinikai változót tartalmaz, melyek mindegyike, a szívfrekvenciát kivéve, 1 pontot jelent. A 95/min vagy a feletti szívfrekvencia esetén a beteg 2 pontot kap.

[§] A klinikai valószínűség az egyszerűsített, módosított Genfi pontrendszeren alapult.

^{||} Amikor 4 vagy több parameter hiányzott a Genfi pontrendszer klinikai változóiból, nem tudtunk score-t számolni

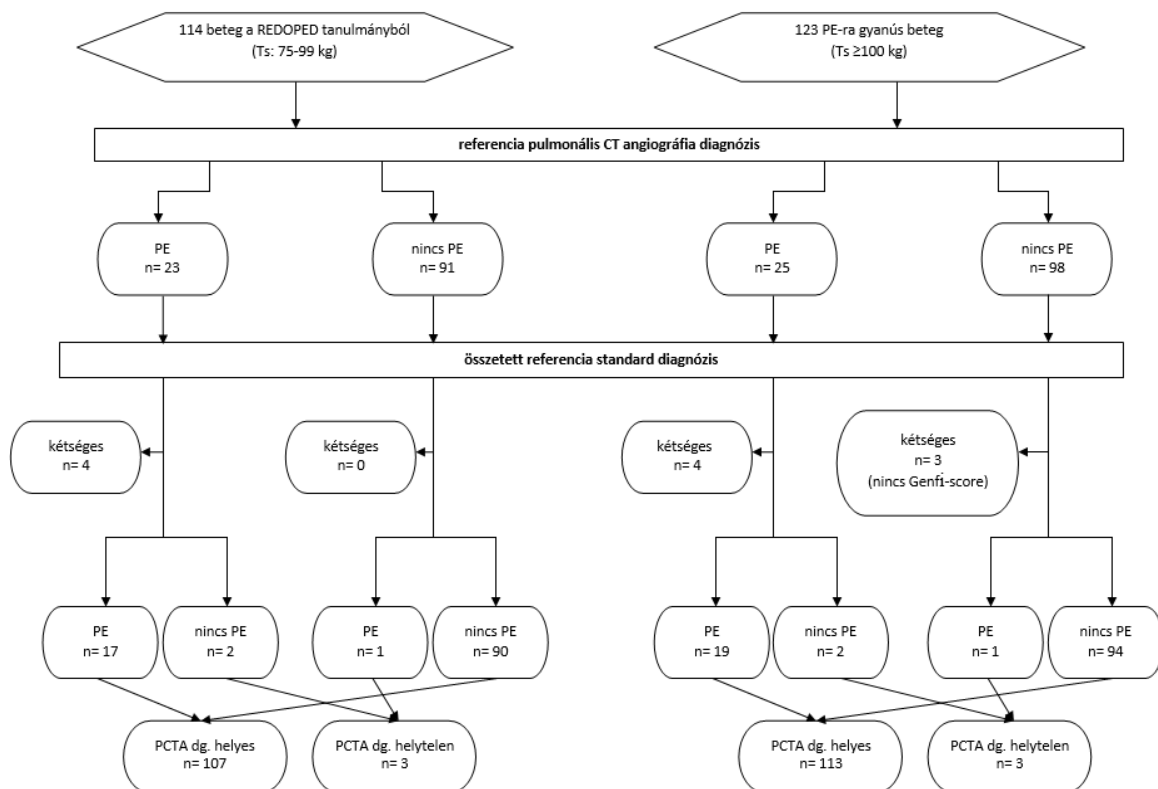
[#] Statisztikailag szignifikáns különbség

BMI= body mass index (testtömeg index) SD = standard deviáció; MVT = mélyvénás trombózis; PE= pulmonális embólia

2. Utánkövetés és összetett referencia standard diagnózis

A 90 napos utánkövetés időszakában VTE-hez köthető halálesetet nem regisztráltak. Bár a vizsgálatba bevont 237 betegből 12-ről nem áll rendelkezésre adat az utánkövetése időszakában, azonban ezen betegeknek is biztos referencia diagnózist tudunk felállítani a többi paraméter alapján. Mindkét testtömegű csoportban 4-4 beteg esetében, alacsony illetve a közepes klinikai valószínűség mellett mutatott a PCTA szegmentális vagy szubsegmentális PE-t, amely egyéb képalkotó vizsgálat hiányában nem volt elégséges a biztos referencia standard diagnózishoz. Másik négy betegnél a módosított, egyszerűsített Genfi score hiányzott. Az érintettek közül 1 beteg esetében mind a PCTA mind a V/Q szcintigráfia lobáris PE-t mutatott, ami elegendő volt a PE igazolásához a referencia standard szerint. A másik három betegnél azonban a PE diagnózisa kétséges maradt. (4. ábra)

Mindezek alapján a 237 betegből 226 rendelkezett biztos referencia diagnózissal, mely szerint 38 betegnél találtunk PE-t, míg 188 betegnél kizártuk azt. A pulmonális embólia prevalenciája 16,4 % volt a 100 kg alatti testtömegű csoportban és 17,2 % a 100 kg illetve magasabb testtömegű betegeknek (OR: 0,939, 95 % CI: 0,442-1,994, p=1,0). A nem obesez (BMI <30 kg/m²) betegek körében 20,2 % míg az obesez csoportban 14,6 % volt a PE prevalenciája (OR: 1,483, 95 % CI: 0,695-3,163, p=0,28).



4. ábra STARD folyamatára együtt ábrázolja a betegeket és a referencia PCTA eredmények összehasonlítását az összetett referencia standard diagnózissal.

REDOPED= Reduced Dose in Pulmonary Embolism Diagnosis, PE= pulmonális embólia, Ts= testsúly

3. Referencia PCTA

Az összetett referencia standard diagnózissal történt összehasonlítás során a referencia PCTA szenzitivitása 94,4 % illetve 95,0 %, specificitása 97,8 % és 97,9 %, diagnosztikus pontossága pedig 97,2 % és 97,4 % (OR: 0,947, 95 % CI: 0,187-4,795 p=0,94) volt a 100 kg alatti és a 100 kg illetve afeletti testtömegű betegcsoportokban.

Nagyon hasonló eredményekre jutottunk a nem obese és obese betegek esetében is, ahol a szenzitivitás 94,4 % és 95 %, a specificitás 97,1 % és 98,3 % valamint a diagnosztikus pontosság 96,6 % és 97,8 % volt a referencia standard diagnózissal történt összevetés során (p=1,0 valamennyi összehasonlítás esetén).

4. A három független radiológus teljesítménye PCTA-val

A három radiológus átlagos specificitása a két testsúlycsoportban nagyon hasonló volt. Bár az átlagos szenzitivitás eltérőnek tűnt, a különbség a betegcsoportok között nem érte el a szignifikancia küszöbét. Az átlagos diagnosztikus pontosság 91,5 % volt a <100 kg betegekben és 89,9 % a ≥100 kg csoportban (OR: 1,207, 95%CI: 0,451-3,255, p=0,495, 4. táblázat). Hasonlóan nem találtunk szignifikáns különbséget a diagnosztikai mérőszámok BMI alapján történő interpretálásánál sem. Az átlagos szenzitivitásban észlelt különbség sem érte el a szignifikancia határát (68,5 % a nem kövér és 81,7 % a kövér betegekben p=0,548), míg az átlagos specificitás (95,3 % ill. 92,9 %) és a diagnosztikus pontosság (89,9 % ill. 91,2 %) gyakorlatilag azonos volt a két BMI csoportban. A korrekt diagnózis aránya 80/89 a nem obese csoportban, míg 125/137 az obese betegeknél (OR: 0,853, 95% CI: 0,317-2,319, p=0,816). (5. táblázat)

Bár az átlagos kappa érték (kappa= 0,698) jelentős egyetértést mutatott a radiológusok között, azonban megfigyelhető volt egy egyértelmű kontraszt is az egyéni teljesítmények tekintetében. A kettes számmal jelzett radiológus alacsony szenzitivitást és magas, 100 % specificitást mutatott mindkét betegcsoportban. Az egyes számmal jelzett radiológusnál pedig szignifikánsan több fals pozitív diagnózis született a magasabb testtömegű betegeknél mint alacsonyabb betegtestsúly esetén (p=0,012). Az egyes és kettes radiológus közötti különbség a szenzitivitásban, pozitív valószínűségi arányban és a pozitív prediktív értékben szignifikáns volt, a diagnosztikus pontosságban azonban nem találtunk különbséget a három radiológus között.

4.táblázat A 226 PCTA analízis eredményeinek összevetése - 100 kg alatti és a feletti testtömegű betegekben - az összetett referencia standardon alapuló végleges diagnózissal.

Ts <100 kg n=110	Radiológus 1 9 év	Radiológus 2 15 év	Radiológus 3 4 év	Átlag
VP	17	8	13	12,67
FP	6	0	6	4
VN	86	92	86	88
FN	1	10	5	5,33
Szenzitivitás	94,4% (72,7-99,9)	44,4% (21,5-69,2)	72,2% (46,5-90,3)	70,4% (46,5-86,7)
Specificitás	93,5% (86,3-97,6)	100,0% (96,1-100,0)	93,5% (86,3-97,6)	95,7% (89,2-98,8)
Diagnosztikus pontosság	93,6% (87,3-97,4)	90,9% (83,9-95,6)	90,0% (82,8-94,9)	91,5% (85,0-95,6)
LR+	14,5 (7,2-18,2)	∞ (8,6-∞)	11,1 (4,7-24,1)	16,2 (5,9-48,6)
LR-	0,06 (0,0-0,28)	0,56 (0,56-0,75)	0,30 (0,13-0,55)	0,31 (0,17-0,55)
PPV	73,9% (51,6-89,8)	100,0% (63,1-100,0)	68,4% (43,5-87,4)	76,0% (51,4-91,0)
NPV	98,9% (93,8-100,0)	90,2% (82,7-95,2)	94,5% (87,6-98,2)	94,3% (87,5-98,1)
Ts ≥100 kg n= 116	Radiológus 1 9 év	Radiológus 2 15 év	Radiológus 3 4 év	Átlag
VP	17	13	18	16
FP	18	0	5	7,67
VN	78	96	91	88,33
FN	3	7	2	4
Szenzitivitás	85,0% (62,1-96,8)	65,0% (40,8-84,6)	90,0% (68,3-98,8)	80,0% (56,3-94,3)
Specificitás	81,3% (72,0-88,5)	100,0% (96,2-100,0)	94,8% (88,3-98,3)	92,0% (85,5-96,3)
Diagnosztikus pontosság	81,9% (73,7-88,4)	94,0% (88,0-97,5)	94,0% (88,0-97,5)	89,9% (83,7-94,5)
LR+	4,5 (2,8-5,8)	∞ (14,6-∞)	17,3 (7,9-27,9)	10,0 (4,9-17,3)
LR-	0,19 (0,05-0,47)	0,35 (0,35-0,53)	0,11 (0,02-0,31)	0,22 (0,08-0,46)
PPV	48,6% (31,4-66,0)	100,0% (75,3-100,0)	78,3% (56,3-92,5)	67,6% (45,4-85,2)
NPV	96,3% (89,6-99,2)	93,2% (86,5-97,2)	97,9% (92,5-99,7)	95,7% (90,3-98,7)

Az egyes radiológusoknál, években feltüntettük azok CT tapasztalatát. A VP, FP, VN és FN értékek a betegszámot jelzik. A zárójelben megadott számok a 95% konfidencia intervallumokat mutatják. A betegcsoportok között nem találtunk szignifikáns különbséget egyik parameter tekintetében sem.

Ts = testsúly; VP = valós pozitív; FP = fals pozitív; VN = valós negatív; FN = fals negatív; LR+= positive likelihood ratio (pozitív valószínűségi hányados); LR-= negative likelihood ratio (negatív valószínűségi hányados); PPV = positive predictive value (pozitív prediktív érték); NPV = negative predictive value (negatív prediktív érték)

5.táblázat A PCTA analízis eredményeinek összevetése - kövér és nem kövér betegekben - az összetett referencia standardon alapuló végleges diagnózissal

BMI <30 kg/m² n= 89	Radiológus 1 9 év	Radiológus 2 15 év	Radiológus 3 4 év	Átlag
VP	17	7	13	12,33
FP	6	0	4	3,33
VN	65	71	67	67,67
FN	1	11	5	5,67
Szenzitivitás	94,4% (72,7-99,9)	38,9% (17,3-64,3)	72,2% (46,5-90,3)	68,5% (46,5-86,7)
Specifititás	91,5% (82,5-96,8)	100,0% (94,9-100,0)	94,4% (86,2-98,4)	95,3% (88,1-98,4)
Diagnosztikus pontosság	92,1% (84,5-96,8)	87,6% (79,0-93,7)	89,9% (81,7-95,3)	89,9% (81,7-95,3)
LR+	11,2 (5,6-14,0)	∞ (5,6-∞)	12,8 (4,7-37,6)	14,6 (4,9-52,2)
LR-	0,06 (0,0-0,29)	0,61 (0,61-0,80)	0,29 (0,15-0,54)	0,33 (0,19-0,58)
PPV	73,9% (51,6-89,8)	100,0% (59,0-100,0)	76,5% (50,1-93,2)	78,7% (56,0-94,3)
NPV	98,5% (91,8-100,0)	86,6% (77,3-93,1)	93,1% (84,5-97,7)	92,3% (84,2-96,7)

BMI ≥30 kg/m² n= 137	Radiológus 1 9 év	Radiológus 2 15 év	Radiológus 3 4 év	Átlag
VP	17	14	18	16,33
FP	18	0	7	8,33
VN	99	117	110	108,67
FN	3	6	2	3,67
Szenzitivitás	85,0% (62,1-96,8)	70,0% (45,7-88,1)	90,0% (68,3-98,8)	81,7% (62,1-94,3)
Specifititás	84,6% (76,8-90,6)	100,0% (96,9-100,0)	94,0% (88,1-97,6)	92,9% (87,0-96,4)
Diagnosztikus pontosság	84,7% (77,5-90,3)	95,6% (90,7-98,4)	93,4% (87,9-97,0)	91,2% (85,2-95,4)
LR+	5,5 (3,3-7,1)	∞ (19,6-∞)	15,0 (7,6-21,4)	11,5 (5,8-18,6)
LR-	0,18 (0,05-3,7)	0,30 (0,30-0,47)	0,11 (0,02-0,32)	0,20 (0,07-0,43)
PPV	48,6% (31,4-66,0)	100,0% (76,8-100,0)	72,0% (50,6-87,9)	66,2% (47,3-82,8)
NPV	97,1% (91,6-99,4)	95,1% (89,7-98,2)	98,2% (93,7-99,8)	96,7% (92,0-98,9)

Az egyes radiológusoknál, években feltüntettük azok CT tapasztalatát. A VP, FP, VN és FN értékek a betegszámot jelzik. A zárójelben megadott számok a 95% konfidencia intervallumot mutatják. A tanulmányozott betegcsoportok átlagértékeiben nem találtunk szignifikáns különbséget egyik paraméter tekintetében sem.

VP = valós pozitív; FP = fals pozitív; VN = valós negatív; FN = fals negatív; LR+= positive likelihood ratio (pozitív valószínűségi hányados); LR-= negative likelihood ratio (negatív valószínűségi hányados); PPV = positive predictive value (pozitív prediktív érték); NPV = negative predictive value (negatív prediktív érték)

V.B. A 100 kVp PCTA képminőségének vizsgálata magas testsúlyú betegekben

1. Betegek

A vizsgálatba bevont betegek demográfiai és morfológiai adatait a 4. táblázat tartalmazza. A legtöbb ≥ 100 kg testsúlyú beteg a 100-125 kg csoportba tartozott, a legmagasabb testsúly 150 kg volt. BMI szerint a betegek 58 %-a (125/216) volt kövér. (6. táblázat)

6.táblázat A képminőség kiértékelésébe bevont 216 beteg demográfiai és morfológiai adatai.

	Összes beteg	Testtömeg csoportok			p
		75-99 kg (n= 114)	100-125 kg (n= 88)	> 125 kg (n= 14)	
Nő/Férfi (n)	55/161	33/81	18/70	4/10	<0,001
Életkor (év)	58,8 \pm 16,4	59,2 \pm 15,8	59,2 \pm 14,1	52,7 \pm 16,7	<0,001
Testtömeg (kg)	97,3 \pm 16,3	85,0 \pm 6,5	107,0 \pm 7,2	136,0 \pm 9,2	<0,001
Testmagasság (cm)	174,9 \pm 8,8	173,9 \pm 9,1	175,8 \pm 8,0	177,3 \pm 10,5	0,754
BMI (kg/m ²)	32,0 \pm 5,8	28,3 \pm 3,3	34,8 \pm 4,0	43,7 \pm 5,8	<0,001

Az adatok átlag értékeket és a standard deviációkat mutatnak, a nemek kivételével. A jobb oldali oszlopban feltüntetett p értékek a különböző testtömeg csoportok közötti különbségre vonatkoznak. BMI= body mass index (testtömeg index)

2. Képminőség, dózis és diagnosztikus biztonság a különböző testtömegű csoportokban

A truncus pulmonalisban mért denzitás magasabb volt a 75-99 kg kontroll csoportban, mint a 100 kg illetve annál magasabb testtömegű betegekben ($p=0,007$ és $0,03$), azonban nem volt szignifikáns a különbség a 100-125kg és a > 125kg csoportok között ($p=0,892$). A CNR-t is szignifikánsan magasabbnak találtuk a 75-99 kg testtömegű betegekénél, mint a többi betegcsoportban ($p < 0,001$, $p=0,046$). (5. és 6. ábra)

Az SSDE szignifikánsan alacsonyabb volt a 75-99 kg alcsoportban, mint a magasabb testtömegű betegekénél ($p < 0,006$), de nem találtunk különbséget a 100-125 kg és a > 125 kg betegek között ($p=1,0$). A becsült effektív sugárdózis 5,0 mSv \pm 1,2 volt a 100-125 kg és 6,2 mSv \pm 2,3 a >125 kg csoportban, míg a 75-99 kg testsúlyú betegekben 3,7 mSv \pm 0,7. Az elvárásoknak megfelelően a teljesítményfaktor (FOM) csökkent a testtömeg növekedésével ($p < 0,001$ és $p=0,045$).



5. A.



5.B.

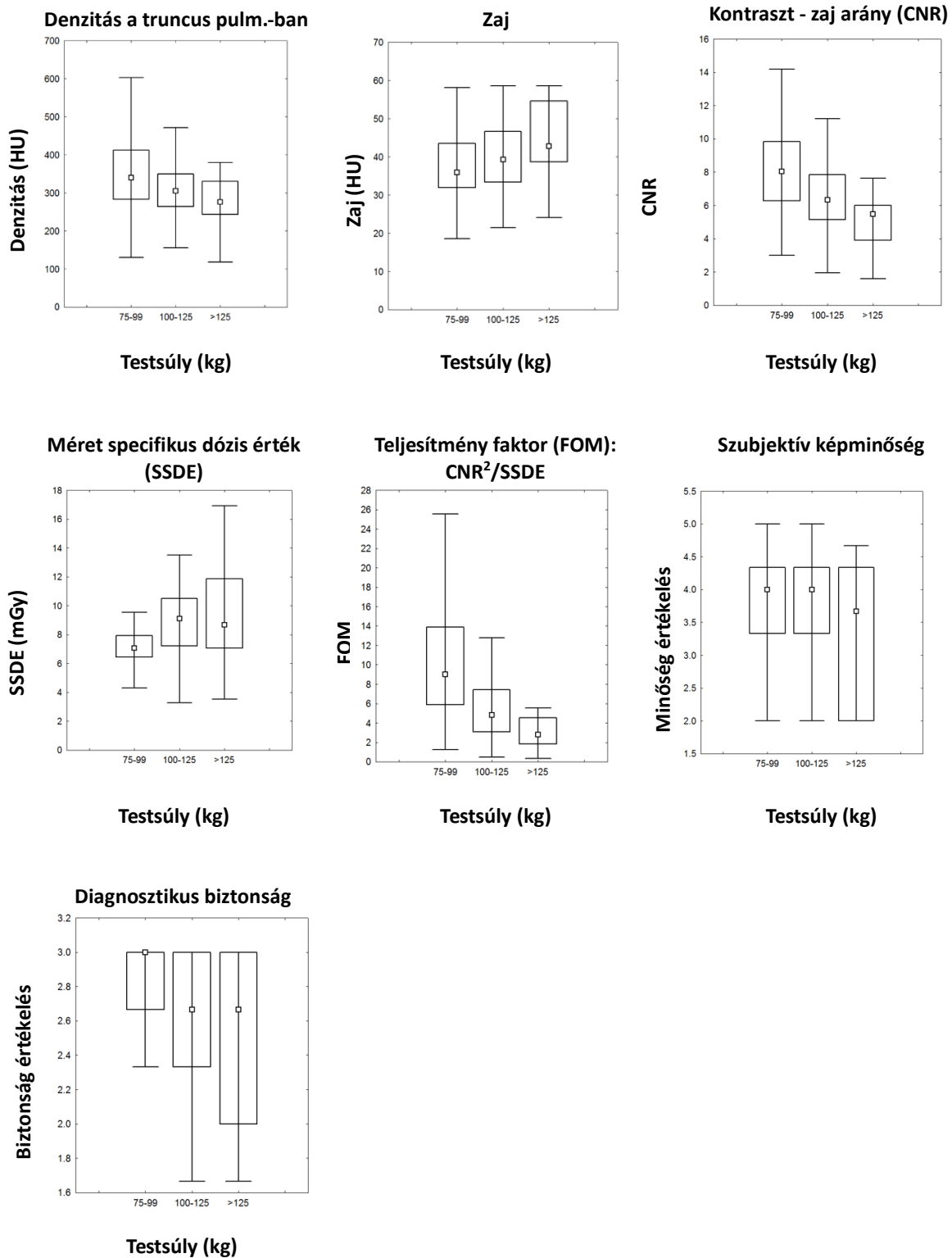
5. ábra 1mm-es transzverzális képszeletek, 100 kVp PCTA protokollal. A beteg testsúlya 80 kg (5.A) illetve 109 kg (5.B). A nyíl embólusra mutat a bal tüdőartériában.

A szubjektív képminőség és diagnosztikus biztonság tekintetében nem találtunk különbséget a betegek testtömeg szerinti csoportjai között ($p=0,225-1,0$).

3. Képminőség és diagnosztikus biztonság különböző testtömeg indexű csoportokban

A CNR szignifikánsan alacsonyabb volt a $>30 \text{ kg/m}^2$, mint a vizsgált másik két BMI csoportban ($p=0,006$ és $p=0,004$).

A betegek sugárterhelését jelző SSDE magasabb, míg a FOM szignifikánsan alacsonyabb volt az obese betegekben összehasonlítva a normál és a túlsúlyos alanyokkal. A szubjektív képminőség szignifikáns mértékben rosszabb volt kövér betegekben, mint a normal testsúlyú csoportban ($p=0,025$), de nem találtunk különbséget a többi BMI alcsoport összehasonlítása során. A diagnosztikus biztonság tekintetében sem volt különbség a három BMI csoport között ($p=0,105$). (7. táblázat)



6.ábra A 216 beteg 100 kVp PCTA képminőségét jelző objektív és szubjektív jellemzői. A betegek testtömegük alapján alcsoportokra vannak osztva. A téglalap az első és a harmadik quartilis közötti tartományt, a pont a mediánt, a talpas vonalak pedig a teljes tartományt jelzik.

7. táblázat A vizsgálatba bevont betegek jellemzői, képminőség és diagnosztikus biztonság a különböző BMI csoportokban.

	BMI			p
	<25 kg/m ²	25-29.9 kg/m ²	≥30 kg/m ²	
	(n= 16)	(n= 75)	(n= 125)	
Nő/Férfi (n)	-/16	14/61	41/84	0,003
Testtömeg(kg)	81,0±7,0	86,3±7,4	106,1±15,3	<0,001
BMI(kg/m²)	24,1±1,0	27,5±1,4	35,7±4,8	<0,001
ÉR denzitás (HU)	343 [294; 366]	332 [276; 410]	311 [262; 363]	0,036
Zaj (HU)	34,8 [31,7; 38,1]	36,2 [32,1; 43,8]	39,2 [33,3; 46,7]	0,036
CNR	8,2 [7,4; 10,2]	7,9 [6,1; 9,8]	6,4 [5,1; 8,1]	<0,001
SSDE (mGy)	6,9 [6,4; 7,1]	7,0 [6,2; 8,0]	8,4 [7,1; 10,3]	<0,001
FOM	9,8 [8,3; 15,3]	8,4 [5,2; 14,1]	5,2 [2,9; 8,8]	<0,001
Szubjektív képminőség	4,3 [4,0; 4,3]	4,0 [3,3; 4,3]	3,7 [3,3; 4,3]	0,019
Diagnosztikus biztonság	3,0 [2,7; 3,0]	3,0 [2,7; 3,0]	2,7 [2,3; 3,0]	0,105

Testtömegre és BMI mellett az átlagot és a standard eltérést adtuk meg. Az objektív és szubjektív képminőség paramétereinél valamint a diagnosztikus biztonságnál a mediánt ill. a szögletes zárójelben az alsó és felső kvartiliseket tüntettük fel. BMI= body mass index (testtömeg index); SSDE: size-specific dose estimates (méret specifikus becsült dózis); FOM: figure of merit (teljesítmény faktor)

4. Beteg méret hatása a képminőségre és a diagnosztikus biztonságra

A regressziós analízis alapján a testtömeg szignifikáns mértékben hatott az objektív képminőség paramétereire, mint az érdenzitásra (béta:-0,238, p <0,001), képzajra (béta:0,299, p=0,0016) és a CNR-re (béta:-0,507, p <0,001).

A testtömeg index vagy a tényleges mellkasi átmérő és az objektív képminőség között nem találtunk szignifikáns hatást. A szubjektív képminőségre és diagnosztikus biztonságra mind az érdenzitás, mind a képzaj szignifikáns mértékben hatott, mindkét összefüggésben az érdenzitás hatása erősebbnek tűnt. A szubjektív paraméterek és a testsúly vagy BMI között a regressziós modellek nem mutattak szignifikáns hatást, bár a szubjektív képminőség és a testtömeg között csaknem szignifikáns volt az összefüggés (p=0,078). (8. táblázat)

8.táblázat A testtömeg, a BMI és az objektív képminőséget jelző változók hatása a szubjektív képminőségre és diagnosztikus biztonságra.

	Szubjektív képminőség		Diagnosztikus biztonság	
	Z	p	Z	p
Testtömeg	-1,765	0,078	-0,398	0,691
BMI	-0,330	0,741	0,765	0,444
Érdenzitás	-8,452	<0,001	-6,085	<0,001
Zaj	4,489	<0,001	2,744	0,006

A magasabb abszolút Z-érték erősebb összefüggést mutat a változók között.

5. Radiológusok közötti egyetértés, csökkent képminőség okai

A három független radiológus szubjektív képminőség értékelésére számított átlagos kappa nullánál alacsonyabb értéke (kappa= -0,233) véletlennél rosszabb egyetértést mutatott, míg a Kendall konkordancia koefficiens 0,363 volt.

A diagnosztikus biztonság tekintetében az átlagos súlyozott kappa értéke 0,324 volt, ami az értékelők közötti nagyobb egyetértést mutatja, míg a Kendall koefficiens 0,219-nek találtuk.

Az átlagos szubjektív képminőség gyenge volt 5 (4 %) betegnél a 75-99 kg csoportban, 7 (7 %) betegnél a 100-125 kg valamint 4 (18 %) betegnél a >125 kg csoportban. A gyenge minőségű PCTA felvétel száma szignifikánsan magasabb volt a >125 kg csoportban a 75-99 kg betegekhez képest ($p=0,033$) és nem volt különbség a 100-125 kg testtömegű csoporttal összehasonlítva ($p=0,108$). A 16 betegnél a csökkent képminőség háttérében a magas képzaj (50 %), a szuboptimális bolus technika (38 %) valamint légzési, mozgási artefaktumok (12 %) álltak. Az értékelés során egyetlen beteg PCTA-ja sem kapott rossz szubjektív minősítést, így egyetlen beteget sem kellett kizárnunk a vizsgálatból. (9. táblázat)

9.táblázat A szubjektív képminőség és diagnosztikus biztonság osztályozása radiológusokra lebontva, a különböző testtömeg csoportokban.

Testtömeg csoportok												
	75-99 kg				100-125 kg				> 125 kg			
	(n= 114)				(n= 88)				(n= 14)			
	R1	R2	R3	Átlag	R1	R2	R3	Átlag	R1	R2	R3	Átlag
Szubjektív képminőség												
rossz	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0
gyenge	4	13	9	5	1	11	11	7	3	3	4	4
közepes	11	41	40	26	16	28	27	21	3	6	3	2
jó	41	56	46	69	30	41	42	52	4	4	4	7
kiváló	58	4	19	14	40	7	8	8	4	0	3	1
Diagnosztikus biztonság												
alacsony	16	5	1	1	10	3	2	3	5	0	0	0
közepes	24	16	9	25	32	18	11	24	4	4	4	6
magas	74	93	104	88	46	67	75	61	5	10	10	8

Az értékek az egyes radiológusok osztályozása szerinti betegszámoknak felelnek meg. Mindegyik testtömeg csoport jobb oldali oszlopában a radiológusok betegenkénti értékeléseinek kerekített átlagos besorolásából származó betegszámok szerepelnek. A radiológusok gyakorlati tapasztalata 12 év (R1), 15év (R2) és 4év (R3) volt.

VI. Megbeszélés

Tudomásunk szerint ezek az első tanulmányok, amelyek magas testtömegű illetve túlsúlyos vagy kövér betegekben célzottan vizsgálják egyrészt a PCTA diagnosztikus pontosságát, másrészt a 100 kVp PCTA képminőségét és diagnosztikus biztonságát.

Kutatási eredményeink azt mutatják, hogy a PE felismerésében illetve kizárásában ma gold standard képalkotó eljárásaként alkalmazott PCTA diagnosztikus pontosságában nincs szignifikáns különbség a 100 kg alatti illetve a 100 kg feletti testtömegű betegek között. Hasonlóképpen nem találtunk szignifikáns különbséget a kövér és nem kövér betegek között sem. Az általunk alkalmazott összetett klinikai referencia standard erejét jelzi, hogy a negatív referencia diagnózissal rendelkező betegek között a 90 napos után követési időszak alatt nem fordult elő mélyvénás trombólissal illetve pulmonális embóliával összefüggésbe hozható haláleset. Másrészt a tanulmányunk megmutatta, hogy a 100 kVp PCTA protokoll az objektív képminőséget jelző CNR érték csökkenése ellenére is hasonló szubjektív képminőséget és diagnosztikus biztonságot tud nyújtani a 100 kg alatti és feletti testtömegű betegekben is. Adataink BMI alapú értékelése során sem találtunk szignifikáns különbséget a diagnosztikus biztonságban a normál, túlsúlyos valamint a kövér páciensek összehasonlítása során. Ezen adatok alapján úgy tűnik, hogy a 100 kVp PCTA biztonságosan alkalmazható a 75-150 kg testtömegű betegek körében, jóllehet csak nagyon kevés betegünk volt a 125-150 kg alcsoportban, ami egyértelműen csökkentette a vizsgálat erejét.

A vizsgálatba bevont betegek kiválasztása a testtömegén alapult, mivel ez a korábbi közlemények alapján jobban korrelál a PCTA képminőségével mint a BMI. (114) A Berni Radiológiai Intézetben a diagnosztikus képminőség biztosítása érdekében a PCTA technikai paramétereit már régóta a testsúly alapján választják meg, azonban számos intézetben még BMI-re szabott PCTA protokollt alkalmaznak. Így szükségesnek láttuk, hogy adatainkat a betegek testtömeg indexére vonatkoztatva is értékeljük. A testtömeg alsó határát önkényesen 75 kg-nál húztuk meg, mivel a korábbi klinikai tapasztalatok alapján ezen határ alatt a testsúly nem korlátozza a PCTA képminőségét és diagnosztikus biztonságát. Az intézetben nemrég zajlott nagy esetszámú, prospektív REDOPED tanulmányban a 75-99 kg valamint a <75 kg csoportok között a PE prevalenciájában nem mutatkozott szignifikáns különbség (47/237 illetve 47/264, OR: 0,950, 95%CI: 0,588-1,534, p=0,908). Ennek tükrében az analízis 75 kg alatti testtömegű betegekre történő kiterjesztése várhatóan nem lett volna hatással a PCTA diagnosztikus pontosságára.

Az összetett referencia standard diagnózisunk alapján a PE prevalenciája inkább alacsonyabb volt az obese betegekben, mint a nem kövér páciensekben. Bár a különbség nem volt szignifikáns, ez az adat mindenképpen ellentmond a korábbi nagy kohort tanulmányoknak, melyek rendszeresen a testsúllyal

növekvő PE-prevalenciáról számolnak be. Az egyik lehetséges magyarázat, hogy a vizsgálatunkba bevont 100 kg illetve annál magasabb testtömegű betegek valószínűleg nagyobb arányban részesültek profilaktikus antikoaguláns terápiában. Ezen elképzelés mellett szól a korábbi VTE szignifikánsan gyakoribb előfordulása is a magasabb súlycsoportban. Mivel azonban nem rendelkezünk a betegek terápiájára vonatkozó érdemi információkkal, ezért a fenti feltételezést nem tudjuk tényekkel alátámasztani. Meg kell említeni azt a 4-4 beteget is mindkét testtömegű csoportban, akiknél a referencia PCTA ugyan szegmentális és szubssegmentális embóliát diagnosztizált, azonban az összetett referencia standard diagnózis bizonytalansága miatt ezeket az eseteket ki kellett zárunk a PE prevalenciájának számításánál. Valószínű tehát, hogy a PE valós prevalenciája a vizsgált populációban kissé magasabb, mint az általunk számított érték.

A referencia PCTA diagnosztikus teljesítménye (szenzitivitás, specificitás és diagnosztikus pontosság) 94,4 % - 97,8 % közötti magas értéken csaknem azonos volt valamennyi betegcsoport tekintetében. A PCTA vizsgálatok kiértékelésében részt vett három független radiológus átlagos diagnosztikai teljesítményében a különböző betegcsoportok között nem volt szignifikáns különbség, bár a szenzitivitás magasabbnak tűnt a magasabb testsúly illetve BMI csoportban egy közel konstans diagnosztikus pontosság mellett. Ez részben a radiológusok eltérő tapasztalatával és preferenciáival, másrészt a számított szenzitivitás jelentős bizonytalanságával magyarázható, melyet a széles 95% CI is jelez. A három radiológus egyikénél tapasztalt kiugróan magas, 100 %-os specificitás és alacsony szenzitivitás kombinációja nem ritka jelenség a diagnosztikus tesztek elemző vizsgálatokban, és az adott résztvevő konzervatív diagnosztikus magatartásával magyarázható (csak akkor jelez egy elváltozást betegségnek, ha annak diagnózisában egészen bizonyos). A diagnosztikus pontosság terén végül mindhárom radiológus nagyon hasonló eredményt ért el.

A képolvasást végző radiológusok között tapasztalt alacsony egyezés a szubjektív képminőség tekintetében szintén nem teljesen szokatlan és az analízisben résztvevő személyek eltérő egyéni preferenciáival magyarázható, mely különösen kifejezett lehet más intézetben dolgozó és/vagy különböző gyakorlati tapasztalattal rendelkező kollegák esetében. Vizsgálatunkban mindkét tényező fennállt. Ezen kívül 3-nál több fokozatú skálán pontozott szubjektív változók esetén szintén gyakori, hogy egyes kollégák szisztematikusan magasabb pontszámot adnak a vizsgálatoknak, mint a többiek. Ennek eredménye, hogy bár a kappa-érték alacsonyabb is lehet, mint a puszta véletlent jelentő 0, a konkordancia mégis legalább közepes vagy jobb, mivel bizonyos képeket a résztvevők többsége egyformán jobbnak ítélt, mint másokat, mégha az adott osztályzatok számszerű értéke eltérő is.

A 100 kVp PCTA protokoll analízise révén született eredmények jól mutatják a betegméret és az objektív képminőség kritériumainak meglehetősen összetett hatását a szubjektív képminőségre és

diagnosztikus biztonságra. Az értékelés során igazolódott, hogy az objektív képminőség paraméterei, mint az érdenzitás és a CNR a beteg testsúlyától és nem a BMI-től függenek. Ez összhangban áll egy korábbi az alacsony dózisu PCTA képminőségét elemző vizsgálat eredményeivel. (114) Ezzel ellentétben a szubjektív képminőséget és a diagnosztikus biztonságot nem befolyásolja sem a testsúly, sem a BMI. Érdekes és fontos eredmény, hogy a szubjektív képminőség jobban függ az érdenzítástól és kevésbé a képzajtól. Ez magyarázhatja az alacsony csőfeszültségű PCTA protokollok egyre növekvő sikerét világszerte. Úgy tűnik, a csökkentett CT csőfeszültségen elért magasabb denzitás a kontrasztanyaggal megfestett erekben kárpótol az emelkedett képzajért és a csökkent CNR ellenére nem rontja sem a szubjektív képminőséget sem a diagnosztikus biztonságot, így az alacsony csőfeszültségű protokoll értéke változatlan marad.

A vizsgálatba bevont 100 kg illetve annál magasabb testtömegű betegek jelentős részét ebben a betegcsoportban szokatlanul alacsony, 100 kVp csőfeszültségű PCTA protokollal vizsgálták, ami a még mindig széles körűen elterjedt 120-140 kV protokollokhoz képest jelentősen, becslés szerint 30-50 %-kal csökkenti a betegek sugárterhelését. Vizsgálatunk megmutatta, hogy ebben a magas testsúlycsoportban is lehetséges viszonylag alacsony dózissal elvégezni a PCTA-t úgy, hogy a szubjektív képminőség valamint a diagnosztikus pontosság és biztonság nem csökken. Természetesen nem várható el, hogy a magas testsúlyú vagy kövér betegekben a sovány egyedekben tapasztalt akár igen alacsony dózison is jó képminőséget érvünk el. Ezt alátámasztja az általunk számított teljesítményfaktor (FOM) csökkenése is magas testtömeg esetén, ami azt mutatja, hogy ugyanazon objektív képminőség elérése kövér betegekben csak aránytalanul magas sugárdózis alkalmazásával lenne lehetséges. Éppen ezért nehéz feladat a képminőséget és a dózist egyensúlyban tartani kövér betegekben. Tanulmányunk alapján azonban ez egy kis odafigyeléssel elérhető.

A betegek sugárdózis terhelésének meghatározására az SSDE-t használtuk, mely nem csupán a CT technikai paramétereit tükrözi, mint a készülék által megadott $CTDI_{vol}$ vagy DLP, hanem figyelembe veszi a beteg méreteit is (113). A $CTDI_{vol}$ egy standard 32 cm mellkas átmérőjű fantomra vonatkoztatott dózis érték, mely értelemszerűen gyerekekben és kisebb méretű felnőttekben alulértékeli, míg a 32 cm-nél nagyobb átmérőjű betegek esetében túlbecsüli a tényleges sugárdózist. Az SSDE alkalmazásával szignifikánsan csökkenthető ez a pontatlanság, ezért alkalmazása előnyben részesítendő a $CTDI_{vol}$ -vel szemben. Fontos azonban megjegyezni, hogy az SSDE nem veszi figyelembe a vizsgált terület hosszát.

A tanulmány korlátai között első helyen említjük meg annak retrospektív jellegét és a relatíve alacsony betegszámot, különösen a >125 kg alcsoportban. Bár a vizsgálatunk során nem találtunk szignifikánsan alacsonyabb diagnosztikus mérőszámokat magasabb testsúly és BMI esetén, azonban

nem tudjuk egyértelműen kizárni annak a lehetőségét, hogy a nagyobb mintaszám esetében szignifikáns különbség ne mutatkozna. Ennek pontos elemzése egy megfelelően nagy betegszámú ekvivalencia vizsgálatot igényelne. Nem volt lehetőség több BMI hatásának finomabb elemzésére több alcsoport létrehozásával mivel az alcsoportok alacsony betegsége a statisztikai próbák jelentős gyengülését eredményezték volna. Nincs információnk 150 kg feletti testtömegű betegeket illetően sem, mivel a vizsgált időszakban nem találtunk ilyen pacienseket. Ennek ellenére a 100 kg illetve annál nagyobb testtömegű betegek 27,6 % -ában (34/123) a BMI > 40 kg/m² volt, vagyis ezek a betegek a WHO besorolás szerint extrém kövérnek számítottak. A vizsgált svájci populációban a 100 kg illetve annál magasabb testtömegű betegek aránya viszonylag alacsony volt, ez az arány más országokban magasabb is lehet. További korlátként értékeljük, hogy nem hasonlítottuk össze a 100 kVp protokollt magasabb csőfeszültséggel és hasonlóan nem ismerjük azt a testtömeghatárt sem, amely felett a csőfeszültség emelése lenne szükséges 120 kVp-ra vagy esetleg 140 kVp-ra a diagnosztikus képminőség biztosítása céljából.

Korlátozó tényező a fejlett nyugati országokban már szinte elavult 16 soros MDCT technika és konvencionális kép rekonstrukciós algoritmus alkalmazása. A PCTA tekintetében nem megalapozott az az érv, mely szerint több detektorsor alkalmazása részletgazdagabb képet és ezáltal jobb diagnózist tesz lehetővé. Egy korábbi tanulmányban a 4 és a 64 soros MD-PCTA összehasonlítása során nem találtak különbséget centrális, szegmentális és szubssegmentális pulmonális embóliák detektálási arányában. (115) Ráadásul, mint arra korábban utaltunk a szubssegmentális PE esetében a terápia szükségessége sem egyértelmű. (116-118) Mindezek alapján úgy gondoljuk a detektorsorok száma nincs szignifikáns hatással az eredményeinkre. Azonban bizonyos zajcsökkentő módszerek, különösen az iteratív képrekonstrukciós technika alkalmazása további javulást eredményezhet a képminőségben, különösen a túlsúlyos illetve kövér betegek esetében. További vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy a csökkentett képzaj javíthatja-e a PCTA diagnosztikus pontosságát és biztonságát, vagy hogy lehetővé teszi-e a 100 kVp CT csőfeszültség alkalmazását magasabb testsúlyú betegeknél is.

A 100 kVp PCTA protokoll képminőség analízise során nem értékeltük a képminőséget sem a mediasztinális képletek sem a tüdő parenchyma tekintetében, mivel a PCTA elsődleges célja a PE diagnosztizálása vagy annak kizárása. A tapasztalataink alapján azonban megállapíthatjuk, hogy nagyobb patológiai eltérés mind a mediasztinumban, mind a tüdő parenchymában kizárható a 100kVp PCTA protokoll alkalmazása mellett, amennyiben a beteg testtömege az általunk vizsgált tartományba esik.

Végezetül a három-három radiológus eltérő gyakorlati tapasztalata is megemlíthető a vizsgálat korlátozó tényezői között. Azonban úgy véljük meglehetősen valóságos a radiológusok kiválasztása, hiszen a napi klinikai rutin során különböző tapasztalatú kollegák vesznek részt a PCTA felvételek értékelésében eltérő egyéni preferenciákkal.

Összességében megállapíthatjuk, hogy a PCTA hasonló diagnosztikus pontosságot biztosít a 100 kg feletti és a 75-99 kg közötti testsúlyú betegekben. Bár az objektív képminőség alacsonyabb volt a 100-125 kg csoportban, a csökkentett dózisu PCTA protokoll 100 kVp csőfeszültséggel hasonló szubjektív képminőséget és diagnosztikus biztonságot nyújtott, mint a 75-100 kg testsúlyú betegekben.

Bár az értekezés alapjául szolgáló vizsgálatok tervezése, az eredmények kiértékelése és a közlemények elfogadása idején még a régi 2008-as ajánlások voltak mérvadóak, a 2014 augusztus végén megjelent új irányelvek értelmében a PCTA helye a diagnosztikai algoritmusban a PE igazolására vagy kizárására gyakorlatilag változatlan maradt. Az új irányelvek némileg ellentmondásosak abban a tekintetben, hogy elegendő-e a PCTA önálló vizsgálóeljárásaként a diagnózis megállapításához, ha szegmentális embóliát talál alacsony klinikai valószínűség mellett. A közlemény szövegében a szerzők ebben az esetben (a korábbi irányelvekkel megegyezően) további vizsgálatokat javasolnak, míg az ajánlások összefoglalásakor a PCTA-t önmagában is elegendőnek tartják szegmentális PE igazolására. (5) A vizsgálatunkból bizonytalan referencia diagnózis miatt kizárt betegek közül mind a <100 kg, mind a ≥ 100 kg csoportban 1-1 esetben talált a PCTA szegmentális embóliát. Amennyiben ezt a két beteget is valódi pozitívként belevesszük a két betegcsoport összehasonlításába, a diagnosztikus pontosság (97,3% ill. 97,4%; OR: 0,947, CI: 0,149-6,028) gyakorlatilag nem változik. Úgy tűnik tehát, hogy az általunk felállított referencia diagnózis a kivizsgálás minden lényeges elemét tartalmazza és változatlan formában használható.

Retrospektív vizsgálatunk után azt várjuk, hogy a széles körben elterjedt 120 kVp PCTA protokollokat leválthatják a 30 %-kal alacsonyabb dózisu 100 kVp protokollok PE kizárására a <125 kg testsúlyú betegekben. Eredményeink bátoríthatják a radiológus kollégákat az alacsonyabb csőfeszültség választására magasabb testtömeg esetén is, hiszen nem kell tartaniuk a rosszabb képminőségtől vagy csökkent diagnosztikus pontosságtól. Jó lenne hinni, hogy 140 kVp-os PCTA használatára csak igen indokolt esetben, extrém kövér betegekben kerül sor. A PE gyanúval vizsgálatra kerülő túlsúlyos és kövér fiatalok száma a jövőben várhatóan növekedni fog. Esetükben különösen fontos a sugárterhelés minimum szinten tartása elfogadható képminőség mellett a sugárzás indukálta malignómák rizikójának csökkentése érdekében. További vizsgálatokban kell elemezni, hogy az alacsony CT csőfeszültséggel hogyan csökkenthető az intravénásan adott jódtartalmú kontrasztanyagok mennyisége kövér betegekben, mely elsősorban az idősebb, nefropátia tekintetében veszélyeztetett

populációban lehetne hasznos. Úgy gondoljuk, hogy a modernebb CT technika, elsősorban a zajcsökkentő képrekonstrukciós eljárások, tovább szélesíthetik a csökkentett dózisu PCTA vizsgálatok alkalmazási körét.

VII. Összefoglalás

Retrospektív vizsgálatunk során a pulmonális CT angiográfiát (PCTA), mint az akut pulmonális embólia (PE) kizárásában elsőként választandó képalkotó eljárást elemeztük 237 betegben. Elsődleges célunk a PCTA diagnosztikus biztonságának valamint a csökkentett sugárdózisú, 100 kVp csőfeszültségű PCTA protokoll képminőségének megítélése volt magas testsúlyú illetve testtömegindexű betegekben. Másodlagos célunk volt a képminőség, a diagnosztikus biztonság és a betegek morfológiai paramétereinek egymásra való hatásának elemzése.

1. A PCTA diagnosztikus pontossága:

- A 75-99 kg és 100-150 kg betegcsoportok között nem találtunk szignifikáns különbséget a PCTA szenzitivitásában, specificitásában és diagnosztikus pontosságában.
- A PCTA összetett klinikai referencia diagnózissal összevetett pontossága minden betegcsoportban 97 % körüli értékkel magas volt.

2. A csökkentett dózisú 100 kVp PCTA protokoll képminősége és diagnosztikus biztonsága:

- A magasabb testsúly mellett csökkenő jel-zaj viszony ellenére az alacsony csőfeszültségű 100 kVp PCTA protokoll megfelelő szubjektív képminőséget és diagnosztikus biztonságot biztosít PE kizárására 125 kg testtömegig.
- Bár a 125-150 kg testsúlytartományban szintén nem találtunk eltérést, az alacsony betegszám miatt nem tudunk biztos következtetést levonni.

3. A képminőség, a diagnosztikus biztonság és a betegek morfológiai paramétereinek kölcsönhatása:

- A szubjektív képminőséget és diagnosztikus biztonságot az érdenzitás és a képzaj szignifikáns mértékben befolyásolja.
- Az objektív képminőség paramétereire a testtömeg hat szignifikáns mértékben de a testtömeg index nem. A szubjektív paraméterek és a testtömeg valamint testtömeg index között nem találtunk szignifikáns összefüggést.
- A testsúly növekedésével az egységnyi sugárdózis emelkedéssel elérhető képminőségjavulást jellemző teljesítményfaktor csökkent.

Eredményeink alapján a PCTA hasonló diagnosztikus pontosságot biztosít a 100 kg feletti és a 75-99 kg közötti testsúlyú betegekben. A csökkentett dózisú 100 kVp PCTA protokoll megfelelő szubjektív képminősége és diagnosztikus biztonsága miatt alkalmasnak tűnik PE kizárására 125 kg-nál nem nagyobb testsúlyú betegekben.

VIII. Summary

We retrospectively analysed pulmonary CT angiography (PCTA) as the first choice imaging tool to exclude pulmonary embolism (PE) in 237 patients. Our primary aims were to evaluate the diagnostic confidence of PCTA and to assess the image quality of a reduced dose 100 kVp tube voltage PCTA protocol in patients with high body weight (BW) or high body mass index (BMI). Our secondary aim was to analyze the association between image quality, diagnostic confidence and morphological parameters of the patients.

1. Diagnostic accuracy of PCTA:

- There was no significant difference in sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of PCTA between patients with 75-99 kg and 100-150 kg BW.
- The accuracy of PCTA on a composite clinical reference standard was high, reaching 97 % in all patient groups.

2. Image quality and diagnostic confidence of the reduced dose 100 kVp PCTA protocol:

- Despite decreasing contrast- to- noise- ratio at higher body weights the reduced dose 100 kVp tube voltage PCTA protocol provided adequate subjective image quality and diagnostic accuracy to exclude PE up to a BW of 125 kg.
- Although we did not find any difference between the 125-150 kg and other BW-subgroups, the low number of patients did not allow a reliable conclusion in this BW subgroup.

3. Association between image quality, diagnostic confidence and morphological parameters of patients:

- Vessel attenuation and image noise had a significant effect on subjective image quality and diagnostic confidence.
- BW but not BMI had a significant effect on objective image quality. There was no significant correlation between the subjective image parameters and BW or BMI, respectively.
- Improvement in objective image quality per dose increment was lower as BW increased.

Our results show that PCTA provides very similar diagnostic accuracy in patients weighing 75-99 kg and ≥ 100 kg. The reduced dose 100 kVp PCTA protocol provides adequate subjective image quality and diagnostic confidence and thus, it appears to be appropriate to exclude PE in patients weighing up to 125 kg.

IX. Irodalomjegyzék

A. Az értekezésben hivatkozott közlemények jegyzéke

- 1.Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008, 28(3):370-372.
- 2.Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagi M. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007, 98(4):756-764.
- 3.Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb. Haemost* 2000, 83:657-660.
- 4.Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, et al. Contemporary Estimates of the Incidence of Venous Thromboembolism: A population-Based Cohort Study 54th ASH Annual Meeting and Exhibition Abstr. 1143.
- 5.Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014 nov 14, 35(43):3033-69, 3069a-3069k.
- 6.Goldhaber SZ, Bounemaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012, 379:1835-1846.
- 7.Nikolaou K, Thieme S, Sommer W, Johnson T, Reiser MF. Diagnosing pulmonary embolism: new computed tomography applications. *J Thorac Imaging* 2010, 25:151-160.
- 8.Kelly AM, Patel S, Carlos RC, Cronin P, Kazerooni EA. Multidetector row CT pulmonary angiography and indirect venography for the diagnosis of venous thromboembolic disease in intensive unit patients. *Acad Radiol* 2006, 13:486-495.
- 9.Gibson NS, Schellong SM, Kheir DY et al. Safety and sensitivity of two ultrasound strategies in patients with clinically suspected deep venous thrombosis: a prospective management study. *J Thromb Haemost* 2009, 7:2035-2041.
- 10.White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003, 107:14-18.
- 11.Pengo V, Lensing AW, Prins MH et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004, 350:2257-2264.
- 12.Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003, 107:122-130.
- 13.OECD. Health at a Glance: Europe 2010. OECD Publishing, 2010. Available at: http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2010-en. Accessed November 5, 2012.

14. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Intern Med*. 1991, 151:933-938.
15. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med*. 1992, 152:1660-1664.
16. Hanson PO, Eriksson H, Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle aged men: „the study of men born in 1913“. *Arch Intern Med* 1999, 159:1886-1890.
17. Christopher Kabrhel, Raphaelle Varraso, Samuel Z. Goldhaber, Eric B. Rimm and Carlos A. Camargo. prospective study of BMI and the risk of pulmonary embolism in women. *Obesity Journal* 2009, 17:2040-2046.
18. Paul D. Stein MD, Afzal Beemath MD, Ronald E. Olson PhD. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *The American Journal of Medicine* 2005, 118:978-980.
19. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemos* 2001, 86:452-463.
20. Braekkan SK, Siegerink B, Lijfering WM, Hansen JB, Cannegieter SC, Rosendaal FR. Role of Obesity in the etiology of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: current epidemiological insights. *Semin Thromb Haemost* 2013, 39 (5):533-540.
21. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003, 89:493-498.
22. Stein PD, Goldman J. Obesity and thromboembolic disease. *Clin Chest Med* 2009, 30:489-493.
23. Peverill RE, Teede HJ, Malan E, Kotsopoulos D, Smolich JJ, McGrath BP. Relationship of waist and hip circumference with coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. *Clin Sci (Lond)* 2007, 113:383-391.
24. Overby DW, Kohn GP, Cahan MA, et al. Prevalence of thrombophilias in patients presenting for bariatric surgery. *Obes Surg* 2009, 19:1278-1285.
25. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006, 444 (7121):881-887.
26. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006, 6 (10):772-783.
27. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006, 189 (1):47-60.
28. Singh P, Peterson TE, Barber KR, et al. Leptin upregulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010, 392 (1):47-52.

29. Allison MA, Cushman M, Callas PW, Denenberg JO, Jansky NE, Criqui MH. Adipokines are associated with lower extremity venous disease: the San Diego population study. *J Thromb Haemost* 2010, 8 (9):1912-1918.
30. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat rev Immunol* 2011, 11 (2):85-97.
31. Chen YJ, Zhang LQ, Wang GP, et al. Adiponectin inhibits tissue factor expression and enhances tissue factor pathway inhibitor expression in human endothelial cells. *Thromb Haemost* 2008, 100(2):291-300.
32. Simon T, Beau Yon de Jonage-Canonico M, Oger E, et al. Indicators of lifetime endogenous estrogen and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006, 4:71-76.
33. Canonico M, Oger E, Conard J, et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost* 2006, 4:1259-1265.
34. Writing Group for the Christopher Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006, 295:172-179.
35. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *JAMA* 2007, 298:2743-2753.
36. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998, 129:997-1005.
37. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159:864-871.
38. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briese BA, Pendleton RC, Miller CD, Kline JA. Clinical characteristics, management, outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011, 57 (6):700-706
39. McCaig LF. National Ambulatory Medical Care Survey. Emergency Department Summary 2000, 326:1-31. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics.
40. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on Thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association. *Circulation* 1996, 93:2212-2245.
41. Kokturk N, Demir N, Oguzulgen IK, Demirel K, Ekim N. Fever in pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005, 16 (5): 341-347.
42. Farrell C, Jones M, Girvin F, Ritchie G, Murchison JT. Unsuspected pulmonary embolism identified using multidetector computed tomography in hospital outpatients. *Clin Radiol* 2010, 65 (1):1-5.

43. Jia CF, Li YX, Yang ZQ, Zhang ZH, Sun XX, Wang ZQ. Prospective evaluation of unsuspected pulmonary embolism on coronary computed tomographic angiography. *J Comput Assist Tomogr* 2012, 36(2):187-190.
44. Palla A, Rossi G, Falaschi F, Marconi L, Pistolesi M, Prandoni P. Is incidentally detected pulmonary embolism in cancer patients less severe? A case control study. *Cancer Invest* 2012, 30 (2):131-134.
45. Sahut D'izarn M, Caumont Prim A, Planquette B, Revel MP, Avillach P, Chatellier G, Sanchez O, Meyer G. Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2012, 10(10):2032-2038.
46. Courtney DM, Sasser H, Pincus B, Kline JA. Pulseless electrical activity with witnessed arrest as a predictor of sudden death from massive pulmonary embolism in outpatients. *Resuscitation* 2001, 49:265-272.
47. Kurkciyan I, Meron G, Sterz F, Janata K, Dmanovits H, Holzer M, et al. Pulmonary embolism as a cause of cardiac arrest. *Arch Intern Med* 2000, 160:1529-1535.
48. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Gingsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the Simpli RED D-dimer. *J Thromb Haemost* 2000, 83:416-20.
49. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004, 2:1247-55.
50. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, et al. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2004, 44: 503-510.
51. Runyon MS, Webb WB, Jones AE, et al. Comparison of the unstructured clinician estimate of pretest probability for pulmonary embolism to the Canadian score and the Charlotte rule: prospective observational study. *Acad Emerg Med* 2005, 12:587-593.
52. Kabrhel C, McAfee AT, Goldhaber SZ. The contribution of the subjective component of the subjective component of the Canadian pulmonary embolism score to the overall score in emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2005, 12:915-20.
53. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. *Arch Intern Med* 2001, 161:92-7.
54. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010, 8 (5):957-970.
55. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, van Houten AA, Hofstee HM, Klok FA, ten Cate H, Ullmann EF, Büller HR, Kamphuisen PW, Huisman MV. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011, 154 (11):709-718.

56. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Büller H, van Weert HC. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011, 155(7):448-460.
57. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Sanchez O, Aujeskey D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006, 144:165-71.
58. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, Wells PS, Büller HR. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008, 99(1):229-234.
59. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008, 168(19):2131-2136.
60. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, Büller HR, Wells PS, Perrier A, Le Gal G. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2009, 101(1):197-200.
61. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-dimer for venous thromboembolism diagnosis: twenty years after. *J Thromb Haemost*. 2008, 6(7):1059-1071.
62. Klok FA, Kruisman E, Spaan J, Nijkeuter M, Righini M, Aujesky D, Roy PM, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2008, 6(1):40-4.
63. Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006, 295:172-179.
64. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001, 135:98-107.
65. Pierre A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005, 352:1760-1768.
66. Leclercq MG, Lutisan JG, Van Marwijk KM, et al. Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and D-dimer levels: management study. *Thromb Haemost* 2003, 89:97-103.
67. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cut off levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014, 311:1117-24.
68. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003, 107 (23, supplement 1):122-130.
69. Ho WK. Deep vein thrombosis risks and diagnosis. *Australian Family Physician* 2010, 39(7):468-474.

- 70.Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998, 129:1044-1049.
- 71.Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998, 128:243-245.
- 72.Le Gal G, Righini M, Sanchez O, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006, 95:963-966.
- 73.Ward MJ, Sodickson A, Diercks DB, Raja AS. Cost-effectiveness of lower extremity compression ultrasound in emergency department patients with a high risk of haemodynamically stable pulmonary embolism. *Acad Emerg Med* 2011, 18(1):22-31.
- 74.Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multidetector-row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001, 219:629-636.
- 75.Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, et al. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique-comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992, 185:381-387.
- 76.Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multidetector-row CT. *Radiology* 2003, 227:455-460.
- 77.Stein PD, Beemath A, Quinn DA, et al. Usefulness of multidetector spiral computed tomography according to age and gender for diagnosis of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2007, 99:1303-1305.
- 78.Winer-Muram HT, Rydberg J, Johnson MS, et al. Suspected acute pulmonary embolism: evaluation with multi-detector row CT versus digital subtraction pulmonary angiography. *Radiology* 2004, 233:806-815.
- 79.Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006, 354:2317-2327.
- 80.Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008, 371:1343-1352.
- 81.Brunot S, Corneloup O, Latrabe V, et al. Reproducibility of multidetector spiral computed tomography in detection of sub-segmental acute pulmonary embolism. *Eur Radiol* 2005, 15:2057-2063.
- 82.Eyer bA, Goodman LR, Washington L. Clinicians' response to radiologists' reports of isolated subsegmental pulmonary embolism or inconclusive interpretation of pulmonary embolism using MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2005, 184:623-628.
- 83.Mayo JR, Aldrich J, Muller NL, Fleischner Society. Radiation exposure at chest CT: a statement of the Fleischner Society. *Radiology* 2003, 228(1):15-21.

84. Brenner DJ. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology* 2004, 231(2):440-445
85. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography –an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007, 357:2277-2284.
86. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: retrospective cohort study. *Lancet* 2012, 380:499-505.
87. Bartorelli AL, Marenzi G. Contrast-induced nephropathy. *J Interv Cardiol* 2008, 21:74-85.
88. Schauer DA, Linton OW. National Council on Radiation Protection and Measurements report shows substantial medical exposure increase. *Radiology* 2009, 253:293-296.
89. Wolbrast A. The formation of a radiographic image. *Physics of Radiology*. East Norwalk, CO: Appleton and Lange, 1993:147-205.
90. Bogner P, Walter N, Barta M, Vandulek Cs, Harányik Z, Morvay Z, Bódi P, Somosi G, Kovács Á, Emri M, Mikecz P, Trón L, Balay L. Az orvosi képalkotás fizikája. *Medicina könyvkiadó Zrt. Budapest, 2014, : Az angiográfiás készülék technikai sajátosságai (Bogner P) 17. fejezet:248-259.*
91. Szucs-Farkas Z, Verdun FR, von Allmen G, Mini RL, Vock P. Effect of X-ray tube parameters, iodine concentration, and patient size on image quality in pulmonary computed tomography angiography: chest-phantom-study. *Invest Radiology*. 2008, 43(6):374-381.
92. Viteri-Ramirez G, Garcia-Lallana A, Simon-Yarza I, et al. Low radiation and low contrast dose pulmonary CT angiography: Comparison of 80kVp/60ml and 100kVp/80ml protocols. *Clin Radiol*. 2012, 67(9):833-839.
93. Heyer CM, Mohr PS, Lemburg SP, et al. Image quality and radiation exposure at pulmonary CT angiography with 100- or 120-kVp protocol: prospective randomized study. *Radiology* 2007, 245:577-583.
94. Schueller-Weidekamm C, Schaefer-Prokop CM, Weber M, et al. CT angiography of pulmonary arteries to detect pulmonary embolism: improvement of vascular enhancement with low kilovoltage settings. *Radiology* 2006, 241:899-907.
95. Szucs-Farkas Z, Kurmann L, Strautz T, et al. Patient exposure and image quality of low-dose pulmonary computed tomography angiography: comparison of 100- and 80-kVp protocols. *Invest Radiol* 2008, 43:871-876.
96. Holmquist F, Nyman U. Eighty-peak kilovoltage 16-channel multidetector computed tomography and reduced contrast medium doses tailored to body weight to diagnose pulmonary embolism in azotemic patients. *Eur Radiol* 2006, 16:1165-1176.
97. McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP, et al. Intravenous contrast material-induced nephropathy: causal or coincident phenomenon? *Radiology* 2013, 267:106-118.

98. Ehrmann S, Badin J, Savath L, et al. Acute kidney injury in the critically ill: is iodinated contrast medium really harmful? *Crit Care Med* 2013, 41:1017-1026.
99. Sahebajami H. Dyspnoe in obese healthy men. *Chest* 1998, 114:1373-1377.
100. Frank S, Colliver JA, Frank A. The electrocardiogram in obesity: statistical analysis of 1029 patients. *J Am Coll Cardiol* 1986, 7:295-299.
101. Burki NK, Baker RW. Ventilatory regulation in eucapnic morbid obesity. *Am Rev Respir Dis* 1984, 129:538-543.
102. Tita-Nwa F, Bos A, Adjei A, Erschler WB, Longo DL, Ferruci L. Correlates of D-dimer in older person. *Aging Clin Exp Res* 2010, 22:20-23.
103. McQuillin BM, Picard MH, Leawitt M, Weyman AE. Clinical correlates and referens intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001, 104:2797-2802.
104. Bae KT, Tao C, Gurel S, et al. Effect of patient weight and scanning duration on contrast enhancement during pulmonary multidetector CT angiography. *Radiology* 2007, 242:582-589.
105. Roggenland D, Peters SA, Lemburg SP, Holland-Letz T, Nicolas V, Heyer CM. CT angiography and suspected pulmonary embolism: impact of patient characteristics and different venous lines on vessel enhancement and image quality. *AJR Am J Roentgenol* 2008, 190:351-359.
106. Huda W, Scalzetti EM, Levin G. Technique factors and image quality as functions of patient weight at abdominal CT. *Radiology* 2000, 217:430-435.
107. McCollough CH, Bruesewitz MR, Kofler JM Jr. CT dose reduction and dose management tools: overview of available options. *Radiographics* 2006, 26:503-512.
108. WHO (2013) Obesity and overweight. Fact sheet No. 311. WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Accessed 6/6/2013
109. Kubo T, Lin PJ, Stiller W, et al. Radiation dose reduction in chest CT: review. *AJR Am J Roentgenol* 2008, 190(2):335-343.
110. Heyer CM, Mohr PS, Lemburg SP, Peters SA, Nicolas V. Image quality and radiation exposure at pulmonary CT angiography with 100-, or 120-kVp protocol: prospective randomized study. *Radiology* 2007, 245(2):577-583.
111. Bjorkdahl P, Nyman U. Using 100- instead of 120-kVp computed tomography to diagnose pulmonary embolism almost halves the radiation dose with preserved diagnostic quality. *Acta Radiol* 2010, 51(3):260-270.
112. Szucs-Farkas Z, Christe A, Megyeri B, Rohacek M, Vock P, Nagy EV, Heverhagen JT, Schindera ST. Diagnostic accuracy of computed tomography pulmonary angiography with reduced radiation and contrast material dose: a prospective randomized clinical trial. *Invest Radiol*. 2014;49(4):201-208.

113.The American Association of Physicists in Medicine CTSTG (2011) Size-Specific Dose Estimates (SSDE) in Pediatric and Adult Body CT Examinations. http://www.aapm.org/pubs/reports/RPT_204.pdf.

114.Szucs-Farkas Z, Strautz T, Patak MA, Kurmann L, Vock P, Schindera ST. Is body weight the most appropriate criterion to select patients eligible for low-dose pulmonary CT angiography? Analysis of objective and subjective image quality at 80KVp in 100 patients. *Eur Radiol* 2009, 19(8):1914-1922.

115.Douma RA, Hofstee HM, Schaefer-Prokop C, van Waesberghe JH, Lely RJ, Kamphuisen PW, et al. Comparison of 4- and 64-slice CT scanning in the diagnosis of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2010, 103:242-246.

116.Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost*. 2010, 8:1716-1722.

117.Donato AA, Khoche S, Santora J, Wagner B. Clinical outcomes in patients with isolated subsegmental pulmonary emboli diagnosed by multidetector CT pulmonary angiography. *Thromb Res* 2010, 126:e266-270.

118.Auer RC, Schulman AR, Tuorto S, Gonen M, Gonsalves J, Schwartz L, et al. Use of helical CT is associated with an increased incidence of postoperative pulmonary emboli in cancer patients with no change in the number of fatal pulmonary emboli. *J Am Coll Surg* 2009, 208:871-878.

B. Saját in extenso közlemények listája



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



Nyilvántartási szám: DEENK/24/2015.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Megyeri Boglárka
Neptun kód: TT6F63
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola
Mlmt azonosító: 10048513

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Megyeri, B.**, Christe, A., Schindera, S.T., Horkay, E., Sikula, J., Cullmann, J.L., Kollár, J., Heverhagen, J.T., Szűcs-Farkas, Z.: Diagnostic confidence and image quality of CT pulmonary angiography at 100 kVp in overweight and obese patients.
Clin. Radiol. 70 (1), 54-61, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2014.09.014>
IF:1.663 (2013)
2. **Megyeri, B.**, Christe, A., Schindera, S.T., Horkay, E., Sikula, J., Cullmann, J.L., Kollár, J., Heverhagen, J.T., Szűcs-Farkas, Z.: Accuracy of computed tomography angiography in the detection of pulmonary embolism in patients with high body weight.
Eur. J. Intern. Med. 25 (8), 724-730, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2014.07.003>
IF:2.3 (2013)





További Közlemények

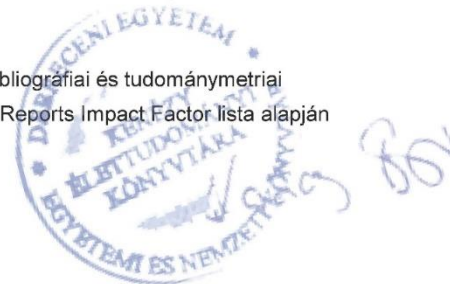
3. Szúcs-Farkas, Z., **Megyeri, B.**, Christe, A., Vock, P., Heverhagen, J.T., Schindera, S.T.:
Prospective randomised comparison of diagnostic confidence and image quality with
normal-dose and low-dose CT pulmonary angiography at various body weights.
Eur. Radiol. 24 (8), 1868-1877, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3208-8>
IF:4.338 (2013)
4. Szúcs-Farkas, Z., Christe, A., **Megyeri, B.**, Rohacek, M., Vock, P., Nagy E. V.,
Heverhagen, J.T., Schindera, S.T.: Diagnostic accuracy of computed tomography
pulmonary angiography with reduced radiation and contrast material dose: a
prospective randomized clinical trial.
Invest. Radiol. 49 (4), 201-208, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/RLI.0000000000000016>
IF:4.453 (2013)
5. Szúcs-Farkas, Z., Schick, A., Cullmann, J.L., Ebner, L., **Megyeri, B.**, Vock, P., Christe,
A.: Comparison of dual-energy subtraction and electronic bone suppression
combined with computer-aided detection on chest radiographs: Effect on human
observers' performance in nodule detection.
Am. J. Roentgenol. 200 (5), 1006-1013, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.12.8877>
IF:2.744

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 15,498

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
3,963**

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, 2015.02.09.



X. Tárgyszavak

Tüdőembólia, pulmonális CT-angiográfia, alacsony csőfeszültség, obezitás, diagnosztikus pontosság, szubjektív és objektív képminőség, sugárdózis

Keywords: pulmonary embolism, CT pulmonary angiography, low tube voltage, obesity, diagnostic accuracy, subjective and objective image quality, radiation dose

XI. Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek, Prof. dr. Szűcs-Farkas Zsoltnak, aki végig segítőkészen támogatott a munkámban. Céltudatossága, szakértelme és stílusa példaértékű számomra.

Köszönettel tartozom Prof. dr. Fülesdi Béla tanszékvezetőnek, aki lehetővé tette, hogy e disszertáció megszülethessen.

Hálámat kell kifejeznem a PCTA felvételek szubjektív analizisében részt vett három radiológus kollegának Prof. dr. Kollár Józsefnek, dr. Horkay Editnek és dr. Jennifer L. Cullmann-nak, akik lelkiismeretesen, tudásuk legjavát nyújtva vettek részt a kutatásban.

Köszönetet érdemel Natalie Sollberger, study nurse, aki a betegek utánkövetésével, klinikai adatgyűjtéssel illetve telefonos interjúk révén járult hozzá a munka sikeréhez.

Nem lehet elégszer megköszönni szerető családomnak és barátaimnak a támogatását, mely sokszor biztosította az erőt és a kitartást is a munkához.