

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**A szívizom ischaemia nukleáris kardiológiai
felvételekkel történő pontosabb detektálása valamint
a szívizom SPECT által biztosított kvantitatív
értékek pozíciófüggése**

Dr. Kracsó Bertalan

Témavezető: Dr. Garai Ildikó



DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2020

**A SZÍVIZOM ISCHAEMIA NUKLEÁRIS KARDIOLÓGIAI FELVÉTELEKKEL
TÖRTÉNŐ PONTOSABB DETEKTÁLÁSA VALAMINT A SZÍVIZOM SPECT
ÁLTAL BIZTOSÍTOTT KVANTITATÍV ÉRTÉKEK POZÍCIÓFÜGGÉSE**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Kracsó Bertalan okleveles orvosdoktor

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája
(Klinikai vizsgálatok programja) keretében

Témavezető: Dr. Garai Ildikó, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Illés Árpád, az MTA doktora
tagok: Dr. Farkas András, PhD
Prof. Dr. Soltész Pál, az MTA doktora

A doktori szigorlat időpontja (online formában): 2021. január 12. 11:00

Az értekezés bírálói:

Dr. Besenyi Zsuzsanna, PhD
Dr. Kerekes György, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Illés Árpád, az MTA doktora
tagok: Dr. Besenyi Zsuzsanna, PhD
Dr. Kerekes György, PhD
Dr. Farkas András, PhD
Prof. Dr. Soltész Pál, az MTA doktora

Az értekezés védésének (online formában) időpontja: 2021. január 12. 13:00

A nyilvánosságot online módon biztosítjuk. Amennyiben a vitán részt kíván venni, úgy jelezze a kracskobertalan@gmail.com e-mail címre a vitát megelőző munkanap (2021. január 11.) 12 óráig. A határidő lejártát követően technikai okok miatt már nincs lehetőség a védéshez kapcsolódni.

1. Bevezetés és irodalmi áttekintés

1.1. *Miokardiális ischaemia és annak hatása a bal kamrára*

1.1.1. *A szívizom ischaemia kialakulása*

A szívizom kontraktilis funkciója szorosan kapcsolódik a koronáriákon megfigyelhető véráramlással és a vér oxigén (O₂) szállító képességével; mind a véráramlás és vérellátás, mind az O₂ szállító képesség romlása a szívizom O₂ ellátásának zavarához vezet, mely élettanilag szívizom ischaemia formájában, klinikailag pedig a beteg mellkasi fájdalmában jelentkezik (ehhez hasonlóan a szívizom O₂ igényének emelkedése relatív O₂ hiányon keresztül vezet ischaemiához). Farmakológiai vasodilatátorok (adenosin, illetve az adenosin uptake inhibitor dipyridamol) adását követően a megtartott rezisztenciaviszonyokkal rendelkező koronária területek vérátáramlásának redisztribúciója okán a szűkülettel rendelkező területek perfúzió csökkenése következik be. A perfúzió csökkenés pedig az O₂ ellátás zavarát eredményezi, kialakul a szívizom ischaemia. Az elégtelen O₂ ellátás miatt csökkent ATP szintézis következtében csökken a miokardium kontraktilis rendszerének működése (mind a kontrakció, mind a relaxáció zavart szenved), változnak a bal illetve jobb kamra volumetriás értékei és az ejekciós frakció (EF). Ily módon mind a perfúzió kvantifikálása, mind a volumetrikus paraméterek meghatározása különösen fontos a koronária szklerózisban, illetve ischaemiás szívbetegségben (ISZB).

1.1.2. *Ischaemia detekció, valamint a bal kamra kvantitatív paramétereinek jelentősége ISZB-ben*

A jelenlegi európai kardiológiai irányelv stabil anginának megfelelő panaszok esetében a panaszok jellegétől (típusos – atípusos - nem típusos), valamint a pre-teszt probabilitás értékétől függően javasolja noninvazív képalkotó eljárás használatát a mellkasi fájdalom hátterében megbújó szívizom ischaemia jelenlétének valószínűsítésére. A rizikó stratifikációban a különböző kardiológiai képalkotó módszerek szerepe kifejezetten fontos. Magas kardiovaszkuláris rizikó jelentős ischaemiát feltételez. Noninvazív képalkotóval detektált magas kardiovaszkuláris rizikó (nukleáris kardiológiai képalkotással igazolt több mint 10%-os reverzibilis perfúziózavar, terheléses MR-rel vagy echokardiográfiával igazolt legalább három

bal kamrai szegmentumot érintő ischaemia), illetve bizonytalan noninvazív eredmények esetében a diagnosztikus koronária angiográfia igazolhatja egyértelműen a koronária szűkületet, illetve a szívizom ischaemiát (vizuális, illetve automatikus plakkk analízis, invazív nyomás mérés - PW és frakcionális áramlási rezerv - FFR). A noninvazív diagnosztikai képalkotó eljárások lehetőséget adnak az ischaemia valószínűség meghatározása mellett a nyugalmi vagy terheléses körülmények közötti szisztolés bal kamra funkció meghatározására, mely fontos prediktor a kardiovaszkuláris események előrejelzésében. Az invazív kivizsgálás szükségessége támogatható a bal kamra szisztolés funkcióját jelző ejekciós frakció (EF) igazoltan alacsonyabb értéke esetében.

1.2. Nukleáris kardiológia az ischaemiás koronária betegségben

A nukleáris kardiológiai képalkotás évekig vezető szereppel bírt a meglévő koszorúér szklerózis, az ischaemiás szívbetegség kimutatásában. Előnye, hogy nem anatómiai, hanem funkcionális információkat biztosít a szívizom vérrellátásáról. Kiváló negatív prediktív értéke alapján megfelelő képalkotó eljárás a szignifikáns koronária szűkületek jelenlétének kizárására. Jól ismert tény, hogy azon stabil anginával rendelkező betegek, akik negatív nukleáris képalkotó vizsgálati eredménnyel rendelkeznek, alacsonyabb rizikóval jellemezhetők a kardiovaszkuláris mortalitás tekintetében. A leképezés EKG kapuzással tovább javítható. Ennek során többlet információt kapunk a bal kamra funkciójáról, meghatározhatóak a különböző bal kamrai dimenziók (végdiasztolés és végszisztolés térfogat EDV; ESV), pontos értéket kaphatunk a bal kamra szisztolés funkciójáról (EF), valamint detektálhatóak a különböző bal kamrai területeket érintő falmozgászavarok. Ezen paraméterek hozzáadása komplexebb diagnózis alkotást tesz lehetővé.

1.2.1. Tc^{99m} SestaMIBI perfúziós SPECT

Jelenleg a nukleáris kardiológiai képalkotás egyik legelterjedtebb radiofarmakonja a metastabil technecium 99-cel jelölt SestaMIBI (Tc^{99m} SestaMIBI). Az izotóppal jelzett SestaMIBI radiofarmakon lipofil kationos természetű molekula, a szívizomsejtekbe történő felvétele passzív diffúzióval történik, melyet az ép szívizomsejtek negatív membránpotenciálja irányít. A sejteken belül a radiofarmakon a működő mitokondriumokban csapdába esik, vagyis az izotóp döntően az élő és működő szívizomsejtekben dúsul. A beadott anyag eloszlása ezáltal a

miokardium aktuális vérellátását, a perfúziót, valamint az életképes szívizomterület nagyságát is tükrözi. Gyógyszeres vagy fizikai terhelés során a megváltozott koronária áramlási viszonyok következtében a szignifikáns koronária szűkület a léziótól disztálisan elhelyezkedő szívizomterület csökkent perfúzióját eredményezi. Az elégtelen perfúzió romló O₂ ellátást, kevesebb működő mitokondriumot eredményez, ennek következtében csökkent radiofarmakon felvételt hoz létre. A terheléses és a nyugalmi körülmények ily módon eltérő izotóp eloszlásával leírható az esetleges koronária szűkület által okozott radiofarmakon eloszlás különbség, mely a szívizom O₂ ellátásának károsodásaként értékelhető.

Az izotóphoz kapcsolt SestaMIBI radiofarmakon minimális újraeloszlásának, redisztribúciós tulajdonságának köszönhetően az ischaemiára jellemző reverzibilitás kimutatására egy második, ismételt injekcióra van szükség. Az izotóp felezési idejének köszönhetően a két külön napon történő terheléses és nyugalmi felvétel a legideálisabb a szívizom ischaemia detekciójára (2 napos protokoll), azonban lehetőség van magasabb nyugalmi dózis adásával egynapos vizsgálatra is.

A begyűjtést, majd számítógépes feldolgozást követően lehetővé válik a relatív és teljes perfúziódefektus nagyságának értékelése. A bal kamra 17 szegmentumos modelljét magában foglaló bull's eye térképekkel pontosztható a perfúzió defektus súlyossága szívizom szegmenteknek megfelelően, EKG kapuzás használatával pedig pontosan kalkulálhatóvá válik a vég szisztolés és vég diasztolés térfogat, valamint az ejekciós frakció és a bal kamrai izomtömeg.

1.2.2. Leképezés szerepe a kvantitatív paraméterek meghatározásában

A szívizom SPECT felvételek során a beteg hanyatt fekvő helyzetben helyezkedik el a leképezés időtartama alatt, mely döntően 20-40 perc közé tehető. A vizsgálatra kerülő betegek egy része azonban a háttérben megbújó egyéb betegségek miatt nem képes hanyatt fekvő pozícióban feküdni ennyi ideig, így nem alkalmas a vizsgálat elvégzésére. Ezen betegségek közé tartoznak különböző ortopédiai kórképek, a pangásos szívelégtelenség, valamint nehezítheti a vizsgálat kivitelezését a beteg klausztrofóbiája is. Az elmúlt évek kamera technológiájának fejlesztésével a fent említett problémák kiküszöbölésére fekvő helyzettől eltérő leképezési pozíciót használó kamera változatok is megjelentek. Azonban a megváltoztatott leképezési pozíció során nyert nyers adatok szoftveres feldolgozásához döntően az adott program alap adatbázisát használják. Ezen adatbázisok a megváltozott

anatómiai viszonyokat és ily módon megváltozott elnyelődési körülményeket nem integrálják az analízis során.

A terheléses (és nyugalmi) felvételekkel meghatározott kvantitatív paramétereket (perfúziós érték, bal kamrai vég-szisztolés és vég-diasztolés paraméterek, ejekciós frakció) az adott rekonstrukciós programokban definiált normál adatbázishoz viszonyítják. Ezen adatbázisok létrehozásához döntően fekvő pozícióban készített felvételeket használnak egészséges önkéntesek segítségével.

1.3. Szívizom ischaemia bizonyítása invazív nyomásméréssel – FFR

A szívizom oxigénellátás zavarának kimutatása nemcsak non-invazív, hanem invazív módszerrel is lehetséges.

A diagnosztikus koronária angiográfia részeként kombinált invazív nyomásmérés segítségével (pressure wire - PW) lehetőség van egy adott koronária lézió által okozott ischaemia számszerűsítésére. Az eljárást 1994-ben validálták PET vizsgálatok segítségével. A vizsgálat biztonságos és egyszerű módszer a meglévő aterosclerotikus plakkok funkcionális súlyosságának meghatározására invazív környezetben. Az eljárás során frakcionális áramlási rezerv (Fractional Flow Reserve - FFR) meghatározása történik, mely a léziótól disztálisan mérhető, maximálisan elérhető áramlás és szűkület nélküli rendszerben mérhető maximális áramlás értékeiből, azok hányadosából számítható. Mivel maximális artéria dilatáció során az áramlás és a mért nyomás szoros korrelációt mutat, az FFR érték kiszámítható a léziótól disztálisan és proximálisan mért átlagnyomások hányadosaként is (P_a/P_d). Az $FFR < 0,75$ érték kiválóan jelezte az ischaemia meglétét. Különböző vizsgálatok hangsúlyozták az FFR érték klinikai jelentőségét mind egy-ér, mind több-ér betegségben. Abban az esetben, ha non-invazív képalkotóval nem lehetséges az esetleges ischaemia detekciója, a középsúlyos szűkületek esetében az FFR kiszámítása hasznos a terápiás döntéshozatalban. A jelenleg érvényes krónikus koronária szindróma irányelv alapján noninvazív adatok hiányában invazív nyomásmérés és FFR meghatározás javasolt. Habár az eljárás egyszerűen kivitelezhető és könnyen reprodukálható, önmagában nem vagy csak csekély mértékben ad információt a lézió által érintett bal kamrai szegmentumok számáról.

Irodalmi adatok alapján az invazívan meghatározott FFR és a kétnapos Tc^{99m} SestaMIBI szívizom perfúziós SPECT felvételekkel nyert kvantitatív paraméterek között szignifikáns kapcsolat igazolható.

2. Célkitűzés

Jelenlegi munkám során a nukleáris kardiológiai képalkotás mindennapi klinikai használatban való fejlesztése céljából két alapvető problémát elemeztem:

- a. Hogyan lehet az invazív kivizsgálás során a koronária lézió funkcionális jelentőségét vizsgáló pressure wire méréseket optimalizálni a szintén funkcionális információkat szolgáltató terheléses-nyugalmi szívizom SPECT vizsgálatokkal;
- b. Befolyásolja-e a nukleáris kardiológiai leképezést és az utólagos feldolgozással kapott kvantitatív és szemikvantitatív paramétereket a beteg vizsgálat alatti pozíciója.

3. Betegek és módszerek

3.1. *A koronária lézió elhelyezkedése és az ellátott bal kamrai szegmentumok viszonya*

3.1.1. *Vizsgált betegpopuláció*

28 beteg (22 férfi; 6 nő, átlagéletkor $62 \pm 7,6$ év) adatait elemeztük retrospektív módon. A fenti betegek esetében a diagnosztikus koronária angiográfiát megelőző 6 hónapon belül terheléses - nyugalmi Tc^{99m} SestaMIBI perfúziós SPECT vizsgálata történt. Koronarográfia során az invazív nyomásméréssel vizsgált összesen 23 epikardiális koronária szegmenthez speciális algoritmus és a 17 szegmentumos ún. „polar map” segítségével rendeltük hozzá a megfelelő ellátási területet. A pressure wire mérések egy adott betegben az összes vizuálisan határérték szűkületnek értékelt (40-60%) léziót magában foglalták, kivéve, ha az adott koronária korábban szívizominfarktus okozója volt. Betegenként döntően egy lézió súlyosságának meghatározása történt, azonban 6 beteg esetében 2 lézió, 1 betegnél 3 lézió adatait is figyelembe vettük. Ily módon összesen 36 koronária sztenózis invazív értékeit vetettük össze a szívizom perfúziós felvételeken látott perfúzió adatokkal.

3.1.2. *Bal kamrai ischaemias index, „Holistic Coronary Care”*

Hipotézisünk alapján az FFR értéket jelentős mértékben befolyásolja az ellátott bal kamrai izomtömeg nagysága: amennyiben nagyobb bal kamrai izomtömeg tartozik egy aktuális koronária szűkülethez, annál magasabb FFR esetében is kialakul a szívizom perfúziózavara. Ezen vezérfonalat követve a HCC által biztosított ellátási terület ismeretében egy, az ellátási szegmentumok számát (N) és a lézión mért FFR értéket is magában foglaló új index potenciális erejét szerettük volna meghatározni. Ezen új paraméter a bal kamrai ischaemiás index nevet kapta (LVli- Left Ventricular Ischemic index) ($LVli = N \times (1 - FFR)$).

Az ellátott bal kamrai szegmentumok számát a Holistic Coronary Care (HCC) szoftver segítségével határoztuk meg. A program a módosított Syntax szegmentációs rendszert használja. A HCC egy komplex, az összes kardiológiai képalkotó vizsgálat eredményeit magában foglaló adatbázis. Segítségével pontosan meghatározható az eltérő koronária dominancia típusok esetében a különböző epikardiális koronária szegmentek által ellátott bal

kamrai szegmentumok száma. A bevezetésre kerülő új index lényegében az invazív nyomásméréssel kapott FFR érték lézió pontos elhelyezkedése, illetve az ellátott szegmentumok száma által finomított változata.

3.1.3. Koronária angiográfia és az FFR mérési metodikája

A koronária angiográfia helyi érzéstelenítés mellett femorális vagy radiális artérián keresztül történt. A tompítatlan, proximális (aortás) nyomás 6 F méretű guiding katéterek segítségével került meghatározásra a jobb vagy bal koronária eredésébe történő pozicionálást követően, majd nyomásszenzorral ellátott guide wire (PressureWire Certus, Radi Medical, Uppsala, Sweden) felvezetése történt a vizsgálni kívánt léziótól legalább 3 cm-rel disztálisan. A teljes hyperaemia és vasodilatáció eléréséhez minden mérés során legalább 100 µg adenzin intrakoronáriás adása történt. Az aortában, illetve a léziótól disztálisan szimultán mértük az átlag nyomásokat. Az FFR értékeket ezen két átlagnyomás hányadosai képezték.

3.1.4. Terheléses/nyugalmi szívizom perfúziós SPECT

Minden betegnél 2-napos nem kapuzott terheléses/nyugalmi perfúziós SPECT vizsgálat történt az FFR mérés után 6 hónapon belül. A vizsgálatok 12 órás éhezést követően készültek koffein, illetve aminofillin tartalmú ételek és italok fogyasztásának tiltása mellett. A terheléses vizsgálatok elvégzéséhez a testsúlytól függően 400-450 MBq dózisú Tc-99m SestaMIBI adása történt dypiridamol (0,56 mg/kg 4 percen keresztül) tartalmú lassú infúzió beadását követő 3 percben. A nyugalmi felvételek a terheléses leképezésektől eltérő napon készültek (itt dypiridamol adása nem történt, csupán a testsúlyra optimalizált dózisú radiofarmakon beadása történt meg). A leképezés indítása minden esetben a radiofarmakon beadását követő 60-90 percen belül történt meg két detektorral felszerelt Cardio C kamerán 140 keV belépési energiára centralizált (20%-os ablak mellett) leképezéssel. A nagy felbontású kollimátorokat tartalmazó detektorok 64x64 mátrix méret mellett 64 projekció felhasználásával állították elő a nyers képeket, melyeket további szoftveres feldolgozást követően (Interview XP) az Emory Cardiac Tool Box 3.2 program segítségével jelenítettünk meg és értékeltünk. A perfúziós adatok a polar map felvételeken 17 szegmentumra lebontva, skálázva jelentek meg, oly módon, hogy a skála szélső értékei a 0 és 4-es értékek képviselték (kiváló perfúzió - 0; a perfúzió teljes hiánya - 4). A nyugalmi és terheléses perfúzió értékek különbsége képezte az átlagos szummázott perfúziót,

melynek regionális értékeit (érellátási területre vonatkoztatva) használtuk (rDSc-regional difference Score). Az ellátási területet hasonlóan az LVII kiszámításához a HCC segítségével jelöltük ki. Reverzibilis ischaemiának tekintettük, ha az rDSc 2 vagy efölötti érték volt.

3.1.5. Statisztikai módszerek

A statisztikai analízishez a MedCalc program volt segítségünkre. Lineáris regresszióval elemeztük a regionális ischaemia (rDSc) valamint az FFR és LVII közötti korrelációt. Ezt követően ROC görbe analízis felhasználásával határoztuk meg a legjobb cut off értékeket az LVI indexre a lokális ischaemia detekciójában a legmagasabb szenzitivitás és specificitás mellett. Szignifikancia határának a $P < 0,05$ értéket tekintettük.

3.2. Kapuzott szívizom perfúziós SPECT kvantitatív értékeinek validációja eltérő kamerapozíció használata esetén

3.2.1. Betegpopuláció

Vizsgálatunkba 55 beteget választottunk be prospektív módon. A vizsgálat indikációja minden esetben stabil angina pectoris volt. A betegpouláció átlagos BMI értéke a jelenlegi magyarországi átlaghoz közelítve $28,7 \pm 4,1$ kg/m² volt. 21 beteg BMI-je 30 feletti volt.

3.2.2. Szívizom perfúziós SPECT

Minden beválasztott beteg esetében dypiridamol terheléses szívizom perfúziós SPECT vizsgálat történt 12 órás éhezést, kávé és koffein tartalmú gyógyszerek, valamint aminofillin, nitrát és béta-blokkoló gyógyszerek kihagyását követően. A vizsgálatokat két különböző betegpozíciót használó kamera segítségével végeztük el. 3 perccel a dypiridamol infúzió beadását követően (0,56 mg/kg 4 percen keresztül) 400-450 MBq aktivitású technécium-99m SestaMIBI adása történt. 30 feletti BMI esetén a beadott dózis 650 MBq volt.

A radiotracer beadását követően minden esetben elsőként fekvő helyzetben történt leképezés (Cardio C kamera, Mediso Kft., Budapest, Magyarország), mely a jelentős háttéraktivitás csökkentése érdekében 60-90 perccel a radiotracer beadást követően indult. A hepatobiliáris

kiválasztás, valamint a máj-domináns képek elkerülése érdekében zsírtartalmú étel vagy ital fogyasztását kértük a betegtől, ezzel serkentve a hepatobiliáris kiválasztást. A fekvő testhelyzetben végzett vizsgálatot követően a lehető legrövidebb időn belül kezdtük az ülő pozíciót használó kamerán a leképezést (CardioDesk kamera, Mediso Kft., Budapest, Magyarország). A két leképezés között eltelt átlagos idő $32,5 \pm 5,26$ perc volt. A leképezéshez használt két kamera a pozíción kívül minden fizikai paraméterben megegyezett: mindkét kamera alacsony energiájú magas felbontású kollimátorokat használt 140 kEv-ra fókuszált energiaablak mellett (20%). 27 másodperces begyűjtési idővel 64 projekció készült minden betegről 180 fokos szögben. A kép mátrix 64x64-es méretű volt, a felvételek EKG kapuzott módban készültek, 8 képre (frame) osztott RR ciklus mellett. Attenuáció korrekció nem történt.

Mindkét kamera két nagy látószögű, nagy felbontású, fix 90 fokban elhelyezkedő detektort tartalmazott. Az egyetlen különbség a két kamera között csupán azok pozíciójában volt: a Cardio C kamera horizontális, a CardioDesk vertikális pozíciót használt. A detektorok mindegyike 90 fokban fordult a kezdő pozícióból indulva. A NaI kristályok szintén azonosak voltak mindkét kamera esetében (430x240mm, 9,5 mm-es vastagsággal), ezentúl a fotoelektron sokszorozók száma is egyezett (33 db), valamint a pixel méret is azonos volt (6mm).

A rekonstrukció során az Interview XP program csomagot használtuk. Minden leképezés esetében megtörtént a Butterworth előszűrő alkalmazása és az OSEM iteratív rekonstrukció.

A rekonstruált felvételek kvantitatív analízise az Emory Cardiac Tool Box (ECTb) 3.2 szoftverrel történt. A kamra fal határainak beállításához automata kontúr detekciót használtunk. A felvételeket az ECTb normál referencia adatbázisa alapján értékeltük. A gyártók által biztosított információk alapján a normál adatbázis létrehozásához 30 férfi és nő, alacsony koronária betegség valószínűséggel rendelkező egészséges önkéntes egynapos nyugalmi-terheléses Tc^{99m} SestaMIBI felvételét használták.

A program a kvantitatív adatokat (bal kamra végdiasztolés, végszisztolés volumen, ejekciós frakció, bal kamrai izomtömeg) automatikusan határozta meg: kontúr detekciót követően furier analízis használatával leírt falvastagodások ismeretében. A szummázott terheléses perfúziós score (sumed stress score - SSS), valamint a teljes súlyossági érték (total severity score - TSS) szintén automatikusan került meghatározásra a bull's eye képeket felhasználva. A TSS a normál perfúzióhoz képest látott relatív perfúzió változás.

3.2.3. A képek végső diagnosztikai kategorizálása

Vizsgálatunkban kizárólag terheléses kapuzott SPECT felvételeket használtunk. Két szívizom perfúziós SPECT leletezésében járatos orvos értékelte a felvételeket, egymás eredményeit nem ismerve, egymástól függetlenül. Az értékelés kapcsán mind a szívizom perfúzió kvantitatív adatait, mind a bal kamra mozgását, mind a perfúziós térkép szubjektív értékelését figyelembe vettük, mely alapján mindkét kamerán kapott felvételeket a leletező orvosok két, normális (ischaemia nem valószínű - 0) vagy abnormális (ischaemia valószínű - 1) csoportba osztották. A két kamera ily módon meghatározott értékeinek különbségét a két vizsgáló értékei alapján átlagoltuk. Ez alapján az átlag különbségérték 0 jelentése: mindkét vizsgáló egyetértett abban, hogy a két kamera által kapott lelet egyezik (pozitív (1) vagy normális (0) és a két vizsgáló teljesen egyetért). -0,5 illetve 0,5 érték esetében az egyik vizsgáló a két kamera között eltérést, míg a másik vizsgáló a két kamera egyezését találta. Végezetül -1 vagy 1 érték abban az esetben lehetett, ha mindkét vizsgáló egyetértett abban, hogy a két kamera által kapott képek különböznek.

3.2.4. Statisztikai elemzés

A számszerű adatok elemzéséhez a GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, San Diego California, USA, www.graphpad.com) program volt segítségünkre. A különbségek analíziséhez párosított t próbát, Student-féle t-tesztet és Fisher-féle exact tesztet, a normális eloszlású adatok elemzéséhez párosított t-tesztet vagy Shapiro-Wilk tesztet használtunk. A nonparametrikus adatok elemzéséhez Wilcoxon Signed Rank teszt volt segítségünkre. A $P < 0,05$ jelentette a statisztikailag szignifikáns határt.

Elsődleges végpont az automatikusan generált bal kamra funkció és a perfúziós adatok összehasonlítása. Másodlagos végpont a két tapasztalt leletező által megadott integrált diagnosztikai értékek elemzése volt.

4. Eredmények

4.1. A koronária lézió elhelyezkedése és az ellátott bal kamrai szegmentumok viszonya

Mind a 28 beteg esetében elvégzett vizsgálatok jó diagnosztikai minőséggel rendelkeztek mind a terheléses/nyugalmi perfúziós SPECT felvételeket, mind a PW méréseket tekintve. 13, összesen 92 bal kamrai szegmentumot ellátó lézió (6 lézió az LAD-n, 3 lézió az RCA-n és 4 lézió a Cx-n) bizonyult szignifikánsnak az FFR mérések alapján ($FFR < 0,75$). A fent említett 92 szegmentumból 50 bal kamrai szegmentum mutatott reverzibilitást. Az összesített reverzibilis különbség érték 74 volt. A fennmaradó 23 darab, FFR érték alapján nem szignifikáns koronária szűkület ($FFR > 0,75$) összesen 141 bal kamrai szegmentum ellátásáért volt felelős (14 lézió az LAD-n, 7 a jobb koronárián és 2 lézió a körbefutó koronárián). A fennmaradó 23 lézióból 6 esetében volt kettő vagy afölötti reverzibilitási score érték a SPECT képek analízise után. Lineáris regressziós analízis alapján az általunk definiált LVli szignifikáns prediktora az rDSc-nek, a hozzáadott FFR érték viszont nem javította a modell hatékonyságát. Az LVli 78% szenzitivitással és 94%-os specificitással jelezte az aktív ischaemia jelenlétét a szívizom perfúziós felvételeken 0,8-as cut off érték mellett. A görbe alatti terület szignifikánsan magasabb volt LVli esetében, mint tisztán FFR érték használatával (0,94 vs. 0,87; $P < 0,05$)

4.2. Kapuzott szívizom perfúziós SPECT kvantitatív értékeinek validációja eltérő kamerapozíció használata esetén

A beválasztott 55 betegről készített felvételek jó diagnosztikai minőséggel rendelkeztek a statikus SPECT adatokat figyelembe véve. 2 beteg esetében az EKG kapuzás sikertelen volt irreguláris szívritmus miatt, így a kapuzott adatok ezen két beteg esetében nem értékelhetők, azaz összesen 53 beteg kapuzott adatai voltak elérhetőek a későbbi analízisre. A kvantitatív adatok statisztikai analízise mind a bal kamra funkcionális, mind a perfúziós adatokat tartalmazza.

4.2.1. Bal kamra funkció és volumenek

A teljes betegpopuláció adatait figyelembe véve a két kamerával meghatározott bal kamra ejekciós frakció nem különbözött szignifikáns mértékben. Ezzel szemben a végdiasztolés, végszisztolés volumenek és bal kamrai tömegértékek esetében a CardioDesk kamerával szignifikáns mértékben alacsonyabb értékeket kaptunk ($P < 0,0001$). Az adatok hasonló eloszlást mutattak, ha a női és férfi csoportokat külön elemeztük. A nők ezen kívül szignifikánsan kisebb bal kamrai volumenekkel rendelkeztek ($P < 0,01$).

Ha a betegeket BMI alapján csoportosítottuk, szintén nem találtunk szignifikáns különbséget a bal kamra ejekciós frakció mérésében a két kamera értékei között. A teljes betegpopuláció analíziséhez hasonlóan az EDV és ESV esetében is a CC kamera szignifikáns mértékben alacsonyabb értékeket mutatott. Emellett azonban a bal kamrai izomtömeg elemzése nem mutatott szignifikáns különbséget a 30 feletti BMI-vel rendelkező betegek csoportanalízisével.

4.2.2. Regionális szívizom perfúzió

A teljes csoportot vizsgálva szignifikáns mértékben magasabbnak találtuk a TSS és az SSS-t az ülő pozíciót használó kamera esetében ($P < 0,0001$). A csoportanalízisek esetében szintén hasonló eredményeket kaptunk. Egyedül a 30 feletti BMI esetében nem volt szignifikáns különbség a TSS tekintetében.

A koronária ellátás tekintetében az ülő pozíció több esetben mutatott RCA vagy LAD defektust, mint a fekvő pozíciót használó kamera mindkét értékelő elemzésével (értékelő 1# CC vs. CD: LAD területi perfúziódefektus: 7 vs. 11, jobb koronária: 5 vs. 10 beteg; értékelő 2#, CC vs. CD: LAD: 5 vs. 9 eset, RCA: 6 vs. 8 eset).

4.2.3. Összesített vizsgálat értékelés

A két vizsgáló összesen 40 esetben értett egyet a képek információtartalmát (normális/abnormális eredmény) illetően. A fennmaradó 15 esetben gyakrabban fordult elő női vizsgálat, mint férfiakról történt leképezés. Az összes rendelkezésre álló adat alapján az 1. értékelő fekvő pozícióban 14 esetben leletezett valószínű ischaemiát (a felvételek 25%-a), míg ülő pozícióban 22 esetben véleményezett abnormalitást (40%). Ugyanezen értékek a 2. értékelőnél 13 (24%) és 19 volt (35%). A két kamera közötti különbség mindkét esetben szignifikánsnak adódott.

5. Megbeszélés

5.1. A koronária lézió elhelyezkedése és az ellátott bal kamrai szegmentumok viszonya

PhD munkám első felében munkacsoportunk egy adott koronária szegment ellátási területét is figyelembe vevő paramétert hozott létre a koronária keringés és ellátási területek pontos meghatározására szolgáló HCC program segítségével. Ezzel egy, az invazív nyomásméréssel kapott FFR érték és az adott koronária lézió által okozott ischaemia klinikai szerepének pontosabbá tételére generáltunk egy, a mindennapi klinikai rutinban is használható paramétert. A validációhoz szívizom SPECT-et használtunk. Eredményeink alapján az általunk definiált bal kamrai ischaemiás index pontosabban képes meghatározni a SPECT-tel detektált szívizom perfúzió zavart.

Jelenlegi kardiológiai ajánlások alapján a 0,75 alatti FFR érték az egyértelműen szignifikáns, hemodinamikai következményekkel járó szűkület jelenlétét közel 100 %-os pontossággal képes meghatározni. Ezzel szemben a 0,8 feletti értékkel mintegy 90%-os pontossággal kizárható az aktív ischaemia jelenléte, illetve az azt okozó hemodinamikai következmény. Utóbbi esetben a klinikai kimenetel egyértelműen jó. A két fenti érték között elhelyezkedő léziók bizonytalan klinikai jelentőséggel bírnak, a tartomány szürke zónának tekinthető. Néhány korábbi tanulmányban ezen szürke zónába tartozó léziók ischaemiára jellemző noninvazív eredményt mutattak. A tanulmányok rámutattak, hogy $FFR > 0,75$ esetében is kialakulhat ischaemia, különösen a proximálisan elhelyezkedő léziók esetében. Ennek következtében a FAME vizsgálat eredményei alapján a koronária léziók intervenciójának indikációs körét kibővítették a $FFR < 0,8$ értékre. A jelenlegi klinikai gyakorlatban döntően ezen érték képezi az intervenció indikációját, azonban a szürke zónába tartozó léziók esetleges intervenciója továbbra is az intervenció kardiológus döntésén alapul.

Jelen vizsgálatunkban egy komplex kardiológiai adatbázist használó szoftver segítségével meghatároztuk az ellátott bal kamrai szegmentumok számát az egyén specifikus koronária rendszerének ismeretében. A koronária morfológia megfelelő leírását követően a sztenózis által érintett miokardium szegmentumok a bull's eye térképen vizualizálhatóká váltak.

Az irodalomból jól ismert a regionális perfúzió defektus mértéke (rDSc) valamint az FFR érték közötti lineáris összefüggés. Amennyiben az általunk meghatározott, az ellátási szegmentumok számát is magában foglaló LVI indexet használtuk a reverzibilitás leírására, az előző összefüggéssel összevetve szorosabb kapcsolatot találtunk. ROC analízissel az LVI nagyobb görbe alatti terület mellett magasabb szenzitivitással és specificitással tudta előre jelezni a nukleáris kardiológiai képalkotással látott tényleges miokardium ischaemia meglétét.

Statisztikai kalkulációk alapján 0,96 érték felett tekinthető egy adott koronária lézió klinikailag szignifikánsnak, azaz szívizom perfúziós SPECT felvétellel kimutatható ischaemiát okozónak.

Ezen index meghatározása kifejezetten fontos lehet a FFR érték által szürke zónába sorolt (0,75-0,8) koronária szűkületek pontosabb megítélésében. Ezen léziók döntően a nagy epikardialis koronáriák proximális részeit érintik, nagy szívizom tömeg vérellátásáért felelnek. Általánosságban elmondható, hogy az adott koronária szűkület esetében az adott lézióhoz tartozó, disztálisabban elhelyezkedő (középső és csúcsi szegmentumok) bal kamrai szegmentumokban a perfúziódefektus mértéke kifejezettebb, mint a proximálisabban elhelyezkedőkében (bazális szegmentumok). Ennek háttérében úgy véljük, a proximális szegmentumok (penumbra) kollaterális keringés felőli jobb perfúziója állhat, ily módon közvetlenül a lézió utáni nyomásmérés a disztálisabb mérésnél fals módon magasabb FFR értéket adhat.

Amennyiben ezen hipotézis igaz, szokványos FFR méréssel a kifejezetten disztális szegmentumok perfúzió esése nem, vagy csak kis mértékben detektálható. Feltételezve az inhomogén longitudinális perfúzió jelenlétét, a hagyományosan 0,8 FFR értékkel a disztális perfúziózavar nem zárható ki. Az általunk szívizom perfúziós SPECT vizsgálatok segítségével validált bal kamrai ischaemias index jó közelítéssel tudja meghatározni ezen ischaemiás területeket statisztikai analízissel meghatározott 0,96-s cut off érték mellett (efölött valószínű, ezalatt kevésbé valószínű a szívizom ischaemia).

Az általunk definiált index egy másik lehetséges alkalmazási területe a koronarográfiával leírt szignifikáns, azonban nem jelentős tömegű bal kamrai szegmentumot ellátó koronária léziók intervenciója. Ezen esetekben az $LVI_i < 0,96$ érték mellett még 0,75 FFR érték alatt sem szükséges a koronária intervenció. Ezen kívül a szürke zónába tartozó léziók intervenciójának indikálásában is segítségünkre lehet a bal kamrai ischaemiás index meghatározása.

Eredményeink limitációk mellett értékelendők. Kis esetszámunk, különösen az FFR pozitív esetek tekintetében kisebb statisztikai erővel bírnak. Nagyobb betegpopuláció esetén eredményeik nagyobb statisztikai erővel rendelkeznének.

Ezen kívül eredményeink validálásához kapuzott SPECT-et használtunk, azonban CT attenuáció korrekció nem történt. Elnyelés korrekció vagy ülő pozíciós felvételekkel a szívizom perfúziós SPECT vizsgálatok jól ismert műtermékeit, úgymint az emlő, illetve abdominális zsírszövet elnyelődése által okozott álpozitív perfúziózavarok kiküszöbölhetőek lettek volna. Ennek ellenére a hagyományos terheléses/nyugalmi felvételekkel alkotott képek elfogadottak a szívizom ischaemia kimutatására (a beteg habitus mindkét felvétel esetében okoz elnyelődésből eredő csökkent radiofarmakon jelintenzitást, emiatt a különbség képeken a valós reverzibilitás válik láthatóvá, mely megbízhatóan jelzi a szívizom ischaemiát).

Harmadrészt a szívizom ischaemia kvantitatív meghatározásának “gold standard” módszere a miokardialis PET vizsgálat, mely jobb térbeli felbontással rendelkezik a SPECT vizsgálatnál összevetve. Ez alapján eredményeinket, illetve az általunk bevezetett index klinikai relevanciáját PET vizsgálatokkal történő validálás támasztaná alá még inkább. Ezen kívül fontos megemlíteni, hogy a perfúziós képek értékelése kapcsán automata szoftvert használtunk. Vizuális, szemi-quantitatív megközelítés pontosabb és megbízhatóbb eredményt adna a perfúziódefektus kiterjedését illetően.

Végezetül FFR mérés intrakoronáriásan alkalmazott adenozin tesztel történt. Néhány tanulmány a folyamatosan alkalmazott intravénás adenozin adása melletti PW mérést részesíti előnyben, azonban a klinikai gyakorlatban előbbi módszer gyakrabban használatos annak egyszerűbb kivitelezhetősége és könnyebb hozzáférhetősége miatt.

5.2. Kapuzott szívizom perfúziós SPECT kvantitatív értékeinek validációja eltérő kamerapozíció használata esetén

A kamerapozíciókat összehasonlító kutatásunk eredményei jól demonstrálják, hogy a kapuzott szívizom perfúziós SPECT vizsgálatok esetében a leképezés során alkalmazott beteg pozíció jelentős mértékben befolyásolja mind a kvantitatív, mind pedig a szemikvantitatív paramétereket. Ülő pozíció esetében a regionális szívizom perfúziós pontértékek (SSS és TSS) átlagosan magasabb értékeket mutatnak a hagyományos fekvő pozícióval összehasonlítva. Ezzel ellentétben a kapuzással nyert végdiasztolés és végszisztolés térfogatok, valamint a bal kamrai szívizomtömeg esetében alacsonyabb értékek voltak megfigyelhetőek ülő pozícióban történt leképezés esetében, míg a klinikailag leginkább fontos, bal kamrai ejekciós frakció meghatározásában szignifikáns különbség nem volt a két leképezés között. Részletes analízisünk alapján az is elmondható, hogy a mindennapi rutinban használatos szemikvantitatív értékelés, azaz a tapasztalt, nukleáris képalkotásban járatos leletező orvosok által alkotott összefoglaló értékelések kapcsán is adódik eltérés a két pozíció között.

Korábbi tanulmányok alapján jól ismert, hogy a nukleáris kardiológiai képalkotással nyert perfúziós felvételek között megfigyelhető eltérés a háton, hason, illetve oldalt fekvő leképezések kapcsán. A különböző képi megjelenés nagy valószínűséggel a lágy szövetek elnyelődésével magyarázható. Néhány központ a különböző leképezésekből nyert különbséggel azonosítja be a lágy szövetek elnyelődésének tulajdonságait. Az elnyelődésből adódó műtermékek egyes tanulmányok alapján elnyelődés korrekcióval jelentősen mérsékelhetőek.

Amennyiben a kardiológiai képalkotó vizsgálatokkal meghatározott bal kamrai térfogatok pozíciófüggésének irodalmát összegezzük, szintén találhatunk néhány tanulmányt, mely különbségeket talált a bal kamrai térfogatokban a különböző pozíciókban. Az ülő helyzetben mért kisebb végszisztolés és végdiasztolés bal kamrai volumenek egyik lehetséges magyarázata a kismértékben, de tartósan csökkent bal kamrai előterhelés lehet. Mivel a bal kamrai ejekciós frakciót a bal kamrai EDV és ESV határozza meg, ezen paraméterek pozícióváltáshoz kapcsolt együttes változásával az EF értéke nem változik.

A gamma kamerák felépítésében, a detektor geometriában és a rekonstrukciós feldolgozó szoftverekben az utóbbi évtizedben megfigyelhető jelentős fejlődés lehetővé tette a különböző pozícióban történő szívizom perfúziós SPECT leképezést. Hagyományosan a felvételek elkészítéséhez háton fekvő pozíciót használnak, mely azonban egyes esetekben nehézségekbe ütközik. Ez a pozíció kényelmetlen lehet váll- és gerincízületi problémákkal küszködő, pangásos szívelégtelenségben szenvedő, túlsúlyos betegekben, illetve klausztrofóbia esetén is. Mindez elnyújtott vizsgálati idő esetén hatványozottan jelentkezik. Amennyiben a beteg preferenciáit vizsgáljuk, a betegek többsége az ülő pozíciót választja a fekvő pozícióval szemben.

A szakirodalomban az ülő vagy fekvő pozícióval nyert perfúziós képek közötti különbség szubjektív szegmentális pontozással történik, habár néhány publikáció a kvantitatív pontozás különbözőségeit is említi. Az általunk részletezett analízis a kvantitatív pontértékeket, SSS és TSS értékeket is magában foglaló szemikvantitatív analízisen alapul.

A legtöbb képalkotó központban annak érdekében, hogy növeljék vizsgálati eredményeik reprodukálhatóságát, tisztán kvantitatív analíziseket végeznek, mely amennyiben a vizuális képelemzés nem vagy csak részlegesen elérhető, nem tekinthető tökéletes megoldásnak. Ennek oka, hogy a jelenleg forgalomban lévő kvantitatív analízist használó programcsomagok normál adatbázisként egészséges önkéntesek háton fekvő készített felvételeit használják. Legjobb tudomásunk szerint jelenleg nincs forgalomban olyan programcsomag, mely ülő pozícióban történő leképezésből generált normál adatbázist használna. Jelen vizsgálatunkban szintén háton fekvő normál adatbázist használtunk a felvételek elemzéséhez.

Az általunk megfigyelt különbségek a kvantitatív SSS és TSS paraméterek között nem feltétlenül jelentik azt, hogy az ülő pozícióban készített képek pontosabban mutatnák a szívizom perfúzióját. Mivel a különbség teljes mértékben független volt a lézió anatómiai elhelyezkedésétől, a vizsgált beteg nemétől, testtömeg indexétől, ily módon eredményeink az

ülő pozíció által okozott megváltozott szöveti elnyelődéssel nem, vagy csak részben magyarázhatóak.

Eredményeink első és egyben egyik legfontosabb limitációja az elnyelődés korrekció hiánya mind az ülő, mind a fekvő leképezés esetében. Ülő leképezés esetén alsófali rekeszi elnyelődésből eredő műtermékek mértéke mérsékeltebb, azonban az emlő által okozott elnyelődést a pozíció változtatása fokozhatja. Mindezek mellett nem teljesen tisztázott, hogy mi magyarázza azon megfigyelésünket, miszerint az ülő leképezéssel konzisztensen nagyobb perfúziós eltérést találtunk, függetlenül a perfúziózavar lokalizációjától, nemtől illetve testtömeg indextől. Mindezen eltérések pozícióspecifikus normál adatbázis és attenuáció korrekció használata mellett nagy valószínűséggel eliminálhatóak.

Másodszorban vizsgálatunkban minden esetben a háton fekvő leképezés történt először, melyet az ülő leképezés követett. Elképzelhető, hogy a vizsgálatok között eltelt idő befolyásolta a radiofarmakon felvételt, valamint a beütésszámot, ezzel pedig eltéréseket okozhatott a perfúziós képeken, illetve a falmozgásokban. Minden, a vizsgálatban részt vevő beteg farmakológiai terhelést követően kapta meg a radiofarmakont, melyről köztudott, hogy valódi ischaemiát ritkán okoz, inkább a koronária áramlást befolyásolja. Ettől függetlenül a vizsgálatok elvégzése közötti randomizáció mindenképp javította volna eredményeink jelentőségét. Ezen túl fontos behatároló tényező a nyugalmi felvételek analízisből történő kizárása is, bár a nyugalmi leképezés, valamint a reverzibilis, nem reverzibilis pontértékek hozzáadása a részletes elemzésekhez további heterogenitást és ezzel nehezebb értékelhetőséget jelentett volna.

6. Összefoglalás

A nukleáris kardiológiai képalkotás, illetve a Tc^{99m} SestaMIBI perfúziós SPECT régóta a noninvazív kardiológiai diagnosztika szerves részét képezik. Azonban közzismert limitáló tényezői miatt szerepe elsősorban a stabil angina pectoris diagnosztikájára korlátozódik, azon belül is döntően a perfúzióról szolgáltatott adatok kerülnek felhasználásra a mindennapi klinikai rutinban (reverzibilis, irreverzibilis perfúziózavar). Jelen munkámmal igyekeztem rávilágítani arra, hogy a nukleáris kardiológiai vizsgálatok által szolgáltatott adatok többértéűen használhatóak, azonban fontos azok pontos értékelése.

A perfúziós adatok birtokában amennyiben ismert a vizsgált beteg jól definiált koronária anatómiája, finomíthatóak az invazív nyomásméréssel kapott értékek, valamint azok jelentősége, illetve egyénre szabható a terápia: pontosabban megállapítható, hogy mely koronária szűkület tágítandó és mely szűkületnél halasztható az intervenció. Mindez különösen fontos lehet a vizuálisan és a mért paraméterekkel is határértéknek imponáló sztenózisoknál.

Ezen túlmenően a vizsgálatok EKG kapuzása kapcsán többletinformáció is a rendelkezésünkre áll, úgy mint a bal kamra szisztolés funkció, bal kamrai volumenek, a bal kamrai tömeg, valamint a falmozgások meghatározása. Ezek az információk a vizsgálatok kivitelezését csak minimális mértékben változtatják meg (enyhén növelhetik a begyűjtési időt), azonban a klinikusok számára hasznos segítséget nyújthatnak a betegségek értékelésében. Mindezek meghatározásához azonban elengedhetetlen a fizikai és élettani alapok pontos ismerete, valamint a rendelkezésre álló eszközök működésének minőségbiztosítása.

Mindezek alapján vizsgálataink során az alábbi új megállapításokat tettük: 1. Az ellátási terület nagyságát is figyelembe vevő bal kamrai ischaemiás index szignifikánsan jobban jelzi előre a kialakuló bal kamrai ischaemiát, mint a hagyományos frakcionális áramlási rezerv. 2. A szívizom perfúziós vizsgálatok kapcsán a leképezés formája a bal kamra szisztolés funkcióját leíró ejekciós frakciót nem befolyásolja, azonban a többi kvantitatív paramétert (például bal kamrai végdiasztolés és végszisztolés volumenek) igen. 3. Amennyiben eltérő kamerákat használunk a leképezésekhez, célszerű kameránként saját adatbázis létrehozása a rutin vizsgálatok bevezetése előtt, így a kapott adatok összehasonlíthatóak, reprodukálhatók, valamint kamerafüggetlenek lesznek.



Nyilvántartási szám: DEENK/196/2020.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kracsó Bertalan

Neptun kód: R6QO6Q

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kracskó, B.**, Barna, S., Sántha, O., Kiss, A., Varga, J., Forgács, A., Garai, I.: Effect of patient positioning on the evaluation of myocardial perfusion SPECT.
J. Nucl. Cardiol. 25 (5), 1645-1654, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12350-017-0865-4>
IF: 4.112
2. **Kracskó, B.**, Szabó, G. T., Kolozsvári, R., Rácz, I., Jenei, C., Tar, B., Garai, I., Barna, S., Varga, J., Kőszegi, Z.: Relationship between reversibility score on corresponding left ventricular segments and fractional flow reserve in coronary artery disease.
Anadolu Kardiyol. Derg. 15 (6), 469-474, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5152/akd.2014.5500>
IF: 1.141





További közlemények

3. Kurczina, A., **Kracskó, B.**, Balogh, L., Rácz, Á., Vágó, H., Clemens, M., Csanádi, Z., Borbély, A.:
Non-compact cardiomyopathy, avagy a baljós trabekuláltság.
Cardiol. Hung. 49 (2), 65-70, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2019.49.2.124>
4. **Kracskó, B.**, Kertész, A. B., Vajda, G., Vajda, C., Jenei, C., Rácz, I., Szerafin, T., Szokol, M.,
Balogh, Á., Csanádi, Z., Bódi, A.: Nehéz helyzetben a HEART Team: valve-in-valve
implantáció?
Cardiol. Hung. 48 (1), 31-35, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.26430/CHUNGARICA.2018.48.1.31>
5. Szabó, G. T., Nagy-Baló, E., **Kracskó, B.**, Rácz, I., Vajda, G., Rácz, K., Gergely, P., Herczeg, L.,
Édes, I., Kőszegi, Z.: Pathological validation of a new angiographic area at risk prediction.
Exp. Clin. Cardiol. 20 (1), 422-427, 2014.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 5,253

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
5,253**

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

Debrecen, 2020.06.18.



7. Köszönetnyilvánítás

Elsőként köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Garai Ildikónak az elmúlt évek során nyújtott szakmai és emberi támogatásáért, az útmutatásért, melyet a nukleáris kardiológiai munkában és a publikációk, valamint a disszertáció elkészítése során adott.

Ezúton szeretném megköszönni Prof. Dr. Édes Istvánnak, valamint Prof. Dr. Csanádi Zoltánnak a Kardiológiai Intézet korábbi és jelenlegi vezetőjének, hogy lehetőséget biztosítottak számomra, hogy klinikai munkám mellett folytathassam tudományos tevékenységemet a nukleáris kardiológia témakörében.

Hálával tartozom a Nukleáris Medicina Tanszék és a ScanoMed Kft. minden jelenlegi és korábbi munkatársának, kiemelten Dr. Barna Sándornak és Dr. Varga Józsefnek, akik munkájukkal és önzetlen segítségükkel hozzájárultak a terveim megvalósulásához.

Külön köszönettel tartozom Dr. Kőszegi Zsoltnak kutatómunkámban és az invazív kardiológiai ismereteim kibővítésében nyújtott jelentős segítségéért.

Mindezek mellett szeretném megköszönni Professor Frans J Th Wackersnek angol nyelvű publikációkban nyújtott lektorálási segítségét.

Végül, de nem utolsó sorban pedig szeretném megköszönni a családom, kiemelten a Feleségem és gyermekeim türelmét, biztatását és támogatását, amellyel lehetővé tették, hogy jelen munka elkészüljön.