

**Ph.D. disszertáció tézisei**

# **A szívizom perfúzió számítógépes mérése koszorúér angiogramokon**

**Ungi Tamás**

**Fizika Doktori Iskola,  
Szegedi Tudományegyetem,  
Radiológiai Klinika  
Szeged, 2010**

**Iskolavezető: Prof. Dr. Szabó Gábor  
akadémikus  
Témavezető: Prof. Dr. Palkó András  
tanszékvezető egyetemi tanár**

## Bevezetés

A kardiovaszkuláris betegségek a csökkent munkaképesség, rokkantság és mortalitás elsősorú okai a legtöbb fejlett országban. Ennek a betegségcsoportnak a legfontosabb képviselője az iszkémiás szívbetegség (IHD), azaz a szívizom vérellátás kapacitásának károsodásával járó koszorúér szűkület. Az IHD ezért az egészségkárosodások legjelentősebb formája, amely az iparosodott világot érinti, mind morbiditási, mind mortalitási adatokban, valamint szociális, orvosi és gazdasági szempontból.

Az szívizom szövet optimális perfúziója elengedhetetlen ahhoz, hogy a pumpafunkcióhoz szükséges oxigén és tápanyagok szükségletét fedezze. Az epikardiális artériák szűkületéből adódó patológiás áramlási ellenállás növekedés kimerítheti a áramlásszabályozó mechanizmusokat, aminek következtében a vérellátás elégtelenné válik, és kialakul a szívizom iszkémia. Ebben az állapotban az oxigénigény növekedését csak korlátozottan tudja követni a vérátáramlás növekedése. Hagyományosan a nagyobb epikardiális artériák atheroszklerotikus szűkületét tartották a legfontosabb tényezőnek a koszorúerek ellenállásában, és azok kezelésében. Az utóbbi évtizedekben azonban nyilvánvalóvá vált, hogy a koszorúér mikrokeringés kóros ellenállása is okozhat szívizom iszkémiát egyes klinikai állapotokban.

Az IHD diagnózisának felállításában az első fontos lépés a részletes kórtörténet, a tünetek alapos ismerete. Standard és terheléses EKG vizsgálat további hasznos információval szolgálhat. Az IHD közvetlen diagnosztikai módszere azonban a koszorúér angiográfia, mely vizsgálat során a teljes koszorúér hálózatot feltöltik kontrasztanyaggal, és röntgen segítségével láthatóvá teszik.

A terápiás szívkatéterezések egyik formája a perkután koszorúér intervenció (PCI), amely alkalmas az epikardiális koszorúér artériák szűkületének megszüntetésére. A PCI egyik legfontosabb, és legdinamikusabban fejlődő alkalmazási területe az akut szívizominfarktus (AMI) megszüntetése, az elzáródott artéria megnyitásával. Ez a módszer csökkenti az AMI, egyébként igen jelentős mortalitását. A PCI lényege, hogy egy vékony, ballon végű katétert vezetnek egy perifériás artériából a szív artériáihoz. A miokardiális perfúzió mérése azonban nagyon fontos információt szolgáltat az AMI és PCI után is, a komplikációk rizikójának felmérése szempontjából.

Miután a koszorúér mikrokeringés fontossága a betegség hosszútávú kimenetele szempontjából bizonyítást nyert, a különböző kvantitatív perfúzió mérési módszereket alapos kutatásnak vetették alá. Sajnos a legtöbb módszer hátránya, hogy nem lehet rutinként, széles körben alkalmazni a szívkatéteres laboratóriumokban PCI közben. A mikrokeringés rezisztencia index (IMR) a koszorúér kapilláris keringését jellemzi, az epikardiális artériáktól függetlenül. Számítása a szűkületől disztálisan eső koszorúér nyomásból és a hiperémiás mean transit time-ből történik.

Sokáig hiányzott egy olyan egyszerű, klinikai módszer, amely a szívizom reperfúzió hatásosságát megfelelően leírná. Ezért vezették be van't Hof és mtsai az első angiográfiás vizuális becslő skálát. A neve Myocardial Blush Grade (MBG), meghatározásának lényege pedig, hogy az infarktus által veszélyeztetett területen a maximális kontraszt denzitást hasonlítja az egészséges területekhez. Új módszerként a reperfúzió során a szívizomkárosodás elektromos, enzimátikus és ultrahangos jeleivel hasonlították össze. Két évvel később Gibson és mtsai egy más definíciókon alapuló vizuális becslő skálát ajánlottak, amely a kontraszt denzitás időbeli lefolyására helyezi a hangsúlyt. Ennek neve TIMI Myocardial Perfusion Grade (TMP). A TMP a reperfúzió eredményességét a kontrasztanyag kimosódásának dinamikájával jellemzi. Miután mindkét becslő skáláról (MBG és TMP) kimutatták, hogy korrelációt mutat a szívizom AMI utáni funkcionális felépülésével,

széleskörben alkalmazzák mindkettőt olyan klinikai tanulmányokban, melyek új intervenciós eszközök, vagy egyéb terápiás módszerek hatékonyságát vizsgálják.

A videodenzitometriás perfúzió mérés kutatása még azelőtt elkezdődött, hogy az első vizuális becselő skálát leírták volna. Ezen kutatások legfőbb célja, hogy kifejlesszenek egy olyan operator független, kvantitatív algoritmust, amely a szívizomperfúziót minél pontosabban méri koszorúér röntgen angiogramokon, hiszen jelenleg ez az egyetlen képalkotó modalitás, ami elérhető minden szívkatóéteres műtőben. A kutatások igazolták, hogy szívizomperfúzió hatékonyan becsülhető a koszorúér angiogramokon. A számítógépes kvantitatív módszerek a kontrasztanyag denzitásának időbeli lefutásából becslik a szívizom szöveten átáramló perfúziót. Több vizsgálat is azzal a konklúzióval zárult, hogy a számítógépes videodenzitometriás perfúzió mérés az AMI utáni rizikó részletesebb osztályozására ad lehetőséget.

Az eddig kifejlesztett automatikus módszereknek általános korlátja, hogy a denzitometriás mérést olyan területekre kell szorítani, ahol nincs fedésben nagyobb epikardiális artériával, hiszen azok denzitása olyan magas, hogy az idő-denzitás görbét már minimális jelenlét esetén is jelentősen torzítják. Mivel az epikardiális artériák a gyakorlatban csak szűk réseket hagynak a mérésekhez, ezek a kis méretű területek csak lokális méréseket tesznek lehetővé, amelyek nem minden esetben tükrözik a teljes szívizom valódi állapotát.

## **Célkitűzések**

1. Mivel nem találtunk olyan tanulmányt, amely a két vizuális becselő skálát (MBG és TMP) összehasonlította volna ugyanazon a populáción, mi a tanulmányunkba bevont betegeken összehasonlítottuk ezeknek a skáláknak a korrelációját az AMI utáni felépülés elektromos, enzimatis és ultrahangos jeleivel.

2. A videodenzitometriás mérést korlátozó epikardiális artéria árnyékok problémáját azzal próbáltuk megoldani, hogy a mérés előtt az artériákat automatikusan detektáló és kimaszkoló algoritmust alkalmaztunk az angiográfias röntgen videófelvételeken. Megvizsgáltuk, hogy az érmaszkolás milyen hatással van a módszer szenzitivitására és specificitására, az AMI utáni felépülés előrejelzésében.
  
3. A szívizom specifikus videodenzitometriás mérés korrelációját egyéb klinikai paraméterekkel kumutattuk akut szívizominfarktus és sikeres PCI után.

# **Betegek és módszerek**

## **Betegek**

Prospektív vizsgálatunkba 62 beteget vontunk be AMI és primer PCI után. Tájékoztatás után a betegek írásban beleegyeztek a vizsgálatban való részvételbe, a vizsgálat protokollja megfelel az 1975-ös Helsinkii deklaráció etikai irányelveinek, valamint a vizsgálatot a Szegedi Tudományegyetem regionális etikai bizottsága engedélyezte.

## **Az angiográfia kivitelezése**

Az angiográfias felvételeknél figyelembe vettük, hogy azokból utólag kardio-DSA képeket lehessen generálni. A projekció szögét úgy választottuk meg, hogy az infarktuszban nem érintett szívizomterületek átfedése minimális legyen, valamint a rekeszizom képe ne keresztezze a mérendő területet, hiszen az általában légzésvisszatartás mellett is mozgási artefaktumokat okoz a DSA képeken. A bal első leszálló koszorúér ágat és a bal körbefutó ágat laterális irányból, a jobb koszorúeret pedig anteroposzterior irányból filmeztük.

## **A szívizomperfúzió vizsgálata**

Az MBG és TMP értékeket véletlen sorrendben két, angiogramok vizsgálatában tapasztalt kardiológus határozta meg, akik a betegekről nem láttak egyéb adatot. Különböző vélemény esetén a végső értéket közös megegyezéssel hozták meg. A 0 és 1 értékhez tartozó csoportokat mind az MBG, mind a TMP esetében összevontuk a statisztikai analízisben, mivel az MBG 0 és a TMP 1 átfedő definíciókat tartalmaz. Ezt a gyakorlatot követték korábban más munkacsoportok is.

## ÉR maszkolás

Bár a koszorúerek röntgenképét a kontrasztanyag kiemeli, egyszerű intenzitás alapú küszöböléssel mégsem választhatók el megfelelő pontossággal más képi struktúráktól. Ezért az érszegmentáló algoritmusok küszöbölés előtt valamilyen speciális szűrőt alkalmaznak, melyek azokon a helyeken adnak nagyobb jelet, ahol valamilyen kritérium szerint nagyobb valószínűséggel található ér.

Angiogramjainkon egy méretfüggő érdetektáló algoritmust alkalmaztunk, amely ér valószínűségi képeket generál a felvételekből. A valószínűségeket a képpontokhoz tartozó Hesse mátrixok sajátértékei alapján számítja. Az ér valószínűség értékekhez egyetlen változtatható paraméterként a tipikus méretet kell megadnunk, az eredményt ezután a kép, mint függvény, azon irányában kapjuk meg, amelybe annak görbülete a legnagyobb. Alkalmazásunkban a tipikus méretek 2.0 és 10.0 mm között voltak, a különböző méretekhez tartozó ér valószínűségek maximumaként kaptuk az ér valószínűségi képet. Ezt 10% küszöbértéknél elválasztva bináris ér maszkot kaptunk.

## Videodenzitometriás mérés

Az idő-denzitás görbéket (TDC) poligon alakú régiókban (ROI) mértük, amely régiókat a koszorúér angiogramok vizsgálatában gyakorlott kardiológus jelölt ki. A mérések kardio-DSA képeken történtek, időben rögzített képkötési paraméterek mellett.

A szívizomperfúzió számítógépes mérése a TDC görbéken történik, melyeket az infarktust okozó artéria vérellátási területén regisztrálunk. A poligon alakú ROI-k minden beteg esetében lefedték az infarktus rizikóterületét. A ROI-k meghatározásához, és a TDC-k rögzítéséhez az ImageJ (<http://rsb.info.nih.gov/ij/>), nyílt forráskódú szoftvert használtuk. A bináris maszkokon definiált érponokat kizártuk a ROI-k átlag denzitásának számításakor. A 0.6 Hz fölötti

frekvenciatartományt eltávolítottuk a TDC jelekről, mivel ezek a ciklikus szívmozgás által generált artefaktumoknak tekinthetők. A TDC-n két értéket határoztunk meg: a  $G_{\max}$  a görbe maximális amplitúdója, míg a  $T_{\max}$  az alapvonaltól a maximális denzitás eléréséig eltelt időt jelöli. A perfúziót a  $G_{\max}/T_{\max}$  hányadossal jellemeztük, korábbi kutatások eredményeire alapozva. Ennek a szoftveres módszernek az egyetlen, felhasználó által módosítható paramétere a poligonális ROI alakja, ezért ez az inter- és intraobszerver variabilitás egyetlen lehetséges forrása, amit két gyakorlott kardiológus segítségével értékeltünk ki.

## **A reperfúzió klinikai jeleinek mérése**

A PCI kezdetekor és 90 perccel annak befejezése után standard tizenkét elvezetéses EKG jelet regisztráltunk az akut betegeken. Az ST-rezolúciót a 90 perces mérésben tapasztalt csökkenésként definiáltuk az első méréshez képest, abban az elvezetésben, amelyben az ST-eleváció a legnagyobb volt, annak százalékában kifejezve.

A vér kreatin-kináz (CK) enzim szintjét az AMI és PCI utáni 6, 12, 24 és 48-ik órában mértük. A négy mérés összegét használtuk az infaktus nagyságának enzimatiszus mértékéeként, és ezek az összegek szerepelnek az eredmények fejezetben.

A szívultrahangos vizsgálatokat a PCI beavatkozás utáni harmadik napon végeztük el, hogy meghatározzuk a bal kamrai ejekciós frakciót (LVEF) az akut betegcsoportban.

## **Statisztikai módszerek**

Statisztikai analíziseinket MedCalc szoftverrel végeztük (MedCalc, Mariakerke, Belgium). A statisztikai eredményeket  $p < 0.05$  érték mellett tekintettük szignifikánsnak. A ROC analízishez az AMI betegpopulációt két részre osztottuk a



szívizom reperfúzió klinikai jellemzői alapján. Az ST-rezolúció < 50%, illetve a CK felszabadulás < 5000 U/l határértékek osztották szét a populációt két, közel egyenlő részre. A ROC görbe analízist 95%-os konfidencia intervallummal végeztük.

A  $G_{\max}/T_{\max}$  méréseket és a kontroll perfúziós paraméterek közötti összefüggést Pearson-féle korrelációs koefficienssel jellemeztük az elektív betegcsoportban.

Az interobszerver variabilitást Bland-Altman módszerrel és lineáris regresszióval vizsgáltuk.

# Eredmények

## 1. Vizuális becslés az akut csoportban

A CK enzimfelszabadulással jellemzett infarktus méret szignifikáns negatív előjelű korrelációt mutatott a TMP értékkel ( $R=-0.687$ ,  $P<0.001$ ), az MBG-vel viszont vizsgált populációnkban nem tudtuk igazolni az összefüggést ( $R=-0.062$ ,  $P=0.63$ ). Pozitív, szignifikáns korrelációt találtunk az ultrahangos bal kamrai ejekciós frakció és mindkét vizuális skála értékei között (MBG-vel  $R=0.389$ ,  $P=0.002$ , TMP-vel  $R=0.587$ ,  $P<0.001$ ), három nappal a PCI beavatkozás után. Az ST-rezolúció is korrelációt mutatott az MBG-vel ( $R=0.348$ ,  $P=0.006$ ), de még szorosabb korrelációt a TMP-vel ( $R=0.574$ ,  $P<0.001$ ), ami összhangban van az előbbi eredményekkel.

A vizuális becselő skálákkal végzett összehasonlításaink eredménye, hogy a TMP szorosabb korrelációt mutat az enzimfelszabadulással jellemzett infarktusmérettel, az LVEF-fel és az ST-rezolúcióval mint az MBG, bár mindkét skála hasonló tendenciát mutat a szívizomkárosodás klinikai paramétereinek függvényében. Eredményeink arra utalnak, hogy mikrokeringésből való kontrasztanyag kiürülés dinamikája (melyet a TMP osztályoz), tehát a kontraszt denzitás időbeli változása pontosabb információt szolgáltat a szívizom életképességéről, mint az denzitás maximális értéke (melyet az MBG osztályoz).

Következtetéseinkkel ellentétben az MBG-t gyakrabban használják az irodalomban, mint a TMP-t, új intervenciós eszközök és kezelési stratégiák vizsgálatában. Ennek magyarázata lehet az MBG történelmi jelentősége, hiszen ez volt az első módszer a perfúzió becslésére angiogramokon. A TMP-t csak két évvel később publikálták. Mivel az irodalomból hiányoznak a kétféle skálát összehasonlító tanulmányok, a TMP erősebb előrejelző képessége nem nyilvánvaló. Vizsgálatunkból arra

következtetünk, hogy az MBG helyett a klinikai gyakorlatban érdemesebb a TMP-t használni.

Ezt az eredményünket az alábbi tudományos közleményekben publikáltuk:

- Ungi T, Sasi V, Ungi I, Forster T, Palkó A, Nemes A. Comparison of two visual angiographic perfusion grades in acute myocardial infarction. *Ups J Med Sci.* 2009;114(3):149-53.
- Ungi T, Jónás Z, Ungi I, Sasi V, Zimmerman Z, Palkó A. Az akut szívizominfarktusz klinikai jellemzőinek összefüggése a szívizom-perfúzió angiográfiás paramétereivel. *Magyar Radiologia.* 2007; 81(3-4):110-116.

## **2. A képi ér-maszkolás hatása az automatikus mérésekre**

ROC görbék segítségével meghatároztuk a TMP és a  $G_{\max}/T_{\max}$  optimális határértékét a CK <5000 U/l és az ST-rezolúció >50% paraméterértékek karakterizálására az akut betegpopulációkban. Az egyes ROC görbékhez feltüntettük az optimális határértékhez tartozó szenzitivitás (Se), specificitás (Sp) értékeket, valamint a görbe alatti területet (AUC). A  $G_{\max}/T_{\max}$  érmaszkolás nélkül nem javított a ROC paramétereken a vizuális becsléshez (TMP) képest, sem a CK felszabadulás, sem az ST-rezolúció előrejelzésének tekintetében. Amikor viszont érmaszkolást alkalmaztunk a képeken, a  $G_{\max}/T_{\max}$  mérés eredményei mindkét klinikai paraméterrel és egy kivétellel minden ROC paraméterrel karakterisztikusabbnak mutatkoztak a vizuális TMP becslésnél. CK felszabadulás esetében az AUC 0.76-ról 0.84-re nőtt, míg ST-rezolúció esetében az AUC 0.72-ről 0.83-ra nőtt.

Eredményeink azt mutatják, hogy az ér-maszkolás javítja a videodenzitometriás szívizomperfúzió mérés szenzitivitását, a kumulatív enzimefelszabadulás és az ST-

rezolúció előrejelzésében AMI és primer PCI után. A korai ST-rezolúció pedig a szívizomperfúzió helyreállításának, a szívizomkárosodás enyhe lefolyásának, így a kedvezőbb prognózisnak jele AMI és PCI után.

Tudomásunk szerint ez a módszer elsőként kombinálja az ér-maszkolást a perfúzió mérésével a koszorúerek röntgen angiogramjain. Ez lehetővé tette számunkra, hogy nagyobb képi régiókban, akár a teljes veszélyeztetett szívizomterületben mérjünk anélkül, hogy az artériák árnyéka megzavarta volna szívizom denzitás jelét.

Ezt az eredményünket az alábbi tudományos közleményben publikáltuk:

- Ungi T, Zimmermann Z, Balázs E, Lassó A, Ungi I, Forster T, Palkó A, Nemes A. Vessel masking improves densitometric myocardial perfusion assessment. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009 Mar;25(3):229-36.

### **3. Összefüggés klinikai paraméterekkel az akut populációban**

A CK felszabadulással jellemzett infarktus méret szignifikáns, negatív korrelációt mutatott a  $G_{\max}/T_{\max}$  értékekkel ( $R=-0.445$ ,  $P<0.001$ ). Ezzel összhangban a közvetlen PCI utáni ST-eleváció százalékában kifejezett ST-rezolúció szignifikáns, pozitív korrelációt mutatott a  $G_{\max}/T_{\max}$  méréssel ( $R=0.364$ ,  $P=0.004$ ). Lazább, de szintén szignifikáns a korreláció a PCI beavatkozás utáni harmadik napon mért ultrahangos LVEF és a  $G_{\max}/T_{\max}$  között ( $R=0.278$ ,  $P=0.029$ ).

Ezen vizsgálataink alátámasztják, hogy a koszorúér angiográfia során észlelhető kontrasztanyag denzitás értékes információt hordoz a szívizom életképességéről, így felhasználható a PCI funkcionális sikerének felmérésére.

Ezt az eredményünket az alábbi tudományos közleményben publikáltuk:

- Ungi T, Ungi I, Jónás Z, Sasi V, Lassó A, Zimmermann Z, Forster T, Palkó A, Nemes A. Myocardium selective densitometric perfusion assessment after acute myocardial infarction. Cardiovasc Revasc Med. 2009 Jan-Mar;10(1):49-54.

#### **4. Vizsgálók közötti eltérés mérése**

Ha a  $G_{\max}/T_{\max}$  értékeket Bland & Altman diagramon ábrázoljuk, mérési módszerünk megbízhatóan közeli értékeket ad különböző vizsgálók esetében is. Az igen alacsony (1 – 2.2) tartományban figyelhető csak meg néhány jelentősebb eltérés egyes betegek esetén a különböző vizsgáló személyek között. A lineáris korreláció a két vizsgáló eredményei közt szintén szoros ( $R=0.98$ ).

Ezt az eredményünket az alábbi tudományos közleményben publikáltuk:

- Ungi T, Ungi I, Jónás Z, Sasi V, Lassó A, Zimmermann Z, Forster T, Palkó A, Nemes A. Myocardium selective densitometric perfusion assessment after acute myocardial infarction. Cardiovasc Revasc Med. 2009 Jan-Mar;10(1):49-54.

## **A disszertációhoz kapcsolódó folyóirat publikációk**

1. Ungi T, Sasi V, Ungi I, Forster T, Palkó A, Nemes A. Comparison of two visual angiographic perfusion grades in acute myocardial infarction. *Ups J Med Sci.* 2009;114(3):149-53.
2. Ungi T, Ungi I, Jónás Z, Sasi V, Lassó A, Zimmermann Z, Forster T, Palkó A, Nemes A. Myocardium selective densitometric perfusion assessment after acute myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med.* 2009 Jan-Mar;10(1):49-54.
3. Ungi T, Zimmermann Z, Balázs E, Lassó A, Ungi I, Forster T, Palkó A, Nemes A. Vessel masking improves densitometric myocardial perfusion assessment. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2009 Mar;25(3):229-36.
4. Ungi T, Jónás Z, Ungi I, Sasi V, Zimmerman Z, Palkó A. Az akut szívizominfarktusz klinikai jellemzőinek összefüggése a szívizom-perfúzió angiográfiás paramétereivel. *Magyar Radiologia.* 2007; 81(3-4):110-116.

## **A disszertációhoz kapcsolódó egyéb publikációk**

1. Ungi T, Novak G, Lasso A, Sasi V, Ungi I. Videodensitometric myocardial perfusion assessment on coronary angiograms. *Int J CARS* (2009) 4 (Suppl 1):S311-S355.
2. Ungi T, Ungi I, Balázs E, Sasi V, Zimmermann Z, Nemes A. Myocardium selective densitometric perfusion assessment after acute myocardial infarction. *European Society of Cardiology (ESC) Congress 2008.*