

**A MIOKARDIÁLIS INFARKTUS KORÁNAK MEGHATÁROZÁSA ÉS A
SZIGNIFIKÁNS KORONÁRIA BETEGSÉG PERIFÉRIÁS ÉRBETEGEKEN TÖRTÉNŐ
IDENTIFIKÁLÁSA KARDIOVASZKULÁRIS SZÍV MÁGNESES REZONANCIÁS
VIZSGÁLATTAL**

PhD értekezés tézisei

Dr. Kirschner Róbert

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel, PhD, DSc

Doktori program vezetője: Prof. Dr. Róth Erzsébet, PhD, DSc

Témavezető: Prof. Dr. habil. Simor Tamás, PhD

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ

Szívgyógyászati Klinika

Pécs

2011

1 BEVEZETÉS

A nyugati világban az iszkémiás szívbetegség továbbra is a vezető halálok, ezen belül a szívizom infarktus a szív- és érrendszeri megbetegedések meghatározó alkotóeleme. A szívizom infarktus incidenciájának, prognózisának javítása érdekében tett erőfeszítések a koronária betegség kívánatos halálozás csökkenésének fontos tényezői.

A különböző képalkotó eljárások fejlődése az irreverzibilisen károsodott szívizom szövet és az infarktust követően kialakuló hegszövet gyógyulása során zajló pathológiai folyamatok hatékonyabb nyomonkövetését eredményezheti in vivo. Ez hozzájárulhat a hegszövet kialakulása folyamatának mélyebb megértéséhez, mely a jövőben lehetőséget nyújthat az ezen folyamatokba történő intervencióra, a kamrai remodelling kedvező irányba történő befolyásolására. Ez a szívinfarktust követő időszakban a betegek jobb minőségű ellátásához, a kórfolyamat kedvezőbb kimeneteléhez vezethet.

Az alsó végtagi artériás érszűkület (arteriosclerosis obliterans) jelentős népegészségügyi probléma. Az arteriosclerosis szisztémás természete és a tipikusan előforduló multiplex laesiók miatt az alsó végtagi artériás érszűkületben szenvedő betegek gyakran szenvednek egyúttal coronaria betegségben is, ezért a koronária események kockázata magas. Az arteriosclerosis obliteransban (ASO) szenvedő betegek kardiológiai megítélése alapvetően fontos. Minden, a nemkívánatos kardiovaszkuláris események szempontjából magas rizikójúnak beazonosított beteg gyógyszeres, sebészi vagy intervenciós radiológiai kezelésének korrekt kiválasztása szükséges ahhoz, hogy a koronária betegség mortalitása csökkenthető legyen a betegek ezen alcsoportjában.

2 CÉLKITŰZÉSEK

1. Célkitűzéseink között szerepelt új eljárásunk vizsgálata, hogy az képes-e elkülöníteni az akut miokardiális infarktust (MI) a négy hetestől in vivo, egy olyan egyedben, aki mindkét típusú szívinfarktusban szenved egyidejűleg. Az eljárás során egy új MRI kontrasztanyag, a Gd(ABE-DTTA)-indukálta késői típusú kontrasztanyag halmozás (delayed enhancement, DE) jelenségét használtuk fel.

2. További célunk volt, hogy a Gd(ABE-DTTA) infarktuszövet-affinitásának vizsgálatát kiterjesszük az infarktus hegszövet kialakulásának korábbi, szubakut szakára, és azt a késői szubakut szak során észlelhető affinitással egybevessük.
3. Célul tűztük ki annak bizonyítását, hogy alsó végtagi érszűkületben szenvedő betegek noninvasív kardiológiai felmérése céljából végzett dobutamin terheléses szív mágneses rezonanciás vizsgálat biztonságos és eredményes módszer.

3 AKUT ÉS 4 HETES INFARKTUS KORÁNAK ELKÜLÖNÍTÉSE GD(ABE-DTTA)-INDUKÁLTA KÉSŐI TÍPUSÚ KONTRASZTOS SZÍV MR VIZSGÁLATTAL

3.1 Bevezetés

Az akut és az annál idősebb szívizominfarktus elkülönítése fontos a klinikai döntéshozatal szempontjából, de ez még napjainkban nehézséget a rendelkezésre álló képalkotó eljárások számára.

Az ischaemiás szívbetegség kardiovaszkuláris MRI vizsgálatára kontrasztanyagok egy csoportját fejlesztettük ki, ezek közül a Gd(ABE-DTTA) a legoptimálisabb. Jelen vizsgálatunkban bemutatjuk, hogy a Gd(ABE-DTTA) DE jelenséget idéz elő a miokardiális infarktus akut szakában, de a késői szubakut stádiumában már nem.

3.2 Módszerek

3.2.1 Vizsgálati terv

Szívinfarktust idéztünk elő kutyákban (n=6) a ramus interventricularis anterior (LAD) koronária ág, majd 4 hét múlva a bal körbefutó ág (LCx) ellátási területén. 3, majd 4 nappal a második infarktus generálása után szív MR vizsgálatot végeztünk. A 3. napon Gd(DTPA)-t, míg a 4-en Gd(ABE-DTTA)-t használtunk kontrasztanyag gyanánt.

3.2.2 Műtéti eljárás

Hat kutyán alkalmaztuk az alábbi műtéti eljárást. Anaesthesiát követően a bal arteria femoralist kipreparáltuk, és arteriás katétert (6-8 French) helyeztünk be. Képerősítő ellenőrzése mellett 2-3 mm-es angioplasztikai ballont vezetünk be a LAD-ba (1. infarktus), az LCx-be (2. infarktus) és fűjtük fel 180 percre reperfundált szívinfarktus előidézése céljából.

3.2.3 Mágneses rezonanciás vizsgálat

GE Signa-Horizon CV/i (1,5 Tesla) szkennert használtunk az MR vizsgálatokra, mellkasi tekercset és EKG kapuzást alkalmaztunk. 180°-os elforgató impulzussal előkészített, szegmentált, inverziós recovery grádiens echo szekvenciát használtunk az alábbi technikai paraméterekkel: field of view (FOV) 30 cm, echo idő (TE) 3,32 ms, repetíciós idő (TR) 2 RR (1100-1600 ms), szelet vastagság 10 mm. Az inverziós időt (TI) úgy optimalizáltuk, hogy a jelintenzitás a myocardiumban közel zérus legyen.

Az első MR vizsgálat során Gd(DTPA)-t adtunk 0,2 mmol/kg vénás bolusban. Ezt követően 15-20 perccel történtek a DE felvételek. Az első MR vizsgálat után Gd(ABE-DTTA)-t adtunk be intravénásan 0,05 mmol/kg dózisban. A második MR vizsgálat során -24 órával a Gd(ABE-DTTA) beadása után- a DE képeket hasonló módon készítettük el.

3.2.4 Hisztomorfometria és szövettan

Ezt követően az állatokat eutanáziában részesítettük, szívüket kimetszettük, felszeleteltük és azokat 2,3,5-trifenil-tetrazónium-kloriddal kezeltük. Szövettani mintákat vettünk.

3.2.5 Képelemzés

A kutatói elfogultság (observer bias) elkerülése érdekében egy pixel alapú módszerrel elemeztük az elkészült MR képeket. A myocardium jelintenzitásának átlaga felett 6 SD-vel tekintettük a pixeleket infarktusos pixeleknek. Az átlagos jelintenzitás emelkedést (signal intensity enhancement, SIE) a következőképpen számoltuk ki: $SIE = 100 \times \frac{SI_i - SI_n}{SI_n}$, ahol SI_i az infarktus, SI_n a normál myocardium átlagos jelintenzitását jelöli.

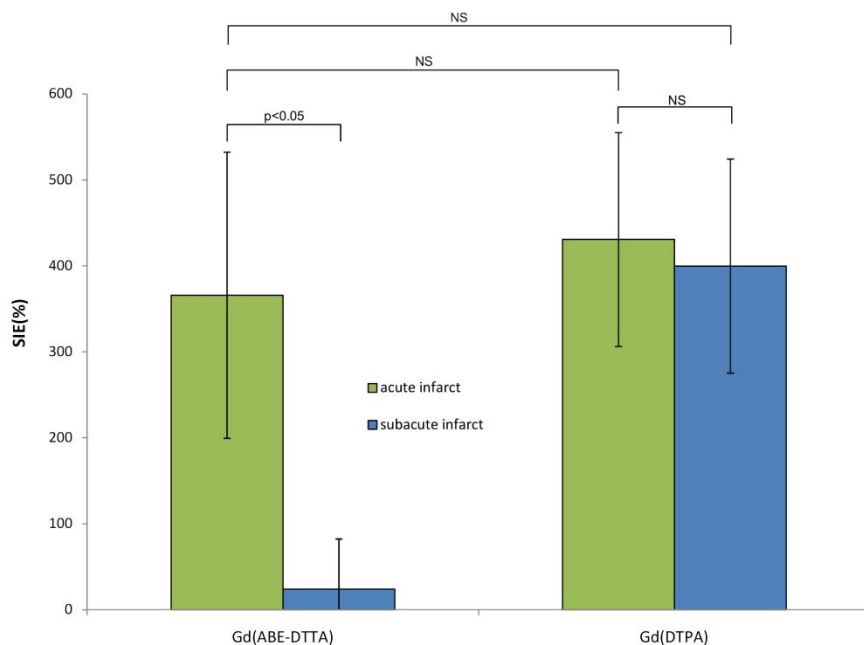
3.2.6 Statistical analysis

Kétszemponos replikációs variancia analízist használtunk a kísérleti csoportok SIE értékeinek statisztikai egybevetésére. A csoportok közötti páronkénti összehasonlítást Holm és Sidak módszerével végeztük.

3.3 Eredmények

Az akut (LCx) és a négy hetes (LAD) infarktusok egyaránt láthatóak voltak mind a hat állat Gd(DTPA)-indukálta DE képein. A TTC igazolta a friss és a 4 hetes infarktusok bekövetkeztét

és lokalizációját. A Gd(ABE-DTTA) nem hozott létre szignálintenzitás emelkedést a szubakut (LAD) infarktuszban, míg az akut (LCx) infarktuszok világosan láthatóak voltak a DE képeken mind a hat állapot esetében. Az átlag \pm SD SIE értékek az 1. ábrán láthatóak.



1. ábra – Különböző csoportok SIE értékeinek összehasonlítása

A Gd(ABE-DTTA) és a Gd(DTPA) által előidézett átlagos (n=6) szignálintenzitás emelkedés (%) az akut (zöld oszlop) és a szubakut infarktusz (kék oszlop) területén

A SIE Gd(ABE-DTTA) hatására az akut infarktusz területén 366 ± 167 %, míg a 4 hetes infarktusz esetén csak 24 ± 59 % volt. A különbség statisztikailag szignifikánsnak bizonyult ($p < 0.05$). Az átlagos SIE a négy hetes infarktusz és az egészséges miokardium területén azonban nem tért el szignifikánsan egymástól ($p = NS$). Ezzel ellentétben, a Gd(DTPA) hasonló SIE értéket váltott ki az akut (430 ± 124 %) és a négyhetes infarktuszban (400 ± 124 %, $P = NS$). Továbbá, sem az akut sem a négyhetes infarktuszban a Gd(DTPA) által generált SIE nem tért el szignifikánsan a Gd(ABE-DTTA) által az akut infarktusz területén előidézettől.

3.4 Megbeszélés

Gd(ABE-DTTA) képes az akut és négy hetes szívinfarktusz elkülönítésére, hiszen az utóbbi esetén nem jött létre DE jelenség, míg az előbbi területén világosan megfigyelhető volt az. Az akut

miokardiális infarktus Gd(DTPA) és Gd(ABE-DTTA) adása után egyaránt látható a DE képeken. Szubakut infarktus csak Gd(DTPA)-vel látható.

3.5 Következtetés

Összefoglalva, reperfundált, kutyákon előidézett, kettős infarktus állatkísérletes modell segítségével bemutattuk, hogy Gd(DTPA) és Gd(ABE-DTTA) szeparált adásával a DE szív-MR elkülöníti az akut és a négy hetes infarktust.

4 AKUT INFARKTUS-SZELEKTÍV MR KONTRASZTANYAG

4.1 Bevezetés

Az akut és az annál idősebb szívinfarktus elkülönítése adott klinikai körülmények között alapvetően fontos. Az előző tanulmányban kutyákon előidézett, kettős infarktus állatkísérletes modellel megmutattuk, hogy Gd(ABE-DTTA) DE effektust idéz elő az akut infarktusból, míg a késői szubakutban nem. Mindazonáltal, a Gd(ABE-DTTA) infarktus affinitása nem ismert a 4. nap és a 4. hét között. Feltettük azt a hipotézist, hogy a Gd(ABE-DTTA) hasonlóan képes elkülöníteni egymástól az akut és a 2 hetes infarktust, mint ahogyan az akut a 4 hetestől. Vagyis azt, hogy a Gd(ABE-DTTA) infarktus affinitása már a hegyszövet gyógyulás szubakut szakában megszűnik.

4.2 Módszerek

4.2.1 Vizsgálati terv

A LAD 180 perces, angioplasztikai ballonnal történő elzárásával idéztünk elő szívinfarktust. Az infarktus követő 4. 14. és 28. napon inverziós recovery grádiens echo szekvencia és Gd(ABE-DTTA) alkalmazásával DE képek készültek. Annak bemutatására, hogy az előzőleg beadott, szövetekben perzisztáló kontrasztanyag, a Gd(ABE-DTTA) teljes egészében kiürült már az infarktusból, a 13. és a 27. napon a fenti szekvenciát használtuk, további kontrasztanyag ismételt adása előtt. Továbbá, a 27. napon Gd(DTPA) adását követően kontroll DE képek is készültek, hogy megállapíthassuk, hogy a szívinfarktus hagyományos kontrasztanyaggal ténylegesen kimutatható, még ha akut infarktus specifikus kontrasztanyagunk, a Gd(ABE-DTTA) nem is jelzi azt. A Gd(ABE-DTTA)-t a Gd(DTPA) teljes kiürülését követően adtuk be a 27. napon. T2-súlyozott Turbo Spin Echo (T2-TSE) képeket készítettünk a 3., 13. és 27. napon, még kontrasztanyag beadás előtt.

4.2.2 Műtéti eljárás

Hét kutyát (18-20 kg) alkalmaztunk. Képerősítő ellenőrzése mellett egy megfelelő, 2-3 mm-es angioplasztikai ballont vezetünk be a LAD-ba és azt 180 percre felfűjtük szívinfarktus kiváltása végett. Az utolsó MR vizsgálatot követően az állatokat eutanáziában részesítettük, szívüket kimetszettük, és 5 mm-es szeleteket készítettünk. TTC hisztokémiai eljárásnak (2%, 37°C-on) vetettük alá a szeleteket a szívinfarktus patológiai bizonyítéka gyanánt.

4.2.3 Mágneses rezonanciás vizsgálat

Ugyanazon készüléket, mellkasi tekercset, és 180°-os elforgató impulzussal előkészített, szegmentált, inverziós recovery grádiens echo szekvenciát (IR-FGE) használtuk, mint az előző kísérletben.

A szív ciklus végdiasztolés fázisában kettős inverziós recovery (black-blood) turbo spin echo képek is készültek a következő beállításokkal: FOV 30 cm, echo idő 60 ms, echo train hosszúság 16, akvizíció hosszúsága ciklusonként 140 ms, repetíciós idő 2 szív ciklus (1100-1600 ms), szeletvastagság 10 mm, képfelbontás 256x256, elforgatás szöge 90°, NEX 1.

4.2.4 Kontrasztanyag

A 13. napon végzett MR vizsgálat során az IR-FGE szekvenciát kontrasztanyag adása nélkül alkalmaztuk. A 27. napon 0,2 mmol/kg dózisban Gd(DTPA)-t adtunk intravénás bólusban. Ezt követően 15-20 perccel készültek a DE képek a fenti IR-FGE szekvenciával. A 4., a 14. és a 28. napon a DE képek hasonlóan készültek, 24 órával Gd(ABE-DTTA) iv. 0.05 mmol/kg dózisban, történő adása után.

4.2.5 Képelemzés

A nyers Dicom MR képeket képsorozatokként olvastuk be az ImageJ program használatával. Az endokardiális és az epikardiális határokat manuálisan kontúroztuk. Az egészséges miokardium átlag \pm SD jelintenzitásának (SI) meghatározása végett az infraktustól távol nagy méretű területet (region of interest, ROI) jelöltünk ki. Minden más analízist automatizáltunk, hogy a kutatói elfogultságot (observer bias) elkerüljük. Az átlagos SIE-t a fent leírt képlet alapján számoltuk ki.

4.2.6 Statisztikai elemzés

Egyszempontos replikációs variancia analízist végeztünk a különböző időpontokban mind a Gd(ABE-DTTA), mind a T2 súlyozott szekvencia által kiváltott átlagos szignálintenzitás-emelkedés összehasonlítására. Kétszempontos replikációs variancia analízist használtunk a különböző kísérleti csoportok SI átlagának egybevetésére. A csoportok páronkénti összehasonlítását Holm és Sidak módszerével végeztük.

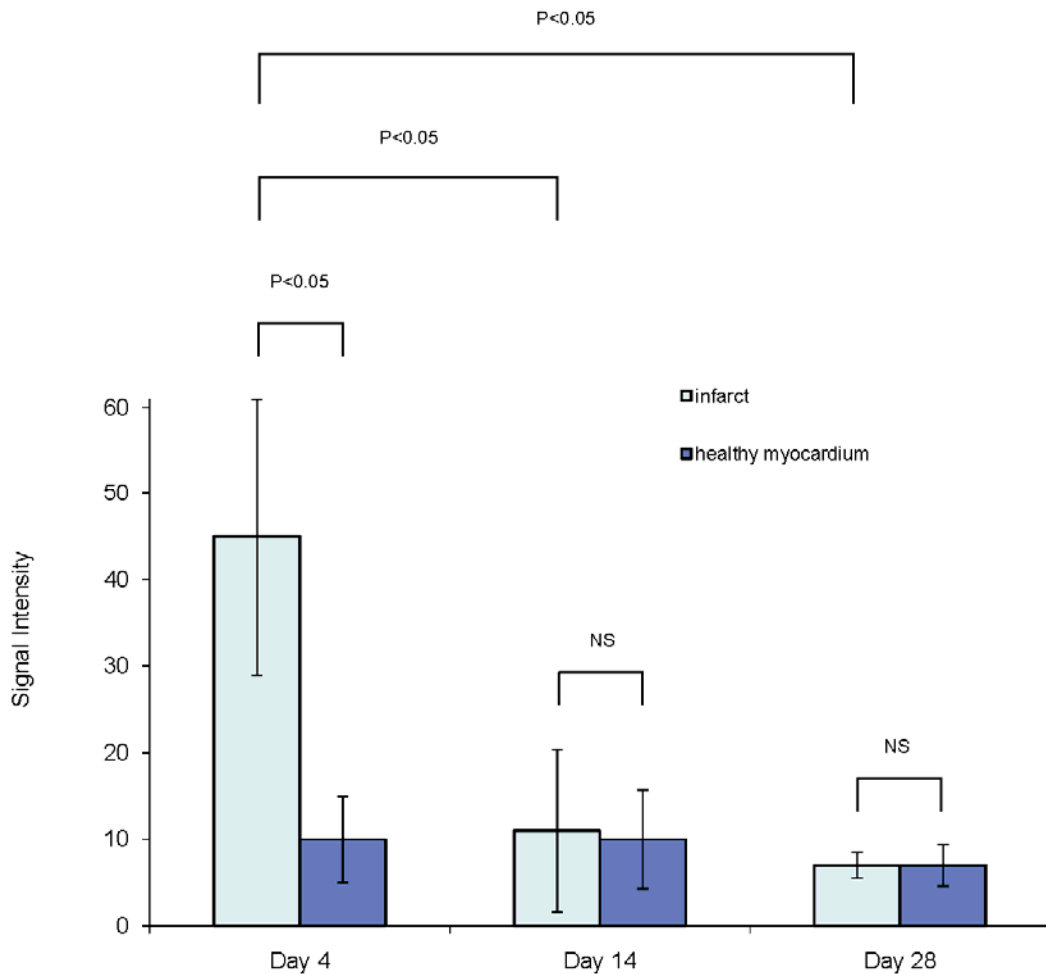
4.3 Eredmények

A Gd(ABE-DTTA) jelenlétében látható volt az infarktus mind a hét állatban a 4. napon, a 14. és a 28. napon azonban már egyikben sem. A 13. és a 27. napon az előzőleg beadott Gd(ABE-DTTA) már teljesen kiürült a miokardiumból, az infarktus területéből is. Gd(ABE-DTTA) hatásában az infarktus szignálintenzitása (SI) a 4. napon (átlag±szórás) szignifikánsan eltért az egészséges myocardiumétól ($45\pm 16,0$ vs. $10\pm 5,0$, $p<0,05$), a 14. ($11\pm 9,4$ vs. $10\pm 5,7$, $p=NS$) és a 28. napon ($7\pm 1,5$ vs. $7\pm 2,4$, $p=NS$) azonban már nem (2. ábra).

A Gd(ABE-DTTA) által előidézett szignáliintenzitás emelkedés (SIE) a 4. napon $386\pm 165\%$ volt, és szignifikánsan eltért ($p<0,05$) a 14. napon ($9\pm 20\%$), és a 28. napon ($12\pm 18\%$) generált SIE-től. A két utóbbi érték nem tért el szignifikánsan egymástól ($p=NS$). A Gd(DTPA) hatásában minden kutyánál látható volt az infarktus, $312\pm 40\%$ SIE-t előidézve a 27. napon. T2 súlyozott (T2w) szignálintenzitás emelkedés volt látható az infarktushoz tartozó artéria ellátási területének (infarct related artery, IRA) megfelelően. Ez a jelintenzitás emelkedés nem csak az infarktus akut (4. nap), hanem annak szubakut (14. nap) és a késői szubakut (28. nap) szakában is látható volt.

4.4 Megbeszélés

Az előző tanulmányban kutyákon előidézett, kettős infarktus állatkísérletes modellel megmutattuk, hogy Gd(ABE-DTTA) megkülönbözteti az akut infarktust a 4 hetestől. Jelen



2. ábra – Szignálintenzitás értékek az infarktus különböző stádiumaiban

A Gd(ABE-DTTA) által modulált, az infarktus különböző stádiumaiban mért átlag (n=7) ± SD szignálintenzitás értékek az infarktus (világoskék oszlopok) és az egészséges miokardium (sötétkék oszlopok) területén. Az ábrán feltüntettük a kísérleti alcsoportok Holm-Sidak módszer szerinti páronkénti statisztikai összehasonlításának eredményét is.

tanulmányunk fő megfigyelése, hogy a Gd(ABE-DTTA) hasonló képességekkel már az infarktus egy korábbi szakában, azaz a 14. napon is rendelkezik. Azt találtuk, hogy a Gd(ABE-DTTA) infarktus affinitása már a hegképződés szubakut szakában eltűnik. A tanulmány megerősítette egyúttal a kontrasztanyag az akut és az idősebb korú szívinfarktust elkülönítő képességét, egy az előző tanulmányétól eltérő kísérleti elrendezésben is. Azt is megmutattuk, hogy a T2-súlyozott képalkotás hasonló szignálintenzitás emelkedést okoz az infarktushoz tartozó artéria által ellátott szegmentumokban (“area at risk”) az infarktus akut, szubakut valamint késői szubakut szakában,

azaz a T2-súlyozott felvétel nem képes különbséget tenni a tanulmányban használt időablakon belül az infarktus gyógyulásának különböző fázisai között, míg a Gd(ABE-DTTA) igen.

A Gd(ABE-DTTA)-nek az infarktus korának már a szubakut szakában bemutatott elkülönítő képessége azt mutatja, hogy a kontrasztanyag megbízható diagnosztikai eszközzé válhat számos klinikai szituációban, melyek közül a két legfontosabb potenciális szcenárió az alábbi lehet:

1. A kulprit léziót tartalmazó ér meghatározása többág-betegségben akut NSTEMI-ben, korábbi infarktus jelenlétében
2. A miokardiális infarktus extenziójának detektálása annak szubakut szakában.

4.5 **Következtetés**

Összefoglalásul, megmutattuk, hogy a DE szív-MR Gd(ABE-DTTA) használatával magas szenzitivitással és specificitással éppoly módon képes különbséget tenni az akut és a 2 hetes (szubakut), mint az akut és a négy hetes (késői szubakut) szívinfarktus között, kutyákon előidézett, reperfundált, szimpla infarktus modellt alkalmazva. A Gd(ABE-DTTA) infarktus-affinitása már a hegszövet kialakulásának szubakut szakában megszűnik. A Gd(ABE-DTTA) ezen tulajdonsága alapján megbízható eszközzé válhat, ha feltételezzük a kontrasztanyag emberi alkalmazásra történő majdani elfogadását.

5 **DOBUTAMIN TERHELÉSES SZÍV MÁGNESES REZONANCIÁS VIZSGÁLAT ALSÓ VÉGTAGI ÉRSZŰKÜLETBEN SZENVEDŐ BETEGEKEN**

5.1 **Bevezetés**

Az arteriosclerosis szisztémás természete és a tipikusan előforduló multiplex laesiók miatt az alsó végtagi arteriális érszűkületben szenvedő betegek gyakran szenvednek egyúttal coronaria betegségben, ezért a coronaria események kockázata magas. Gyakran még a súlyos coronaria betegség is tünetmentes marad a beteg mozgáskorlátozottsága miatt. Az arteriosclerosis obliteransban szenvedő betegek kardiológiai megítélése még panaszmentességük esetén is alapvetően fontos lenne, mégha kardiológiai szempontból “tünetmentesek” is. Vizsgálatuk klasszikus noninvasív kardiológiai módszerekkel mégis gyakran nem lehetséges, vagy jelentősen korlátozott értékű. Az elmúlt 2 évtizedben polgárjogot nyert dobutamin-terheléses szív-MR nagy

pontossággal tudja beazonosítani azon betegeket, akik kockázata magas a kardiális mortalitás és a myocardialis infarctus kialakulása szempontjából. Nem ismert azonban még sem a hazai, sem a nemzetközi irodalomból a dobutaminstressz-MR szerepe ebben a betegcsoportban. Jelen vizsgálat célja az alsó végtagi érbetegségben szenvedő betegek kardiológiai felmérése céljából végzett dobutamin-terheléses szív-MR vizsgálat biztonságosságának és eredményességének felmérése volt.

5.2 Betegek és módszerek

5.2.1 Betegek

A vizsgálatba 21 (4 nő, 17 férfi; átlag életkoruk $64 \pm 7,7$ év) olyan beteget vontunk be tájékozott beleegyezést követően, akik a Pest megyei Flór Ferenc Kórházban arteriosclerosis obliterans miatt álltak kezelés alatt (boka/kar index $0,54 \pm 0,18$).

5.2.2 MR vizsgálat

A systolés és a diastolés vérnyomást, a pulzust a vizsgálat kezdetekor és három percenként mértük és rögzítettük. A dobutamin-terheléses kardiális-MR vizsgálat a betegek egy csoportjában Vision Plus (Siemens, Erlangen, Német Szövetségi Köztársaság), másik csoportjában pedig Signa Excite (General Electric Healthcare, Milwaukee, Amerikai Egyesült Államok) típusú MR készülékkel történt.

A három típusos hossz tengelyi – a kétüregi, a négyüregi, és a háromüregi (aortás) - valamint az egész bal kamrát lefedő rövidtengelyű tomogramok beállítását követően ezen síkokban mozgóképeket készítettünk. Erre a célra a Vision Plus esetében gradiens echo szekvenciát használtunk az alábbi beállított technikai paraméterekkel: térbeli felbontás $1,6 \times 1,6 \times 8 \text{ mm}^3$, repetíciós idő (TR) 80 ms, echo idő (TE) 4,8 ms, elforgatás szöge 20° . A Signa Excite-on mindezt Fiesta szekvenciával végeztük: a térbeli felbontás $1,6 \times 1,6 \times 8 \text{ mm}^3$, repetíciós idő 3,57 ms, echo idő 1,58 ms, elforgatás szöge 50° volt.

Az elkészült nyugalmi mozgókép felvételek közül kiválasztottunk három rövid tengelyi síkot: basalisan, midventricularisan és apicalisan, továbbá minimálisan egy hossz tengelyi síkot a további MR képek rögzítése céljára. Digitális injektor segítségével dobutamin hidrokloridot infundáltunk 10, 20, 30 és 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ dosisokban, melyeket 3 perces időközönként alkalmaztunk. Az elkészült mozgókép felvételeket folyamatosan elemeztük az esetlegesen újonnan megjelenő falmozgászavarok észlelése végett. Amennyiben már a nyugalmi

mozgóképeken is szegmentális falmozgás zavart láttunk, vagy a nyugalmi bal kamra funkció rossz volt, a terhelést 5 µg/kg/min dosissal indítottuk. A vizsgálatot egyéb megszakítási indikációk hiánya esetén a célfrekvencia elérésekor szakítottuk meg. Ezt a $(220 - \text{életkor}) \times 0,85$ képlet alapján számoltuk ki. Ha ezt a beteg még a maximális (40 µg/kg/min) dobutamin dózis mellett sem érte el, akkor további 0,25 mg-os fracionált atropin bólusokat is adtunk intravénásan 60 másodpercenként, maximálisan 1 mg adagig.

A mozgóképek rögzítése a fent részletesen ismertetett szekvenciákat használva, a terhelés alatt a nyugalmi felvételek során kiválasztott síkoknak megfelelően történt, három rövid tengelyi síkban: basalisan, midventricularisan és apicalisan, továbbá minimálisan egy hossz tengelyi síkban. Az EKG-t és a tüneteket folyamatosan monitoroztuk és dokumentáltuk a vérnyomás és a pulzus rögzítése mellett. A terhelést standard kritériumok alapján szakítottuk meg, melyet megnyugvási szakasz követett, ezalatt is mozgókép felvételezés történt.

5.3 A képek elemzése

Az MR képeket egymástól függetlenül két, európai kardiovaszkuláris MR akkreditációval rendelkező, tapasztalt kardiológus értékelt ki egymástól függetlenül, akik a betegek klinikai adatait nem ismerték. A falmozgások elemzésekor az egyes szegmenseket standard pontozási rendszerben értékelték (1=normokinetikus 2=hypokinetikus 3= akinetikus 4= diszkinetikus). Mindehhez az American Heart Association 17 szegmens beosztását követték. A reversibilis ischaemia definíciója az ≥ 1 szegmensben újonnan megjelenő falmozgászavar (a falmozgászavar pontszámának emelkedése) vagy a nyugalmi falmozgászavar bifázikus válasza volt (a falmozgászavar pontszámának csökkenése, majd ismételt emelkedése). A képminőségét 4 pontos skálán értékelték az endocardium határ megkülönböztethetősége alapján: 1= gyenge vagy nem diagnosztikus; 2= részben vagy mérsékelten jól látható; 3= jól látható; 4= kifogástalan minőség.

5.3.1 Statisztikai elemzés

A falmozgás kiértékelése tekintetében a vizsgálok közötti egyezést a kappa próbával határoztuk meg. A képminőséget a nyugalmi mozgókép felvételeken az egyes anatómiai régiók között Kruskal-Wallis-féle nem paraméteres variancia analízissel, míg a képminőség változását nyugalomban és terhelés alatt a Wilcoxon- féle előjelteszttel ellenőriztük.

5.4 Eredmények

5.4.1 Vizsgálati csoport

20 beteg esetében (95,2%) a terhelést az életkori célfrekvencia elérésekor szakítottuk meg. 2 betegen további kiegészítésként 1 mg atropin (percenként 0,25 mg-os bolusokban) adására volt szükség ahhoz, hogy az életkori célfrekvenciát elérjék. A vizsgálat során 11 beteg (52,4%) teljesen panaszmentes volt, 1 esetben (4,8%) típusos, de nem súlyos angina pectoris, 4 esetben (19,0%) enyhe mellkasi diszkomfort, 1 esetben (4,8%) tachypnoe, 1 esetben (4,8%) flush és bőrvizsketés, 2 esetben (9,5%) palpitatio lépett fel. 3 esetben (14,3%) észleltük izolált, kis számú kamrai extrasystole előfordulását. Súlyos ritmuszavar, hemodinamikai instabilitás, súlyos angina illetve egyéb súlyos mellékhatás nem lépett fel. 5 betegnél (23,8%) volt reverzibilis ischaemiára utaló falmozgászavar kiváltható a terhelés során.

5.4.2 Falmozgászavarok és képminőség

A falmozgászavarok megítélése tekintetében a vizsgálók közötti egyezés $\kappa=0,87$ ($p<0,0001$) volt. A 4 pontos skálán a medián képminőség az összes anatómiai lokalizációt tekintve -mind nyugalomban, mind terhelés alatt- kifogástalan minőségű (4 [4-4]) volt. A nyugalmi felvételeken az apex (17-es szegmens) medián képminősége volt relative a legrosszabb: 4 [3-4], míg az összes többi esetben 4 [4-4]; a medián képminőség ennek ellenére sem változott szignifikáns mértékben az anatómiai lokalizáció függvényében ($p=NS$). Nem volt szignifikáns különbség ($p=NS$) a négy myocardialis régió (anterior, lateralis, inferior és septalis) nyugalmi és a terhelés alatti median képminősége között sem.

5.5 Megbeszélés

Ezidáig még nem jelent meg közlemény arról, hogy a kardiológiai felmérés céljából végzett dobutamin-terheléses szív-MR a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás szempontjából egyébként kiemelt kockázati csoportba tartozó, alsó végtagi érszűkületben szenvedő betegeken mennyire biztonságos, és az milyen eredményesen végezhető el.

Jelen vizsgálatunkban a terhelés során jelentkező panaszok gyakorlatilag jelentéktelennek tekinthetők. Az életkori célfrekvencia elérésében is kedvező arányt észleltünk (95,2%) a dobutamin-atropin terhelés során. Jelen tanulmányunkban az észlelt képek kiváló medián minősége, a különböző anatómiai régiók képminőségének egyenletessége, valamint a nyugalomban és a terhelés alatt készült mozgókép felvételek minőségének egyezősége egyaránt

igazolják a dobutamin terheléses szív MR vizsgálat használhatóságát a vizsgált betegpopulációban. Jelen tanulmányunkban megmutattuk azt is, hogy arteriosclerosis obliteransban szenvedő betegeken a dobutamin terheléses szív MR igen jó vizsgálok közötti egyezést tud biztosítani a falmozgászavarok megítélése tekintetében, mely bizonyára összefüggésben áll az elkészült MR képek kiváló minőségével.

5.6 Következtetés

Jelen vizsgálatunk eredményei azt igazolják, hogy alsó végtagi érszűkületben szenvedő betegek noninvazív kardiológiai felmérése céljából végzett dobutamin terheléses szív MR vizsgálat biztonságos és eredményes módszer.

6 ÚJ EREDMÉNYEINK

Első tanulmányunkban kutyákon előidézett, reperfundált, kettős infarktus állatkísérletes modell segítségével bebizonyítottuk, hogy egy standard, extracelluláris kontrasztanyag, a Gd(DTPA) és egy új, alacsony molekulásúlyú kontrasztanyag, a Gd(ABE-DTTA) szeparált adásával a késői típusú kontrasztanyag halmozás (DE) módszerét felhasználó szív-MR elkülöníti az akut és a késői szubakut szívinfarktust. Azt is megmutattuk, hogy a Gd(ABE-DTTA) megközelítőleg azonos szignálintenzitás emelkedést idéz elő az akut infarktusból, mint a Gd(DTPA).

Második tanulmányunkban bemutattuk, hogy a DE szív-MR a Gd(ABE-DTTA) használatával hasonló módon képes különbséget tenni az akut és a 2 hetes, mint az akut és a négy hetes szívinfarktus között, kutyákon előidézett, reperfundált, szimpla infarktus modellt alkalmazva. Ebből következik, hogy a Gd(ABE-DTTA) infarktus affinitása már a hegyszövet gyógyulás szubakut szakában megszűnik, mely lehetővé teszi az infarktus korának elkülönítését közvetlenül az akut szakot követően. A módszer szenzitivitása és specificitása magas. A tanulmány megerősítette egyúttal a kontrasztanyag akut és idősebb korú szívinfarktust elkülönítő képességét egy eltérő kísérleti elrendezésben is. A hagyományos T2-súlyozott képalkotás hasonló szignálintenzitás emelkedést okoz az infarktushoz tartozó artéria által ellátott szegmentumokban ("area at risk") az infarktus akut, szubakut valamint késői szubakut szakában, azaz azt is demonstráltuk, hogy a T2-súlyozott felvétel nem tud különbséget tenni a tanulmányban használt időablakon belül az infarktus gyógyulásának különböző fázisai között, amíg a Gd(ABE-DTTA) képes arra.

Harmadik tanulmányunkban megmutattuk, hogy alsó végtagi érszűkületben szenvedő betegek noninvazív kardiológiai felmérése céljából végzett dobutamin terheléses szív MR vizsgálat biztonságos és eredményes módszer.

7 A SZERZŐ KÖZLEMÉNYEI

7.1 A dolgozat alapjául szolgáló lektorált eredeti közlemények

1. Kirschner R, Toth L, Varga-Szemes A, Simor T, Suranyi P, Kiss P, Ruzsics B, Toth A, Baker R, Brott B, et al: Differentiation of acute and four-week old myocardial infarct with Gd(ABE-DTTA)-enhanced CMR. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2010, 12:22. IF: 2.28
2. Kirschner R, Varga-Szemes, A., Simor, T., Suranyi, P., Kiss, P., Ruzsics, B., Brott, BC., Elgavish, A., Elgavish, GA.: Acute infarct selective MRI contrast agent. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011 (in press).IF: 2.151
3. Kirschner R, Pécsvárady Z, Bedros RJ, Tóth L, Kiss K, Simor T: Dobutaminterheléses szív mágneses rezonanciás vizsgálat alsó végtagi érszűkületben szenvedő betegeken. *Orv Hetil* 2011, 152:282-291.

7.2 A dolgozat alapjául szolgáló lektorált összefoglaló közlemény

1. Kirschner R, Tóth L, Simor T: A dobutaminterheléses szív-MR-vizsgálat szerepe a miokardiális iszkémia kimutatásában. *Cardiologia Hungarica* 2011, 41:30-36.

7.3 A dolgozat témájához kapcsolódó összefoglaló közlemény

1. Kirschner R., Pécsvárady Zs.: Az MR és CT angiográfia szerepe a PAD és a kardiális státus felmérésében, *Kardiológus* 2006. 1A (supplementum)

7.4 A dolgozat alapjául szolgáló idézhető lektorált tudományos előadások/összefoglalók

1. Kirschner R, Varga-Szemes A, Toth L, Simor T, Suranyi P, Ruzsics B, Kiss P, Toth A, Baker R, Brott BC, Litovsky S, Elgavish A, Elgavish GA.: Reinfarction-specific Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent. *Journal of the American College of Cardiology*.55(2010, Supplement 1):A84.E795 A784.E795. Scientific

Meeting of the American College of Cardiology, 2010, Atlanta, GA, USA IF: 12.535

2. Kirschner R, Varga-Szemes A, Simor T, Suranyi P, Ruzsics B, Kiss P, Brott BC, Litovsky S, Elgavish A, Elgavish GA.: Acute Infarct Selective Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent. *Journal of the American College of Cardiology* T 56: B87-B88 TCT 2010 Congress, Washington DC, USA IF:12.535
3. Kirschner R, Simor T: *Feasibility and safety of Dobutamine stress CMR for cardiac evaluation of patients with PAD*. Will be published in *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 39th Annual Meeting of the North American Society for Cardiovascular Imaging, 2011, Baltimore, MD, USA IF:2.151

7.5 **A dolgozat alapjául szolgáló lektorált tudományos előadások/összefoglalók**

4. Kirschner R, Varga-Szemes A, Simor T, Elgavish GA: *Infarct Age Differentiation with Gd(ABE-DTTA) MRI Contrast Agent*. Oral presentation at the Annual Congress of the Hungarian Society of Cardiology, Balatonfüred, Hungary May 12 2011

7.6 **A dolgozat témájához közvetlenül nem kapcsolódó lektorált eredeti közlemények**

1. Kirschner R, Varga-Szemes, A., Simor, T., Brott, BC., Litovsky, S., Elgavish, A., Elgavish, GA.: Quantification of Myocardial Viability Distribution with Gd(DTPA) Bolus-Enhanced Signal Intensity-Based Percent Infarct Mapping. *Magnetic Resonance Imaging* 2011, 29: 650-658 IF: 2.026
2. Kirschner R, Bodrogi I, Kulhavi C, et al. : K-cell activity in patients with germ cell testicular tumors. Effect of cytostatic therapy. *Orv Hetil (Hungary)*, Mar 15 1992, 133(11)

7.7 **A dolgozat témájához közvetlenül nem kapcsolódó, idézhető lektorált tudományos előadások/összefoglalók**

1. Kirschner R, Varga-Szemes A, Simor T, Suranyi P, Ruzsics B, Kiss P, Brott BC, Litovsky S, Elgavish A, Elgavish GA.: Accurate Determination of Myocardial

- Viability Distribution with Percent Infarct Mapping. *International Journal of Cardiovascular Imaging (in press)*. 38th Annual Meeting of the North American Society for Cardiovascular Imaging, 2010, Seattle, WA, USA IF:2.151
2. Varga-Szemes A, Ruzsics B, Kirschner R, Singh S, Brott BC, Simor T, Elgavish A, Elgavish GA.: Determination of Infarct Size In Ex Vivo Swine Hearts Using Gadolinium-Enhanced Multi-Detector Computed Tomography, *J Cardiovasc Comput Tomogr 2010;4:S71.*, 5th Annual Scientific Meeting of the Society of Cardiovascular Computed Tomography, 2010, Las Vegas, NV, USA
 3. Varga-Szemes A, Ruzsics B, Kirschner R, Singh SP, Simor T, Elgavish A, Elgavish G: Gadolinium-Enhanced Multi-Detector Computed Tomography for the Evaluation of Myocardial Infarct. *International Journal of Cardiovascular Imaging (in press)*. 38th Annual Meeting of the North American Society for Cardiovascular Imaging, 2010, Seattle, WA, USA IF: 2.151
 4. Varga-Szemes A., Kirschner R., Toth L, Brott BC, Simor T, Elgavish A, Elgavish G: In Vivo R1 Based Percent Infarct Mapping Using Continuous Gd(DTPA) Infusion Aided Magnetic Resonance Imaging. *International Journal of Cardiovascular Imaging (in press)*. 38th Annual Meeting of the North American Society for Cardiovascular Imaging, 2010, Seattle, WA, USA IF:2.151
 5. Kirschner R., Varga-Szemes A., Simor T, Brott BC, Litovsky L, Elgavish A, Elgavish G: Quantification of infarct size and mixing of necrotic and viable myocardial tissue with Signal Intensity-Based Percent Infarct Mapping Imaging. *European Heart Journal (in press)*. Congress of the European Society of Cardiology, 2011, Paris IF:9.8

8 KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálával tartozom családomnak a szeretetért, segítségért, türelemért, kitartásért és megértésért.

Hálásan köszönöm a támogatást és segítséget tanárainknak, barátainknak és munkatársainknak:

Simor Tamás, MD, PhD

Gabriel A Elgavish, PhD

Róth Erzsébet, MD, DSc

Varga-Szemes Ákos, MD

Merkely Béla, MD, DSc

Kiss Pál, MD, PhD

Surányi Pál, MD, PhD

Ruzsics Balázs, MD, PhD

Tóth Attila, MD

Tóth Csaba

Silvio Litovsky, MD

Vincent B. Ho, MD, FAHA

Brigitta C. Brott, MD

Pécsvárady Zsolt, MD, PhD

Tóth Levente, MD

Kiss Krisztián, MD

Dezhi Wang, MD