

ULTRAHANGOS ÉS COMPUTER TOMOGRÁFIÁS BIOMARKEREK AZ  
ATHEROSCLEROSIS DIAGNOSZTIKÁJÁBAN

**Ph.D Tézis**

**Dr. Várady Edit**

PTE, ÁOK Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola  
Iskolavezető: Prof. Dr. Kovács L. Gábor  
Programvezető: Dr. Szokodi István  
Témavezetők: Prof. Dr. Simor Tamás és Dr. Battyáni István  
Pécs  
2016

## Bevezetés

Magyarországon a szív és érrendszeri betegség a vezető halálok. A keringési rendszer megbetegedése 100 ezer főre vetítve 779,4 fő halálának az oka, mely a statisztikában szereplő európai országok között a hatodik legrosszabb adat. Az ischémias szívbetegség tekintetében szomorú tény, hogy az európai átlag 137 halálok/100 ezer fővel szemben hazánkban 100 ezer főre vetítve 400,1 elhalálozás oka az ischémias szívbetegség.

A cardiovascularis megbetegedések döntő többségének hátterében az arteriosclerosis, ezen belül is az atherosclerosis áll, amely progresszív betegség és rizikófaktorai csak részben befolyásolhatók, eliminálhatók. A primer prevenció a betegség kimenetele szempontjából nagy jelentőséggel bír. Emiatt az atherosclerosis korai képalkotó diagnosztikája, az egyéni kockázat becslés irányába mutató nem invazív módszerekkel meghatározott biomarkerek is az érdeklődés középpontjába kerültek.

Az atherosclerosis korai diagnózisa a cardiovascularis betegség primer prevenciójának része. A szűrés magába foglalja az epidemiológiai adatokból ismert rizikófaktorok feltárását, fizikális és labor vizsgálatokat, és az egyéni rizikó becslés szempontjából pontosabb megítélést lehetővé tévő, klinikai formában még nem manifesztálódó atheroscleroticus folyamat non invazív eszközös vizsgálatát is. A non invazív eszközös módszerek közül kiemelendő az artériák falának B-módú ultrahang vizsgálata, a különböző módszerekkel meghatározható artériás stiffness paraméterek mérése, és a nem kontrasztanyagos szív CT vizsgálattal történő Agatston score érték számítása.

## 1. Normális béta és PWV értékek meghatározása RF echo-Tracking módszerrel

Manapság egyre több cég által gyártott, különböző technikai megoldás alapján működő, az érfal rugalmasságának megítélésére, stiffness paraméterek mérésére alkalmas készülék, szoftver elérhető. A legtöbb készülék a PWV és az AI érték kiszámítása alapján jelzi az érfal rugalmasság változását. Az RF echo-Tracking módszerrel e két paraméter mellett meghatározásra került egy úgynevezett béta ( $\beta$ ) stiffness érték és a nyomás-feszülés elasztikus együttható (pressure-strain elasticity modulus, Ep) valamint az artériás tágulékonytságot jellemző AC (arterial compliance) érték is (1. táblázat). Utóbbi három paraméter a vizsgálat során mért vérnyomás értékből és a mérés során regisztrált szisztolés és diasztolés átmérőből kerül kiszámításra. Az Ep, vagy az AC érték erősen vérnyomás függő, mivel az átmérő-nyomás összefüggés nem lineáris. A  $\beta$  stiffness érték számítási módja miatt kevésbé vérnyomás függő, sőt normális vérnyomás értékeken belül gyakorlatilag attól független.

### 1.1. Vizsgálat célja

Munkánk során irodalmi adatok alapján, 2005-2006. során, Magyarországon és Közép-Kelet-Európában elsőként vállalkoztunk, különböző korcsoportokban a  $\beta$  stiffness paraméter és a PWV

értékek RF echo-Tracking módszerrel történő meghatározására egészséges önkéntesek közreműködésével. A vizsgálati módszer által kínált adatok közül a PWV-t azért választottuk, mert már vizsgálatunk idején is egyre elfogadottabb, önálló prediktív érték volt az atherosclerosis rizikójának megítélésében, határértékét más mérési módszerekkel is meghatározták. A  $\beta$  stiffness paraméter kiválasztásában elsősorban az játszott szerepet, hogy értéke a többi vizsgálható paraméternél, beleértve a PWV-t is, kevésbé függ a vérnyomás értéktől, valamint vizsgálatunk idején csak japán populációban mért korcsoportokra és nemre vonatkozó normál értékek voltak elérhetőek. Egy a 2. pontban részletezett klinikai esetünk kapcsán egyértelműen szükségesnek éreztük hazai egészséges populáció vizsgálatát a módszer további klinikai alkalmazhatósága érdekében, mert felmerült, hogy a japán és a hazai populációban mért adatok között esetleg lehet jelentős különbség a normál értékek tekintetében.

<p><b>1/a.</b></p> <p><b>Ep (pressure-strain elasticity modulus): artériás stiffness paraméter</b>  <math display="block">E_p = (P_s - P_d) / [(D_s - D_d) / D_d]</math></p> <p><b><math>\beta</math> (stiffness parameter): artériás stiffness paraméter</b>  <math display="block">\beta = \ln(P_s - P_d) / [(D_s - D_d) / D_d]</math>          Kevésbé vérnyomás függő, mint az Ep.</p> <p><b>AC (arterial compliance): ér táguékonyságát jellemzi</b>  <math display="block">AC = \pi(D_s \times D_s - D_d \times D_d) / [4(P_s - P_d)]</math></p>
<p><b>1/b.</b></p> <p><b>AI (augmentation index): artériás stiffness paraméter</b>  <b>PWV (pulse wave velocity): artériás stiffness paraméter</b></p>

1. táblázat Az érfalat jellemző, RF echo-Tracking módszerrel mért stiffness paraméterek. 1/a. A táblázat felső részében jelzett paraméterek a szisztolés és diasztolés vérnyomás értékből, valamint a szisztolében és diasztolében mért érátmérőkből kerülnek kiszámításra 1/b. A jelzett paraméterek automatikusan a pulzusgörbe analízise során kerülnek kiszámításra.

## 1.2 Vizsgáló eszköz és módszer

A stiffness paraméterek meghatározásához speciális mérési móddal és hozzá tartozó értékelő szoftverrel felszerelt, UH készüléket (RF e-Tracking, ALOKA, USV 5410) alkalmaztunk.

A méréseket azonos helyen, azonos eszközzel, azonos napszakban két vizsgáló végezte. Fontos szempont volt, hogy az önkéntesek vizsgálata standardizált körülmények között történjen.

## 1.3. Vizsgálati alanyok

Egészséges önkéntesek vizsgálatát végeztük. A vizsgálati alanyokat anamnesztikus adataik, fizikális és labor vizsgálataik alapján tekintettük egészségesnek. A normális stiffness paraméterek meghatározásához nem használtuk fel azoknak az önkénteseknek az adatait, akiknek a vizsgálat során mért vérnyomás értéke meghaladta a 140/90 Hgmm-es értéket és/vagy az IMT nagyobb volt 0,8 mm-nél.

Vizsgálatunkba 146 önként jelentkező, egészséges, 3 és 65 év közötti férfi (n=51) és nő (n=95) adatait vontuk be. Valamennyi önkéntes informált beleegyezését adta a vizsgálathoz, melyet az önkéntes aláírásával rögzítettünk.

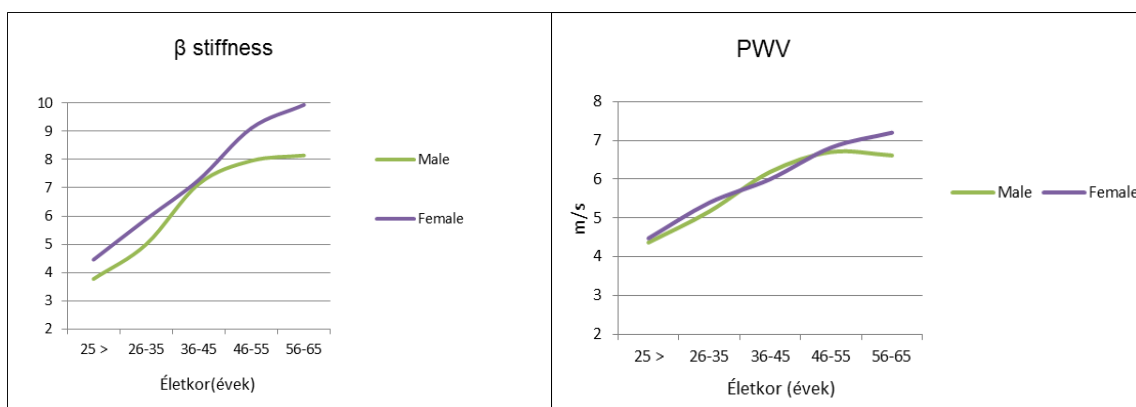
## 1.4. Eredmények

A vizsgált stiffness paraméterek közül a PWV és  $\beta$  stiffness értéket mindkét nemben, öt korcsoportra ( $\leq 25$  év, 26-35 év, 36-45 év, 46-55 év, 56-65 év) felosztva analizáltunk. Az életkor előrehaladtával mindkét nemben, mindkét vizsgált adat esetében lassú emelkedés észlelhető (2. táblázat, 1. ábra).

Az intraobserver variációs koefficiens százalékban kifejezett értéke - 21 alany mérési értékei alapján - a  $\beta$  stiffness paraméter tekintetében 6,9%, a PWV esetében 3,5% volt. Az interobserver precizitás százalékban kifejezett variációs együtthatója - 16 önkéntes adatai alapján - a  $\beta$  stiffness paramétert illetően 8,8%, a PWV esetében 4,6% volt. T-teszt alapján egyik változó tekintetében sem lehetett különbséget kimutatni az egyes vizsgálok ismételt eredményei és a két vizsgálo mérési között.

Age (years)	beta mean $\pm$ SD		PWV (m/s) mean $\pm$ SD		BP (mmHg) SBP mean $\pm$ SD / DBP mean $\pm$ SD		HR (bpm) mean $\pm$ SD	
	male	female	male	female	male	female	male	female
$\leq 25$	3.78 $\pm$ 0.76	4.46 $\pm$ 0.9	4.37 $\pm$ 0.52	4.48 $\pm$ 0.35	127 $\pm$ 21.08 / 80 $\pm$ 8.79	115 $\pm$ 9.44 / 73 $\pm$ 7.55	78 $\pm$ 10.85	75 $\pm$ 11.65
26-35	5 $\pm$ 1.98	5.89 $\pm$ 1.3	5.17 $\pm$ 0.77	5.39 $\pm$ 0.57	130 $\pm$ 3.1 / 88 $\pm$ 10.05	124 $\pm$ 9.0 / 79 $\pm$ 5.0	70 $\pm$ 24.63	66 $\pm$ 7.23
36-45	7.14 $\pm$ 1.15	7.28 $\pm$ 1.83	6.19 $\pm$ 0.54	6 $\pm$ 0.57	130 $\pm$ 8.38 / 84 $\pm$ 7.31	120 $\pm$ 15.92 / 78 $\pm$ 16.28	75 $\pm$ 9.62	73 $\pm$ 6.89
46-55	7.95 $\pm$ 1.73	9.11 $\pm$ 1.82	6.7 $\pm$ 0.94	6.82 $\pm$ 0.82	138 $\pm$ 16.38 / 89 $\pm$ 9.43	127 $\pm$ 11.5 / 81 $\pm$ 8.1	74 $\pm$ 15.45	69 $\pm$ 8.51
56-65	8.14 $\pm$ 1.05	9.93 $\pm$ 2.92	6.61 $\pm$ 0.42	7.2 $\pm$ 1.18	134 $\pm$ 9.33 / 85 $\pm$ 8.6	129 $\pm$ 6.03 / 83 $\pm$ 7.37	70 $\pm$ 6.59	62 $\pm$ 13.23

2. táblázat RF echo-Tracking módszerrel 146 egészséges önkéntes vizsgálati alanyon, nemek szerint lebontva (male= férfi, female=nő) 5 korcsoportban meghatározott  $\beta$  stiffness paraméter és PWV átlagértékek (mean) és SD (standard deviáció), valamint az adott csoportban mért vérnyomás (BP) és szívfrekvencia (HR) átlagértékek és SD.



1. ábra A normál  $\beta$  stiffness és PWV értékek férfiak (zöld) és nők (kék) esetében az életkorral emelkedést mutatnak.

## 1.5. Következtetés

A statisztikai eredmények alapján az RF echo-Tracking megbízható, jól reprodukálható vizsgálómódszer az érfali rugalmatlanság megítélésére. A mért stiffness paraméterek között szerepel a  $\beta$  stiffness érték, mely az AI és a PWV értékekkel ellentétben nem vérnyomásfüggő paraméter, így szorosabb összefüggést mutat magával az érfali rugalmatlansággal. Az intra- és interobszerver vizsgálatok megnyugtatóan mutatják, hogy a módszer jól reprodukálható és kevésbé vizsgálofüggő. Vizsgálatunk során a mért stiffness paraméterek változása alapján arra következtetünk, hogy az érfal rugalmatlansága nemtől függetlenül az életkor előrehaladtával nő. Ennek hátterében feltételezhető, hogy azok az egyének, akiknél az atherosclerosis képi diagnosztikával is igazolható klinikai formában (plakkok, CAD) nem jelenik meg, azok az egyének is érintettek lehetnek az atherosclerosis korai formájában, mely náluk a szokásosnál később manifesztálódik és/vagy nem súlyosbodik az első három-négy évtizedben előforduló formához képest. Ugyanakkor feltételezhető az is, hogy a növekedés hátterében a rugalmasságot biztosító szöveti elemek mennyiségének valós vagy relatív csökkenése állhat, mely független lehet az atherosclerostól és a normális öregedés része. A két lehetőség csak szövettani vizsgálat alapján lenne igazolható, mely vizsgálatunk non invazív jellege miatt nem történt.

## 2. RF echo-Tracking módszer klinikai alkalmazása egy progériás eset kapcsán

A Hutchinson-Gilford progéria szindróma az úgynevezett ritka betegségek közé tartozik. Becsült incidenciája 1:4 millió, jelentett incidenciája 1:8 millió. Első leírása 1898-ban Hutchinson, 1902-ben Gilford nevéhez fűződik, de a betegség oka még egy évszázadig ismeretlen maradt. Csak 2003-ban mutatták ki a betegség leggyakoribb okaként a lamin A gén de novo pont mutációját. A gén által kódolt fehérje a sejtmag szerkezeti integritásának fenntartásában játszik szerepet. A klinikai megjelenésben felgyorsult öregedés képét látjuk: vékony, ráncos bőr, kopaszodás, osteoporosis és cardiovascularis betegség, atherosclerosis korai manifesztációja. Utóbbi megjelenése és progressziója meghatározza a beteg életminőségét és élettartamát is. A betegek halálát leggyakrabban stroke és/vagy MACE okozza életük második évtizedében. Az atherosclerosis korai diagnózisával lehetőség nyílna annak korai és talán hatásosabb terápiájára is.

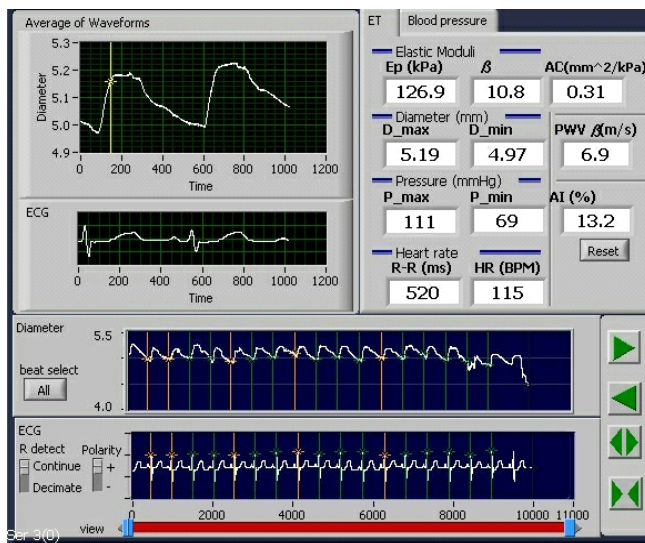
Vizsgált betegünk 9 éves fiúgyermek volt, akinél klinikai kép alapján a progéria szindrómát első életéve során, genetikai eltérést 9 évesen diagnosztizáltak. Megjelenésében a korai öregedés jeleit mutatta. Mentális fejlődése normális volt. Atherosclerosisra utaló eltérések nem igazolódtak sem a labor, sem az EKG, sem a carotis UH vizsgálat eredményeiben. Célunk a biológiai kor meghatározása és az atherosclerosis korai stádiumának diagnózisa volt.

Az általunk választott RF echo-Tracking módszer non invazív módon, ionizáló sugárzás alkalmazása nélkül alkalmas az öregedést és az atherosclerosis korai stádiumát jellemző érfali rugalmatlanságot reprezentáló paraméterek meghatározására.

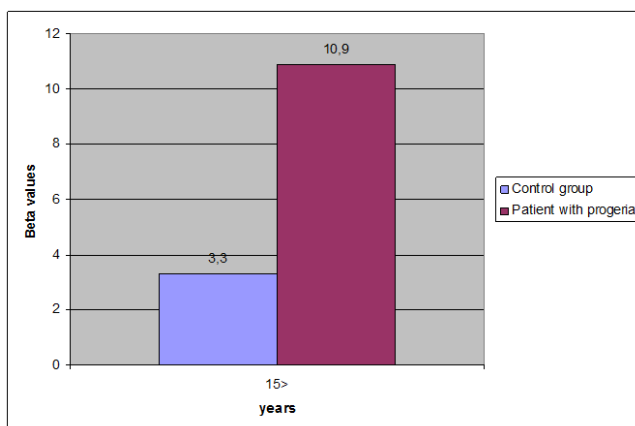
Normál arteria carotis communis B-módú UH képet és Doppler görbét nyertünk mindkét oldalon. A mért vérnyomásérték 111/69 Hgmm, a maximális érátmérő jobb oldalon 6,2 mm, bal oldalon 5,19 mm, a minimális érátmérő jobb oldalon 5,94 mm, bal oldalon 4,97 mm volt. A mért  $\beta$  érték jobb oldalon 11, bal oldalon 10,8 volt, amely érték 15 évnél fiatalabbak esetében általunk meghatározott

normális  $3,46 \pm 0,71$  ( $n=7$ ) értéknél szignifikánsan magasabb, annak több, mint háromszorosa (2. és 3. ábra).

A vizsgált erek rugalmatlansága alapján a páciens biológiai életkora a kronológiai koránál egyértelműen magasabb, más munkacsoport által, japán populációban meghatározott béta stiffness értékek alapján körülbelül 45 éves férfinak felel meg. A hazai populációban általunk meghatározott béta stiffness paraméterek alapján azonban ennél jóval magasabb, még az általunk mért legfelső értéket is meghaladja, így az érfal rugalmatlanságának hátterében a betegség kimenetelét ismerve joggal feltételezhető kezdődő atherosclerosis is. Bár a szintén mért  $6,9$  m/s PWV $\beta$  érték megközelíti, de nem éri el a cardiovasculáris kockázat szempontjából határértékként - már más artériás stiffness vizsgáló módszerekkel felnőtt populáción - meghatározott, saját méréseink alapján RF echo-Tracking mérés során is elfogadható,  $10$  m/s értéket.



2. ábra Bal ACC esetében végzett RF echo-Tracking mérés eredeti regisztrátuma 9 éves progéria szindrómás gyermek vizsgálatából.



3. ábra Egészséges 15 év alattiak béta stiffness értékének ( $3,46 \pm 0,71$ ,  $n=7$ ) több mint háromszorosa a vizsgált 9 éves progéria szindrómás gyermek mindkét oldali ACC-án mért (jobb oldali ACC  $\beta=11$ , bal oldali ACC  $\beta=10,8$ ) béta stiffness érték.

### **3. Epicardiális zsír térfogat, Agatston-score és stiffness értékek vizsgálata CAD betegekben**

A CAD rizikóbecslő módszerei között az 1990-ben publikált Agatston-score és a 21. század első évtizedében ismételten előtérbe került – a változatos technikai megoldásokkal végezhető - stiffness mérések mellett az EFV meghatározása is. Az EFV mérése az Agatston-score (coronary artery calcium score, CACS) analízishez készített CT vizsgálat rekonstrukcióiból egy szoftver segítségével félautomata módon, gyorsan elvégezhető. A megnövekedett epikardiális zsír volumennel együtt jár az epicardiális zsírszövet atherogén faktorainak túlsúlyba kerülése és így a CAD rizikó növekedése.

#### **3.1. Vizsgálat célja**

Vizsgálatunk célja az volt, hogy összefüggést keressünk ismert CAD betegek esetében az EFV, CACS érték és az Arteriograph-fal mért stiffness paraméterek között. A betegek jelentős részében CCTA vizsgálat is történt. Ezeknél a betegekél lehetőség volt a koszorúér szűkület mértéke és az Agatston-score valamint az EFV közötti kapcsolat vizsgálatára is.

#### **3.2. Vizsgáló eszköz és módszer**

A CACS meghatározásához és az EFV méréséhez 64 szeletes, 0,33 mp forgásidejű, EKG függő áramerősség moduláló csővel rendelkező (Care Dose 4D), dual source (DS) CT készülékkel (Somatom Definition; Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany) végeztük a szív CT vizsgálatokat. A vizsgálatok szívfrekvencia függvényében prospektív triggerelt (sinusritmus, szív frekvencia (HR) <60/perc vagy retrospektív kapuzott (aritmia és/vagy HR >60/perc) formában, EKG vezérelve történtek, natívan, intravénás kontrasztanyag adása nélkül a trachea bifurkáció és a pericardium alsó kontúrja között, egyetlen légvétel alatt. A szívre nagyított rekonstrukcióhoz B35f kernelt, 3 mm-es effektív szelet vastagságot, 1,5 mm-es kollimációt alkalmaztunk. A rekonstrukciós ablak prospektív triggerelés esetében a szív ciklus 70% -ánál volt, míg retrospektív kapuzás esetén a szívfrekvenciától függően került beállításra. A CACS méréséhez az alkalmazott szoftver (Syngo CAC, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany) automatikusan kijelöli azokat az elváltozásokat, melyek a 130 HU értéket meghaladják és minimum három, egymással folytonos pixelen jelennek meg. Az elváltozások közül manuálisan kiválasztásra kerültek a koszorúerekben elhelyezkedők, ez alapján a szoftver táblázatban tünteti fel a CACS értékeket, köztük az Agatston-scoret is. Az EFV mérése a CACS méréshez készült rekonstrukciókon történt. Az alkalmazott félautomata szoftver (Syngo Volume, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany) a minden 5-10. szeletben manuálisan körberajzolt pericardiumon belül, a beállított -30 - -190 HU denzitás határérték alapján kijelöli, majd táblázatban feltünteti az epicardiális zsír mennyiségét köbcentiméterben kifejezve, és a vizsgált régió hosszát valamint az átlagos HU értéket és a standard deviációt is. A CCTA vizsgálatokra is ugyan azt a 64 szeletes DSCT készüléket használtunk. A vizsgálat a szív metszeteinek megfelelő régióban történ, EKG vezérelve, szívfrekvenciától függően, prospektív EKG triggerelt vagy retrospektív EKG kapuzott formában. Retrospektív EKG kapuzás esetén, kevés kivétellel, a sugárterhelés csökkentésére EKG függő dózis modulációt alkalmaztunk. A vizsgálat előtt magas szívfrekvencia esetén a beteg orálisan és/vagy intravénásan bétablokkoló (metoprolol) kapott. Ismert allergia, vagy a beteg által jelzett – korábbi alkalmazás során jelentkező – tűrhetetlen mellékhatás kivételével minden beteg nyelve alá, spray formájában 2 puff (0,8 mg) nitrát készítményt kapott. Intravénásan injektorral, bolus tracking módszerrel beadott kontrasztanyag 350 mg jód tartalmú kontrasztanyag volt. A szívre nagyított rekonstrukciók, prospektív EKG triggerelés esetén a szív ciklus adott fázisában, míg retrospektív EKG kapuzás esetén a képminőség szempontjából legjobb fázisban készültek, 0,60-0,75 mm-es

szeletvastagsággal, 0,4 mm-es kollimációval, B26f kernellel. Speciális, koszorúér analízisre alkalmas szoftver (Syngo Circulation, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany) segítségével vizsgáltuk a koszorúerek szűkületeit. CCTA alapján súlyos, szignifikáns a szűkület, ha az area szűkület 75%-nál nagyobb vagy a diameter szűkület meghaladja a 70%-ot.

A regionalis stiffness paraméterek meghatározására közvetlenül a szív CT vizsgálat előtt került sor standardizált körülmények között, arteriograph (Arteriograph, TensioMed, Budapest, Hungary) készülékkel. Az arteria brachialis rövid idejű elszorítása, majd a nyomás hirtelen feloldása során a pulzushullám oscillometrikusan rögzítésre kerül. A pulzushullámon belül az előrehaladó és visszavert hullámok jól elkülönülnek, analízisük során a mért vérnyomás érték és a jugulum-symphysis távolság segítségével a kerül az Alx és a PWVao kiszámításra.

### **3.3. Vizsgálati alanyok**

Az artériás stiffness paraméterek és az Agatston score valamint az EFV közötti összefüggés megismerésére vizsgálatunkba 158, szív CT vizsgálatra napi rutin szerint előjegyzett beteget választottunk be. A betegek közül 111 fő CCTA vizsgálaton is átesett, és közöttük sor került az Agatston-score és az EFV valamint a coronaria szűkület mértéke közötti összefüggés vizsgálatára is. Valamennyi beteg informált beleegyezését adta a vizsgálathoz, melyet a beteg aláírásával rögzítettünk.

### **3.4. Eredmények**

Az artériás stiffness paramétereket vizsgálva mind az Alx, mind a PWVao szignifikánsan ( $p \leq 0,01$ ) magasabb volt a CAD betegek esetében, mint a kontroll egészséges alanyoknál. A CAD betegcsoportban az Alx  $34,5 \pm 14,7\%$ , a PWVao  $10,2 \pm 2,3$  m/s átlagértéket mutatott. Az egészséges alanyok esetében az Alx tekintetében  $30,2 \pm 12,8\%$ , a PWVao vonatkozásában  $9,5 \pm 1,6$  m/s volt (a munkacsoport korábbi eredményei).

Összevetve egymással az egyes, újonnan vizsgált paramétereket (Alx, PWVao, EFV és Agatston-score): Az EFV és az Agatston-score értékeket vizsgálva szintén szignifikáns ( $p \leq 0,01$ ) különbséget találtunk a koszorúérbetegek és a kontroll csoport átlagértékei között. A koszorúér betegeknél az EFV esetében ez  $121,1 \pm 69,8$  cm<sup>3</sup>, míg a kontroll csoportban  $83,7 \pm 39,3$  cm<sup>3</sup> volt. A CAD csoportban az Agatston-score átlagértéke 207 (0-1327), az egészségeseknél 5,3 (0-146).

Az Agatston-score átlagérték mind a férfiak (424,27), mind a nők (94,39) esetében szignifikánsan ( $p < 0,05$ ) magasabb volt a szűkülettel rendelkezők esetében. Az átlagérték a szignifikáns szűkülettel rendelkezők esetében volt a legmagasabb (1002,87 a férfiak és 605,5 a nők esetében). Mindkét nemből tapasztalható volt, hogy az EFV átlagértéke a szűkülettel nem rendelkező betegek esetében normális ( $98,16$  cm<sup>3</sup> a férfiak és  $76,04$  cm<sup>3</sup> a nők esetében), míg a szignifikáns szűkülettel rendelkező betegek esetében mértük a legmagasabb EFV átlagértékeket ( $152,35$  és  $100,78$  cm<sup>3</sup> a férfiak illetve a nők esetében). Azonban szignifikáns különbséget csak a férfiak esetében találtunk az EFV és a szűkület mértéke között.

### **3.5. Következtetés**

Vizsgálati eredményeink, melyeket részben korábbi irodalmi adatok is alátámasztanak, arra utalnak, hogy az általunk oscillometrikusan vizsgált stiffness paraméterek és a szív CT vizsgálat megfelelően rekonstruált képanyagán félautomata módszerrel meghatározott Agatston-score és EFV értékek fontos biomarkerei a koszorúér betegségnek, hiszen valamennyi érték szignifikánsan magasabb volt a



CAD betegcsoportban, mint a kontroll csoportban. Valamint a CCTA alapján szignifikáns koszorúér szűkülettel rendelkező betegek esetében is szignifikánsan magasabb Agatston-score értéket és a férfiak esetében szignifikánsan magasabb –irodalmi adatok alapján kóros mennyiségű – EFV értéket kaptunk. Bár a nők esetében nem sikerült szignifikáns összefüggést kimutatni az EFV és a súlyos koszorúér szűkület között, és a nyert átlagérték is az irodalomban szereplő kóros érték alatt volt, de ennek oka az alacsony elemszám is lehet.

Ugyanakkor a vizsgált stiffness paraméterek valamint az EFV és az Agatston-score között csak gyenge korreláció volt kimutatható, ami azt támasztja alá, hogy ezek egymástól független, önálló prediktív értékkel bíró paraméterek lehetnek.

Az is felmerül, hogy a CAD hátterében álló egyes rizikótényezők, rizikófaktorok más-más paraméter emelkedését okozhatják, azonban vizsgálatunk során rizikófaktoraink alapján – ehhez alacsony elemszám miatt – nem osztottuk további részekre a CAD betegcsoportot. Külön, egy másik vizsgálatunk során azonban – a CAD szempontjából nagy rizikót jelentő II. típusú diabetes mellitusos betegcsoportban – megvizsgáltuk az EFV, Agatston-score értékek alakulását.

## **4. Epicardiális zsír térfogat, Agatston-score, máj denzitás és BMI értékek vizsgálata II. típusú DM-ban**

### **4.1 Vizsgálat célja**

Klinikánk beteganyagának feldolgozásával leíró, retrospektív, keresztmetszeti korrelációs vizsgálatot végeztünk abból a célból, hogy megvizsgáljuk az irodalom áttekintése alapján magyar populációban elsőként a BMI, az Agatston-score, EFV és a máj denzitása közötti összefüggéseket II-es típusú diabeteses betegcsoportban és kontroll csoport esetében.

### **4.2. Vizsgáló eszköz és módszer**

Munkánk során 64 szeletes DSCT készülékkel (Somatom Definition; Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany) natív és CCTA méréseket végeztünk, melyek közül a natív mérések rekonstrukcióiból nyerhető információkat dolgoztuk fel. A szív CT vizsgálatok valamint az Agatston-score érték és az EFV mérése a már ismertetett módon történt. A máj denzitásmérése, HU értékben kifejezve a calcium-score analízishez készített rekonstrukción történt, a mérési mezőbe került 8. máj szegmentumban, azonos alakú és méretű mérési területen (ROI, region of interest). Az elfogadott irodalmi adatok alapján az egészséges máj natív metszeteken mért denzitás értéke 50-75 HU közötti. Steatosis hepatis diagnózisa 40 HU denzitás érték alatt áll fent. A body mass index (BMI) a testsúly kilogrammban megadott érték és a testmagasság méterben megadott érték négyzetének hányadosaként került kiszámításra.

### **4.3. Vizsgálati alanyok**

A vizsgálatba klinikánkra előjegyzés alapján, rutinszerűen szív CT vizsgálatra beutalt, vizsgálaton 2014-2015-ben átesett betegek kerültek bevonásra (n=158, 73 férfi, 85 nő). A vizsgálatokra a beutalók alapján CAD gyanúja vagy pitvar fibrillatio ablatios kezelése előtt, bal pitvari CTA miatt került sor. Utóbbi esetekben a bal pitvari CTA 3D rekonstrukciói segítik a katéteres ablatio tervezését, kivitelezését. A betegek között két csoportot alakítottunk ki: II. típusú diabeteses betegcsoport (n=60, 30 férfi, 30 nő) és nem II. típusú diabeteses, kontroll betegcsoport (n=98, 43 férfi, 55 nő).

#### 4.4. Eredmények

A diabeteses és nem diabeteses betegcsoport adatait áttekintve az egyes vizsgált paraméterek szórással együtt megadott átlagértékei alapján az EFV átlagértéke jelentősen magasabb a diabeteses betegcsoportban ( $180,2 \pm 69,7 \text{ cm}^3$ ), mint a kontroll csoport esetében ( $140,1 \pm 65,1 \text{ cm}^3$ ). Szintén magasabb az Agatston-score átlagérték a diabeteses betegek esetében ( $383,8 \pm 915,8$ ), mint a kontroll csoportban ( $149 \pm 33,3$ ). A máj denzitásértékek a diabeteses betegcsoportban alacsonyabb ( $47,2 \pm 14,3$  HU) átlagértéket adtak, mint a kontroll csoportban ( $50,8 \pm 15,28$  HU). A BMI átlagértéke mindkét korcsoportban a normálnál magasabb volt  $31,2 \pm 5,34$  a diabeteses és  $28,2 \pm 5,18$  a kontroll csoportban (3. táblázat). Nemekre lebontott összehasonlítást is végeztünk, melynek adatai alapján mindkét nemből a BMI, az EFV, az Agatston-score átlagértékek magasabbak, míg a máj denzitásértékek átlagértéke alacsonyabb a diabeteses betegcsoportban, mint a kontrollcsoportban.

	II. típusú diabeteses	Kontroll
életkor (évek)	$62 \pm 9,5$	$60,16 \pm 11,8$
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$31,2 \pm 5,34$	$28,2 \pm 5,18$
Agatston-score	$381,8 \pm 915,8$	$149 \pm 33,3$
EFV ( $\text{m}^3$ )	$180,2 \pm 69,7$	$140,1 \pm 65,1$
máj denzitás (HU)	$47,2 \pm 14,3$	$50,8 \pm 15,28$

3. táblázat Vizsgálatunkba bevont II. típusú diabeteses (n=60) és kontroll (n=98) betegcsoport életéveinek, BMI és Agatston-score valamint EFV és májdenzitás átlagértékei standard deviációval jelölve

Az elvégzett kétmintás t-próbák eredménye alapján a kontroll és a diabeteses betegcsoport EFV között a különbség szignifikáns ( $p < 0,001$ ). A máj denzitás átlagértékei között azonban statisztikailag szignifikáns különbség nem áll fent ( $p = 0,140$ ). Az Agatston-score értékek közötti különbség, a Mann-Whitney próbás vizsgálat alapján, a két csoport átlagértékei között szignifikáns ( $p = 0,038$ ). Nemekre lebontva azonban csak a férfiak diabeteses és kontroll csoportja között sikerült statisztikailag szignifikáns különbséget ( $p = 0,001$ ) kimutatni. A többi vizsgált paraméter különbsége a diabeteses és kontroll betegcsoportban, a két nemből külön vizsgálva statisztikailag nem volt szignifikáns.

Korrelációs vizsgálataink során a BMI-t és az életkort független, míg az EFV, a máj denzitás és az Agatston-score értékeket függő változóknak tekintettük. Lineáris regresszió analízissel az EFV és a BMI valamint az EFV és az életkor között közepesen erős ( $r = 0,569$  illetve  $r = 0,465$ ), statisztikailag szignifikáns ( $p < 0,001$ ) lineáris korrelációt láttunk a kontroll csoportban. A diabeteses betegcsoport esetén gyenge ( $r = 0,385$ ), szignifikáns ( $p = 0,001$ ) korreláció figyelhető meg az EFV és a BMI érték között, míg az életkor és a BMI között nincs szignifikáns korreláció ( $p = 0,110$ ). A máj denzitása és a BMI között mind a kontroll, mind a diabeteses csoportban gyenge, negatív ( $r = -0,337$  illetve  $r = -0,298$ ), szignifikáns ( $p < 0,001$  illetve  $p = 0,012$ ) lineáris korreláció számítható. A máj denzitása és az életkor között a kontroll csoportban nem szignifikáns ( $p = 0,314$ ) lineáris korrelációt, míg a diabeteses betegcsoportban gyenge ( $r = 0,232$ ), szignifikáns ( $p = 0,040$ ) lineáris korreláció számítható. Spearman-féle korrelációs vizsgálattal a kontroll csoportban az Agatston-score és a BMI érték valamint az Agatston-score és az EFV között gyenge ( $r = 0,183$  illetve  $r = 0,323$ ), szignifikáns ( $p = 0,040$  illetve  $p = 0,001$ ), míg az Agatston-score és az életkor között közepesen erős ( $r = 0,440$ ), szignifikáns ( $p < 0,001$ ) korreláció számítható. A diabeteses betegcsoport esetében az Agatston-score és a BMI valamint az Agatston-score és az EFV között nincs statisztikailag szignifikáns korreláció ( $p = 0,258$  illetve  $p = 0,099$ ),

de az Agatston-score és az életkor között gyenge ( $r=0,297$ ), szignifikáns ( $p=0,011$ ) korrelációt találtunk.

#### **4.5. Következtetés**

A statisztikai elemzés alapján arra következtetünk, hogy a BMI az életkornál erősebben befolyásolja az EFV értékét, és a magasabb BMI érték alacsonyabb máj denzitás értékkel jár mind a diabeteses, mind a kontroll csoportban. A diabeteses betegcsoport máj denzitás értéke alacsonyabb, EFV értéke magasabb, mint a kontroll csoporté. Ezek a statisztikai adatok alátámasztják, hogy a natív szív CT vizsgálattal nyerhető mérési eredmények a szövettani vizsgálatokhoz hasonlóan képesek kimutatni, hogy az elhízás következtében az ectopiás zsír (parenchymás szervek szöveti zsírtartalma, epicardiális zsír) volumene megnő a diabeteses betegekben.

Az életkorról az Agatston-score értéke a diabetes és a kontroll csoportban is emelkedik. A diabeteses betegek koszorúereinek mésztartalma azonban nagyobb. Ez az adat utalhat arra, hogy az epicardiális zsír volumen változásával annak biokémiai, enzimatiszus összetétele is megváltozik proinflammatoricus, atherogén hatású környezet alakul ki a koszorúerek körül.

Érdekes, hogy míg a kontroll csoportban az EFV és az Agatston-score együtt változik, addig a diabeteses betegcsoportban ez nem figyelhető meg. Ennek azonban lehet oka az alacsony esetszám és a nagy szórás is. Valamint az a megfigyelés is, hogy a diabeteses betegek esetében a betegség kezdeti szakaszán a mikrovasculáris károsodások dominálnak és a betegség előrehaladásával együtt jelennek meg a makroangiopathia jelei, így a koszorúerek mésztartalmának fokozódása, az Agatston-score érték emelkedése is. Vizsgálatunk azonban a diabetes fennállásának idő tartamára nem terjedt ki. A II. típusú diabeteses betegek esetében a vérzsírsavak emelkedése, az LDL és triglicerid szint emelkedése miatt a statin terápia elterjedt. Kimutatott tény, hogy a statin terápia következtében, a vulnérabilis plakkok stabilizálódásával a koszorúerek mésztartalma fokozódik, ugyanakkor kedvező hatással lehetnek a máj zsírtartalmára. Kutatásunk azonban a statinok esetleges alkalmazását egyik betegcsoportban sem vizsgálta.

### **5. EKG szinkronizált angiográfiás vizsgálatok alkalmazási lehetősége terápiais beavatkozások tervezése és vezérlése terén, egy aritmias eset katéteres ablációja kapcsán**

Klinikánkon elvégzett szív CT vizsgálatok túlnyomó többségében CCTA vizsgálatok, melyek célja a koszorúerek, megítélése, azonban más indikációs lehetőségek is vannak. Az EKG kapuzott angiográfiás vizsgálatok több katéteres és mütéti beavatkozás sikerét is segítik. A teljesség igénye nélkül: ritmuszavarok katéteres ablációját, a TAVI beavatkozásokat, coronaria stent implantációkat, aorta és bal kamra aneurysmák, pseudoaneurysmák mütéti kezelését segíthetik, többsikú és háromdimenziós (3D) rekonstrukciókkal, akár 3D nyomtatással, hibridképalkotás alkalmazásával.

A felsoroltak közül Klinikánkon leggyakrabban ritmuszavarok katéteres ablációs terápiajának tervezéséhez és vezérléséhez készítünk szív CT angiográfiás vizsgálatokat, többségében pitvar fibrilláló betegek esetében. Az elektrofiziológiai mérések során azonosított, a ritmuszavarért felelős gócpontok a bal pitvar háromdimenziós rekonstrukciós képére vetítve jelentenek segítséget a terápiais beavatkozások során. A bal kamra kiáramlási pályájának ablációs kezelése során, ha a bal

kamrai tachycardia hátterében a kamra kiáramlási pályájának göca áll, ez a fajta elektro-anatómiás háromdimenziós megjelenítés kiemelt jelentőséggel bír.

A módszer nyújtotta lehetőséget egy 54 éves nőbeteg általunk publikált esete támasztja alá. A betegnél 2 éve fennálló, kamrai extraszisztolé (VES, premature ventricular complexes) okozott klinikai tüneteket (fizikai terhelésre erősödő dyspnoe, palpitáció). Az EKG a ritmuszavar bal kamra kiáramlási pályai eredetre utalt. Stressz teszt bigemin jellegű korai extraszisztolét, 3 másodperces, nem tartós kamrai tachicardiát indukált. Echocardiográfiás vizsgálattal koncentrikus bal kamrai hypertrophia, diffúz hypokinezis és 43%-os ejekciós frakció került leírásra. A beteg panaszai a gyógyszeres kezelés ellenére nem mérséklődtek, így az arritmogén göc ablációs eliminálása került előtérbe. A beavatkozás előtt egy héttel retrospektív EKG kapuzással kontrasztanyagossal szív CT vizsgálat történt 64 szeletes DSCT készülékkel (Somatom Definition; Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany). A vizsgálatnak kettős célja volt. Egyrészt a ritmuszavar hátterében megbúvó esetleges vascularis eredet kizárása. Másrészt az ablációs beavatkozás vezérléséhez bal kamra, és az aorta gyök coronaria szájadékokkal együttes ábrázolása, annak érdekében, hogy a beavatkozás során complex electro-anatomiai ábrázolás váljék lehetővé és az abláció során a coronaria szájadék esetleges elzáródását, szűkületét okozó komplikáció elkerülhető legyen. A koszorúerek analíziséhez a már leírt rekonstrukciók készültek, és az coronaria ágrendszer elemzése is a szokott módon történt (Syngo Circulation, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany). A CCTA szignifikáns koszorúér szűkületet nem mutatott ki. A LM és a LAD területén ábrázolódtak meszes plakkok. A bal kamra háromdimenziós komplex elektro-anatomiai megjelenítéséhez az elektrofiziológiás beavatkozás során a CartoSound rendszer (Biosense Webster, Inc, Diamond Bar, CA, USA) került alkalmazásra. A rendszerbe betöltve a szív CT vizsgálat rekonstruált képeit, a szoftver automatikusan, három dimenzióban szegmentálja a bal kamrát, az aortát és a koszorúereket. A vena femoralison át a jobb kamrába bevezetett szívüregi ultrahang (intracardiac echocardiograph, ICE)(SoundStar ICE) a bal kamra belső kontúrját, az aortagyököt és az RCA szájadékát ábrázolta a QRS idején. A szoftver egymásra vetíti a szív CT vizsgálat és az ICE képi anyagát. A létrejött elektro-anatómiai térképen a VES eredetét a bal Valsalva-tasak területére, bal coronaria szájadék alatt 18 mm-rel jelezte. Folyamatos képi monitorozás mellett a jelzett helyen RF abláció történt (30W, 1 min, 50°C), ami a ritmuszavart megszüntette, VES programozott stimulálással nem volt kiváltható.

Példánk alátámasztja a szív CT vizsgálatok során nyert képi információk használatának előnyeit katéteres ablációs beavatkozások során. A hibrid képalkotás segítségével lehetőség nyílt a bal coronaria szájadék közvetlen közelében, - olyan területen, amely, ha az ICE csak önmagában került volna alkalmazásra, csak részben ábrázolódott volna - a coronaria szájadék megkímélésével, biztonságos és hatásos terápiára elvégzésére.

## **Összefoglalás**

Klinikai kutató munkám során ultrahanggal és oscillometriás módszerrel valamint computer tomográfiás vizsgálattal atherosclerosisral összefüggő biomarkereket vizsgáltam.

Kezdetben az atherosclerosis korai diagnosztikájában alkalmazható stiffness paraméterek mérésére alkalmas, új technikai lehetőség, az RF echo-Tracking módszer megbízhatóságát vizsgáltuk. Ezzel a technikával, akkor közép-európai populációban elsőként, mindkét nemben, különböző életkori csoportokban, egészséges önkéntesek bevonásával meghatároztuk az érfal rugalmatlanságát

jellemző, a vérnyomás értéktől független  $\beta$  stiffness paraméter normál értékeit. Egyfajta kontrollként, a PWV érték nemre, korcsoportra lebontott normálérték meghatározását is elvégeztük. Megállapítottuk, hogy mindkét érték, a vártnak megfelelően az életkorral emelkedést mutat. Munkánk során egy progériás beteg vizsgálata kapcsán az RF echo-Tracking módszer klinikai alkalmazásának egyik lehetőségére is rávilágítottunk, kiemelve a vizsgálat prognosztikus értékét.

Az érfali rugalmatlanság vizsgálatán túl első lépésként, Magyarországon először, a CAD szempontjából fontos szív CT vizsgálattal nyert rizikóbecslésre alkalmas adatok, az Agatston-score és az epicardialis zsír volumen értékek stiffness paraméterekkel kapcsolatos viszonyát vizsgáltuk CAD betegcsoportban és egészséges kontrollcsoportban. Kutatásunk alapján a szív CT vizsgálattal nyert paraméterek (Agatston-score, EFV) valamint az oscillometriás módszerrel nyert stiffness paraméterek (Alx és PWVao) is szignifikánsan magasabbak a CAD betegcsoportban, mint a kontroll csoportban és fontos markerei a koszorú érbetegségnek. Mivel az egyes paraméterek között csak gyenge, vagy semmilyen korrelációt nem találtunk, így arra következtetünk, hogy valószínűleg ezek részben független prediktív értékkel bírnak. Felmerült, hogy szerepe lehet az egyes értékek különböző mértékű emelkedésében annak is, hogy a CAD hátterében melyik rizikófaktor, betegség dominál.

További vizsgálataink során II. típusú diabéteszes betegcsoportban vizsgáltuk, az irodalmi adatok alapján hazánkban ismét elsőként az Agatston-score, az EFV értékek, a máj zsíros infiltrációját jellemző máj denzitásértékek és az elhízás jellemzésére széles körben alkalmazott BMI értékek közötti összefüggéseket. Eredményeink alapján natív szív CT vizsgálatokból nyerhető CAD rizikóbecslésében általánosan elfogadott Agatston-score érték mellett lehetőség van a beteg további sugárterhelése vagy újabb vizsgálatokra való beutalása nélkül, az egyéni rizikó további pontosításra a II. típusú diabéteszes betegek esetében azáltal, hogy az elkészített rekonstrukciókból a betegségre jellemző és CV rizikót fokozó ectopiás zsír volumenének növekedésére utaló EFV és máj denzitás érték is kinyerhető.

Egy eset kapcsán világítottunk rá a szív CT vizsgálat szerepére, a ritmus zavarok pontos és biztonságos, katéteres ablációs kezelése terén, bemutattva a különböző képalkotó módszerekkel és elektrofiziológias technikával nyert adatok ötvözésének jelentőségére.

Az EKG kapuzott CT vizsgálatok számos további lehetőséget rejtenek különböző katéteres és műtéti beavatkozások tervezésének és kivitelezésének segítségével, a ritmuszavarok katéteres terápiáján túl, TAVI beavatkozások tervezésében, aorta és szívüregi morfológiai elváltozások 3D megjelenítésében, továbbá 3D nyomtatás előkészítésében is.

## Új eredmények

- Közép-európai régióban elsőként határoztuk meg RF echo-Tracking technikával mindkét nemben korcsoportonként a PWV és  $\beta$  stiffness paraméterek normál értékeit. Meghatároztuk a RF echo-Tracking vizsgáló módszer intra- és interobszerver megbízhatóságát. Egy progériás gyermek vizsgálata kapcsán a módszer klinikai alkalmazásának egy különleges lehetőségét is publikáltuk.
- Elsőként vizsgáltuk CAD betegcsoportban együtt a stiffness paraméterek valamint az Agatston-score és EFV értékek közötti összefüggéseket.
- Magyarországon szintén elsőként vizsgáltuk II. típusú diabeteses betegek Agatston-score, EFV, máj denzitás és BMI értékei közötti összefüggéseket.
- Egy eset kapcsán rávilágítottunk a ritmuszavarok katéteres ablációja során a szív CT vizsgálatok, hibridképzés fontos szerepére.

## A szerző közleményei

### 1. A dolgozat alapjául szolgáló eredeti közlemények:

Várady E, Fehér E, Markó L, Battyáni I: Determination of normal  $\beta$  values via radiofrequency echo-tracking technique in healthy Central European population *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2014 (57) 185–189. (IF: 2.242)

Maurovich-Horvat P, Bratykowszki A, Kerecsen G, Thury A, Károlyi M, Balázs G, Várady E, Tóth L, Pintér N, Szukits S, Kolozsvári R, Hoffer K, Király I, Nagy L, Hüttl K, Préda I, Palkó A, Kiss RG, Battyány I, Merkely B: A koronária-CT-angiográfia leletezése *Cardiologia Hungarica* 2013;43 (5): 275-281

Várady E, Fehér E, Lévai A, Battyány I: Estimation of vessel age and early diagnose of atherosclerosis in progeria syndrome by using echo-tracking *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2010;44(4) 1-5 (IF: 2.838)

Rausch P, Manfai B, Varady E, Simor T: Radiofrequency catheter ablation of left ventricular outflow tract tachycardia with the assistance of the CartoSound system. *Europace*. 2009 Sep;11(9):1248-9. (IF: 1.871)

Várady E, Fehér E, Battyány I: e-Tracking a klinikai gyakorlatba – Az érfalkárosodás korai diagnosztikája IME (Az egészségügyi vezetők szaklapja) 2007; VI (nov.): 28-31.

### 2.A dolgozat alapjául szolgáló idézhető absztraktok:

Várady E, Szukits S, Dezső D, Tóth L, Bogner P, Battyáni I, Bódis B: Nem kontrasztanyag szív CT vizsgálattal nyerhető, egyéni cardiovascularis rizikót befolyásoló adatok vizsgálata 2-es típusú diabeteses betegeknél. *Magyar Radiológia* 2016;90 suppl 1: 134-5.

Tóth L, Szukits S, Várady E, Bogner P: Komplex kardiovasculáris vizsgálat DSCT-vel. *Magyar Radiológia* 2016;90 suppl 1: 133.

Gaszner B, Varady E, Lenkey Z, Husznai R, Gratz S, Galambos A, Cziráki A, Szabados S: Comparision of arterial stiffness parameters, epicardial fat volume and coronary calcium score in patients with coronary artery disease. *European Heart Journal* 2013;34 suppl 1 P 1577: 309.

Rausch P, Mánfai B, Ruzsics B, Várady E, Szukits S, Simor T: CARTO-Sound rendszerben végzett Image integráció előnyei LVOT ablációja során. *Cardiologia Hungarica* 2009; 39: G8

Várady E, Fehér E, Stefanics O, Battyáni I: Vascular age determination. *Magyar Radiológia* 2006; 80 (5-6): 219

Fehér E, Várady E, Kovács T, Késői I, Stefanics O, Battyáni I: E-tracking: a new ultrasound method in examination of early atherosclerosis. *Magyar Radiológia* 2006; 80 (5-6): 195- 196.

### **3.További megjelent eredeti közlemények és absztraktok:**

Battyány I, Dérczy K, Csete M, Várady E, Harmat Z, Lévai A: XXI. századi csúcstechnológia a PTE Térségi Szűrő és Diagnosztikai Központjában (TSZDK) IME (Az egészségügyi vezetők szaklapja) 2007;6(6):42-44.

Lénárd L, Szabados S, Imre J, Pintér Ö, Fazekas A, Tornai Z, Dérczy K, Várady E, Papp L: Vena cava superior szindróma: dializáló katéter okozta vena cava superior trombózis sebészi kezelése – Irodalmi összefoglaló egy esetünk kapcsán Orvosi Hetilap 2008; 149 (1): 29-34.

Szabados S, Varady E, Göbölös L: Luetic mycotic pseudoaneurysm of the aortic isthmus Eur Heart J. 2009 Aug;30(16):1963.

Szabados S, Varady E, Göbölös: Cardiovascular flashlight. Paraganglioma of the aortopulmonary window. Eur Heart J. 2009 May;30(10):1286.

Weninger C, Csete M, Dérczy K, Szukits S, Várady E, Battyáni I: Kettős energiájú képképzés CT-vel, CT vizsgálat két röntgensóval Magyar Radiológia 2010;84(1).

Lévai A, Várady E, Szukits S, Weninger C, Battyány I, Illés T: A scoliosis műtéti kezelése, valamint pre- és posztoperatív nyomon követése EOS teljeseströntgennel Magyar Radiológia - 2010;84(4) 234.

Szabados S, Lénárd L, Tornóczky T, Várady E, Verzár Z: Ectopic pancreas tissue appearing in a mediastinal cyst Journal of Cardiothoracic Surgery 2012, 7:22

Várady E, Szukits S, Simor T, Battyány I: Fokozódó diszpnoe ritka kórerredettel – esetismertetés IME 2012; XI (7): 33-35.

Toth A, Szukits S, Varady E, Sandor B, Rabai M, Papp J, Juricskay I, Kesmarky G, Toth K, Sumegi B, Battyani I: Hemorheological parameters in coronary artery disease detected by multi-slice CT Korea-Australia Rheology Journal 2014;26 (2): 229-235

Lénárd L, Szabados S, Imre J, Pintér Ö, Fazekas A, Tornai Z, Várady E, Papp L: Tesio dializáló katéter okozta vena cava superior trombózis sebészi kezelése – Eset ismertetés. Cardiologia Hungarica 2006; 36:6.

Várady E, Lénárd L, Bozó J, Czopf L, Szabados E, Szukits S, Hernádi G, Simor T, Péterfi Z, Battyáni I: Szív CT vizsgálat szerepe a koszorúér-analízisen túl. Aortabillentyű endocarditis ritka szövődménye – esetismertetés. Cardiologia Hungarica 2009; 39: A38

Lénárd L, Várady E, Czopf L, Balla E, Göbölös L, Imre J, Hejmel L, Pintér Ö, Szabados S: Q-láz okozta aorta- és mitrális billentyű endocarditis. Cardiologia Hungarica 2009; 39: H10

Várady E, Ruzsics B, Szukits S, Kónyi A, Szabados E, Simor T, Battyáni I: Malignus és nem malignus koszorúér anomáliák differenciálása 64 szeletes dual source CT készülékkel Cardiologia Hungarica 2010; 40: G32

Lévai A, Battyány I, Várady E: Kemoterápiás szerek okozta toxikus tüdőelváltozások. Magyar Radiológia 2010; 84 (2): 95.



Szukits S, Csete M, Várady E, Weninger C, Battyány I: Dóziscsökkentési lehetőségek a pulmonalis embolia CT-diagnosztikájában. Magyar Radiológia 2010; 84 (2): 107.

Várady E, Ruzsics B, Szukits S, Hernádi G, Battyány I: Mellékletek 64 szeletes DSCT-készülékkel végzett coronaria –CT-angiográfias vizsgálatok során. Magyar Radiológia 2010; 84 (2): 115.

Várady E, Ruzsics B, Szukits S, Kónyi A, Battyány I: Koszorúér-anomáliák kimutatása 64 szeletes dual source CT-készülékkel Magyar Radiológia 2010; 84 (2): 124.

Lénárd L, Tornóczky T, Pintér Ö, Várady E, Meskó S, Bertalan A, Molnár FT, Szabados S: Ectopiás pancreas a mediastinumban Cardiológia Hungarica 2010;40: P14.

Szabados S, Lénárd L, Farkasfalvi K, Simor T, Szukits S, Várady E, Ruzsics B: A szív CT prioritása (?) az aortadissectio diagnosisában és műtét megnevezésében – esettanulmány Cardiológia Hungarica 2010;40: P22

## **Köszönetnyilvánítás**

Dolgozatom alapját adó munkám során számos személytől kaptam segítséget és támogatást, melyet hálással köszönök.

Köszönettel tartozom témavezetőimnek: Prof. Simor Tamásnak és Dr. Battyáni Istvánnak, és azoknak a munkatársaimnak, akikkel a különböző témákban együtt dolgoztam: Dr. Fehér Eszternek, Dr. Markó Lajosnak, Dr. Szukits Sándornak, Dr. Gaszner Balásznak, Dr. Lenkey Zsófiának, Dr. Husznai Róbertnek, Dr. Németh Ádámnak, Dr. Füller Juditnak, Dr. Hild Gábornak, Dr. Bódis Beátának, Dr. Dezső Dánielnek, Dr. Rausch Péternek. Hálással köszönöm a vizsgálatokban tevékenyen részt vevő CT operátorok és nővérek szakértő munkáját.

Végtelenül hálás vagyok férjemnek, Dr. Lénárd László Péternek, aki mindenben társam és segítőm. Köszönöm gyermekeimnek, Álmosnak, Mártonnak és Botondnak, hogy elviselték azokat az időszakokat, amikor látszólag nem Ők voltak a legfontosabbak, egyben remélem, hogy megbocsátják, hogy a Nekik járó időből annyit elloptam.

Végezetül köszönöm Prof. Bogner Péternek az ösztönzést, mely nélkül ez a dolgozat talán sohasem készült volna el.