

A nyaki verőér szűkület áramlási modellezése és az insztent resztenózis vizsgálata

Doktori értekezés

Dr. Mihály Zsuzsanna

Semmelweis Egyetem
Elméleti és Transzlációs orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Entz László PhD, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Nardai Sándor PhD egyetemi adjunktus
Dr. Gasz Balázs PhD, egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Dr. Sándor József PhD, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Szalay Csaba Imre PhD, klinikai szakorvos
Dr. Szabó Gábor Viktor PhD, egyetemi docens

Budapest
2022

1. Bevezetés

A nyaki verőérszűkületet okozó plakk megrepedése révén a véráramba kerülő összetevők az agyi erekben embólusként sodródva, azok átmeneti vagy végleges elzáródásával neurológiai tüneteket vagy fájdalomtalan látásvesztést okozhatnak. A jelenlegi magyar és nemzetközi iránymutatásokban megfogalmazott javaslatok nem tudnak biztosan nyilatkozni arra vonatkozóan, hogy a szűkület fokán és a beteg általános állapotán kívül milyen faktorok megléte vagy hiánya esetén (Mihály 2020) lehet célzottan tünetmentes nyaki verőérszűkület esetén invazív terápia indikációt felállítani. Függetlenül attól, hogy primer ateroszklerotikus vagy sztentbeültetést követően kialakuló, úgynevezett in-sztent resztenózis (ISR) az etiológiai faktor.

A PhD disszertáció összefoglalja a nyaki verőéren kialakult plakk okozta lumenszűkület véráramlási paramétereket befolyásoló hatásának vizsgálatához végzett előkészítő tanulmányt. A rutinszerűen klinikumban használt CT angiographia képanyag feldolgozásán alapuló, lumen szegmentációra alkalmas szoftverek, valamint a 3D áramlási modellekkel (CFD Computational Fluid Dynamics) összetett geometriájú érszakaszok vizsgálva a két módszer potenciális összevetésével a képalkotó vizsgálattal instabilnak véleményezett plakk felszínre ható hemodinamikai hatások kiértékelhetővé válnak, ami egy új lehetőség az instabil, lehetséges stroke veszélyt jelentő plakkok kimutatására. Azonban a két módszer összevetésével megsokszorozódik a nem szignifikáns metodikai eltérésekből adódó apró különbségek összeadódása révén a hibás interpretáció lehetősége, így téves következtetések vonhatók le a szegmentált lumeneken végzett szimulációkat követően.

A disszertáció másik témája egy szűk, speciális betegcsoportnál, a visszatérő in-sztent resztenózisos pácienseknél, ennek az állapotnak a kialakulására hajlamosító tényezők és a lehetséges optimális invazív terápia lehetőségek retrospektív vizsgálata. A legújabb irányelvek szerint elérhető legjobb gyógyszeres kezelés elégséges a tünetmentes esetekben, azonban kevés információ van arról, milyen potenciális rizikófaktorok lehetnek a kiújuló szűkület vagy elzáródás hátterében. Továbbá a kis esetszám miatt kevés adat áll rendelkezésre az optimális kezeléstről. A beteganyagunkon alkalmazott endovaszkuláris kezelések és a követés során észlelt újbóli resztenózis vagy sztentelzáródás alapján vontunk le következtetéseket.

2. Célkitűzés –

A Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán a nyaki verőérszűkület kezelése során felmerülő azon klinikai kérdéseket vizsgáltam, amelyek az irányelvekbe csak említés szintjén kerültek be, emiatt a mindennapi klinikai gyakorlatban ezen kórképek esetén rutinszerűen alkalmazható diagnosztikai eljárás vagy kezelés nincsen jelenleg sem hazánkban, sem a nemzetközi gyakorlatban. A két eredeti közleményem az in-sztent resztenózisos beteganyag feldolgozásából készült retrospektív vizsgálat, valamint a sztenotikus lumen geometriai és az áramlási 3D modellek összevethetőségét bemutató transzlációs kutatás keretében létrejött eredményeket bemutató publikáció. Öt pontban ismertetem a két témához kapcsolódó kutatási hipotéziseket.

2.1 A lumen morfológia és áramlási paraméter modellezés hatásának vizsgálat

1/A: Megfelelő betanulás után a nem orvosi személyzet is képes az orvosok által létrehozottól nem eltérő lumen geometria előállítására?

1/B: Igényel-e a kalcifikált plakkok esetén a lumen geometriák előállítása az orvosi iránymutatást?

1/C: Befolyásolja-e a CFD szimulációkhoz előkészített lumen geometriák esetében a szegmentációt végző jártassága a vaszkuláris képalkotásban a modell pontosságát?

2.2. Nyaki verőér in-sztent resztenózisára hajlamosító tényezők és kezelésének vizsgálata

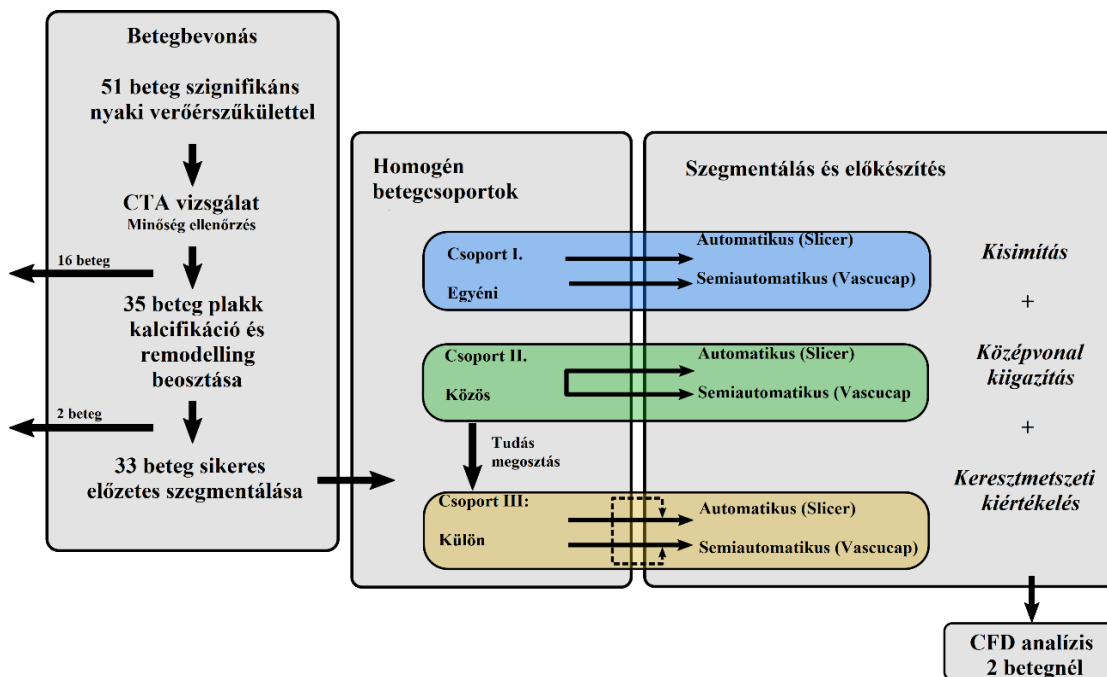
2/A: Mely beteg vagy lézió karakterisztika lehet rizikófaktora az újbóli in-sztent resztenózis kialakulásának a retrospektív beteganyag vizsgálata alapján?

2/B: Az in-sztent resztenózis kezelése után követett betegeknél a kezelés során alkalmazott módszer befolyásolja-e a visszatérő in-sztent resztenózis előfordulásának gyakoriságát?

3. Módszerek -

3.1.1. Lumen morfológia és áramlási paraméter modellezés hatásának vizsgálata

A BME Hidrodinamikai Rendszerek Tanszékével megkezdett translációs kutatási együttműködés keretében a vizsgálatunkban a nyaki verőér bifurkáció szűkület során létrejövő lumen geometriai és az áramlási 3D modellek eredményeinek összevetését tervezzük. Előzetes előkészítő célú feltáró vizsgálatként az alkalmazandó módszerek összevethetőségének optimalizálása céljából terveztük meg a publikáció hipotézisét képező kutatásunkat. Ennek konklúzióit figyelembe véve a későbbiekben a módszerek és vizsgálok különbözőségéből adódó eredményeket torzító hiba lehetőségeket csökkentve pontosabb és reprodukálhatóbb vizsgálatot végezhetünk. Az SE RKEB 84/2019-es etikai engedély alapján végzett klinikai vizsgálatba bevont betegek CTA képanyagán végzett retrospektív vizsgálat felépítését, protokollját és a használt módszereket 1. ábra folyamatábráján foglalja össze.



1.ábra: A kutatást összefoglaló folyamatábrán a különböző metodikai lépések kerülnek bemutatásra.

3.1.2. Betegbevonás

Az SE RKEB 84/2019-es etikai engedély alapján végzett prospektív klinikai vizsgálatba 2019.01.01. és 2020.02.28. között bevont 51 tünetmentes beteg CTA képanyagának a vizsgálat lezárása előtti előzetes kiértékelését és adatfeldolgozását végeztük el. A klinikai vizsgálatba a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán szignifikáns nyaki verőérszűkület miatt elektív beavatkozásra váró magyar állampolgárok kerülhettek bevonásra. Kizárási kritériumok a betegek anamnézisében a hemodialízis kezelést igénylő krónikus veseelégtelenség, pitvarfibrilláció és pacemaker implantáció voltak.

A bevonási fázisban lévő prospektív vizsgálat előzetes kiértékelése során további beválasztási kritériumokat neveztünk meg. CTA vizsgálatok képanyagát Likert skálán 0-4 között közös áttekintés során osztályoztuk. Azon betegeket, akiknek a CTA képanyaga a minőség ellenőrzés során nem érték el a Likert skálán a 4-es értéket, amely nélkülözhetetlenek a lumen szegmentációhoz, így a további vizsgálatokból szintén, kizárásra kerültek, így 35 beteg képanyagának feldolgozását terveztük a vizsgálatunkba.

3.1.3. Homogén betegcsoportok képzése

A képminőség kiszűrése után 35 betegnél két vizsgáló közös áttekintése során a szűkület elhelyezkedését (szuprabilbaris, bifurkációs), a plakk kalcifikáció mértékét (vastagság és kiterjedés (Babiarz 2003) és a pozitív remodellinget vizsgáltuk (Mosleh 2017). Előzetesen teszteltük a VasuCap (Build A.3 25 January 2021 12:22:43; Elucid Bioimaging, Wenham, Mass) program középvoal felismerését, két esetben nem volt lehetséges a szoftveres plakk analízis. A vizsgálatban így 33 beteg képanyagát dolgoztuk fel három - párosított Chi négyzet tesztek elvégzése alapján a plakk elhelyezkedés, kalcifikáció és pozitív remodelling alapján – homogén csoportba osztottuk.

3.1.4. CTA képanyagból lumen szegmentálás

A CTA képek fél-automata szegmentálását a VasuCap szoftverrel közös leolvasás során két vaszkuláris képalkotásban járatos orvos végezte (VasuCAP Build A.3 Jan 25 2021 12:22:43; Elucid Bioimaging, Wenham, Mass), a képek manuális szegmentálását a Slicer szoftverrel (3D Slicer, version 4.10.2. Kitware Inc., New York) két hemodinamikai kutatásokban tapasztalt mérnök végezte.

Három homogén csoport külön szegmentálása

A homogén csoportok három különböző módon kerültek szegmentálásra mindkét fent részletezett módszerrel. Az első csoport szegmentálását a két mérnök és két orvos egymástól

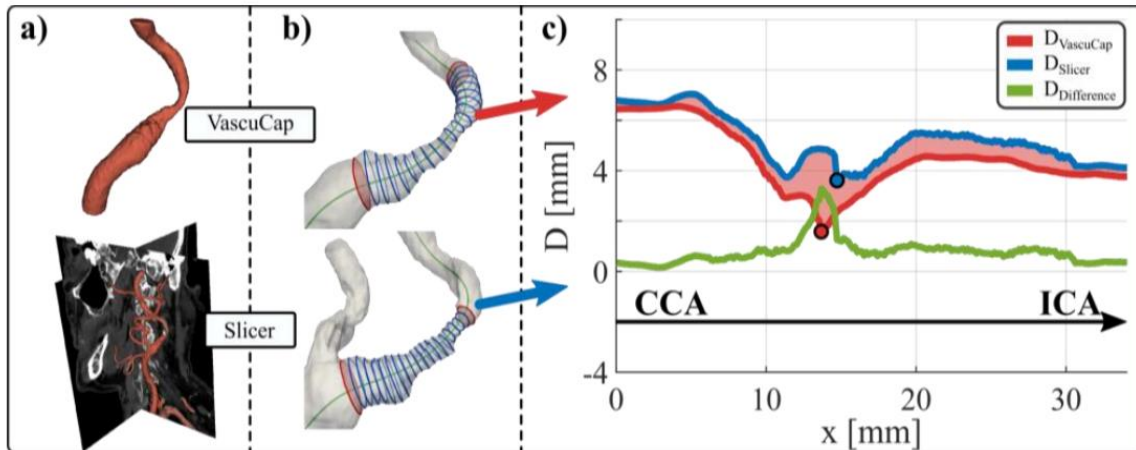
függetlenül „egyéni” módon végezte. Két héttel később a második csoport szegmentálása során a két mérnök és a két orvos egyszerre egymás mellett „közös” módon végezték a VasuCap-en és a Sliceren a lumenek szegmentálását. Ezt követően három megállapítást tettünk a későbbiekre vonatkozóan:

- 1. A bifurkáció szegmentálása során minimum két különböző ablak beállítás, (fényerő-kontraszt beállítás) mellett kell ellenőrizni a szegmentálást*
- 2. A kalcifikáció esetén az érfal kiterjedésének eltúlzását manuálisan korrigálni szükséges*
- 3. A körkörös kalcifikáció árnyékoló hatása okozta téves okklúciónak vagy extrém szűk lumen átmérőnek a manuális felfelé korrigálása szükséges.*

A harmadik csoport esetében a két orvos és két mérnök „külön” végezték a szegmentálást, azonban a közös munka során nyert tapasztalatok és felállított konklúziók alapján két héttel a közös munkát követően.

3.1.5. A szegmentált lumenek feldolgozása és kiértékelése

A VasuCap-ben és a Slicer-ben szegmentált lumen mátrixok kimentése után visszatöltésre kerültek a VMTK szoftverbe, ahol a lumenek geometriai középvonal meghatározását végeztük, ami alapján ez után a lumen szegmentálások összehasonlítása történt a lézió hosszmeteszében. A 2. ábra foglalja össze a lumenek feldolgozását és kiértékelését. A kiértékelés során a lumen átmérőt a voxel szélességhez normalizáltuk. A kvalitatív analízis során a két módszer közötti lumen átmérő eltérés görbét a voxel eltérésre normalizálva ábrázoltuk (továbbiakban ADDV görbék 2.ábra c részén látható példa). A görbéken az x tengelyen a lumen hosszmeteszén ábrázoltuk a két módszerrel történt lumen átmérő szegmentálás során kapott lumen átmérőket mm-ben megadva az y tengelyen. A kvantitatív analízis során a legkisebb átmérők (a lézió legszűkebb keresztmeteszében piros, illetve kék körrel jelezve az ábrán) különbségének értékeit hasonlítottuk össze a Slicerrel és a Vascucappal szegmentált görbékkel minden beteg esetén (ahol a legszűkebb keresztmeteszét magában foglalta a levágott a. carotis externat, azokat az eseteket az összehasonlításból kivettük).



2.ábra: Az adatok előkészítésének lépései: a) mindkét módszerrel szegmentálás b) keresztmetszetes kiértékelése és c) ADDV görbén az átmérő különbségek számolása a középvonal mentén. A sötétkék vonal mutatja a Slicer programmal készült lumen szegmentálást, a sötét vörös a VasuCap szegmentálást. A zöld vonal ábrázolja a két szegmentálás közötti eltérést a középvonal mentén. ICA: artéria carotis interna, CCA: artéria carotis communis
 ADDV: Az átlag átmérő különbség a voxel függvényében ábrázolva.

A legkisebb átmérők különbségének mértékét a két módszer között összevetettük az adott lézió kalcifikáció és pozitív remodelling karakterisztikájával (azokat az eseteket, ahol nem volt kalcifikáció kizártuk az analízisből). Végül a kalcifikáció mértékének és a pozitív remodellingnek a hatását vizsgáltuk a különböző (egyéni-közös-külön) módon végzett szegmentálások esetén kapott legkisebb átmérő különbségekre.

3.1.6. A szegmentált lumenek CFD analízise

A vizsgálatban résztvevő mérnökök az ANSYS 19.3. (ANSYS Inc) szoftverrel végezték a CFD méréseket a 010 és 042-es képanyag esetében, mind a VasuCap-pel, mind a Slicerrel szegmentált lumen geometria esetében. A modellben az érfalat merevnek vették, a vér newtoni folyadéknak minősült, a sűrűségét és a viszkozitását 1055 kg/m^3 és $3,4 \text{ mPas}$ -nak vették egy korábbi tanulmány alapján (Morbiducci 2011). Minden modellezést 3 szív ciklus hosszan végezték el, a kiértékelésbe az utolsó szív ciklusnak megfelelő szakaszt vették.

3.2. In-szent reztenózis kialakulására hajlamosító tényezők és kezelésének vizsgálata

Retrospektív vizsgálatunk során a klinikánkon alkalmazott protokoll szerint ISR miatt kezelt betegeknél végzett intervenciós radiológiai beavatkozás céljából végzett vizsgálatokat választottuk ki. A klinikai adatgyűjtés mellett retrospektíven áttekintettük az elérhető korábbi képanyagot, valamint az elsődleges intervenciós beavatkozást indikáló nyaki verőérszűkületet, ezen felül jellemeztük a ISR léziókat is. Összegeztük az alkalmazott intervenciós kezelést, a követés során észlelt további elváltozásokat és kezelési módszerüket is. Statisztikai kiértékelést végeztünk az alább részletezettek szerint.

ISR-ként definiáltuk a nyaki verőérszűkület miatt beültetett sztentben, ha a kontroll UH vizsgálaton ≥ 300 cm/sec PSV sebesség emelkedés került leírásra a sztentelt szakaszon, vagy közvetlenül a sztentet követően. Visszatérő ISR-nek neveztük azokat az eseteket, ahol a sikeres reziduális sztenózis nélküli re-intervenciót követően újbóli ≥ 300 cm/sec PSV sebesség emelkedés került leírásra a sztentben vagy a sztent végénél, illetve amikor a sztent okkludált.

3.2.1. Beteg beválasztás

2009.01.01 és 2018.11.01 között a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán nyaki verőérszűkület miatt intervención átesett betegek retrospektív összegyűjtése a Medsol rendszerből SE-TUKEB 222/2017 etikai engedély szerint történt. Minden ebben az időszakban nyaki verőér szűkület kóddal az érsebészeti és intervenciós radiológiai osztályon fekvőbeteg ellátás keretében kezelt betegek dokumentációjának áttekintését elvégeztük. Az ISR miatt újbóli nyitott műtéti rekonstrukción átesett betegeket nem vontuk bele a vizsgálatba.

Életkor, nem, dohányzási szokások, ellenoldali nyaki verőérszűkület, alsóvégtagi verőér betegség, nyaki besugárzás, szívinfarktus és gyógyszerelési anamnesztikus adatok lettek rögzítve minden betegnél a retrospektív adatrögzítés során. Az ISR miatt végzett intervenciók indikációja a NASCET (NASCET 1991) szerinti 80% feletti szűkület volt. Az DSA képanyagát a PACS rendszerből töltöttük vissza és két vaszkuláris képalkotásban jártas vizsgáló közös leolvasása alapján mértük és kategorizáltuk be a léziókat minden betegnél, az elérhető primer sztentelések képanyagát is beleértve. 10 betegnél nem volt az intervenció után elérhető klinikai adat, így a további analízisekből kizárásra kerültek.

3.2.2. Nyaki verőérszűkületet képező léziók leírása

A DSA képanyag áttekintése során a primer léziók és a reztenotikus léziók áttekintése és klasszifikálása történt két vaszkuláris képalkotásban jártas vizsgáló konszenzus leolvasásában.

3.2.2.2.1. Primer nyaki verőérszűkületet képező léziók leírása

DSA képek retrospektív kiértékelése során a szűkület NASCET szerinti mértékét és hosszát mértük le (NASCET 1991). A szűkület morfológiáját (koncentrikus vs excentrikus), Doris szerinti kalcifikáció mértékét 0-3 (Doris 1993), valamint a szűkület elhelyezkedését (bifurkáció, bulbáris, bulbos feletti, multisegmentális), valamint az a. carotis interna lefutásának tortuozitását rögzítettük (Ciurica 2019). Lemértük az a. carotis communis átmérőjét 1 cm-re a bifurkációtól, valamint az a. carotis interna átmérőjét a szűkület végétől számított 1 cm-re.

3.2.2.2. Resztenotikus léziók leírása

A resztenózis tipizálására a korábban Mehran által a szívkoszorúér ISR-ekre DSA képeken leírt klasszifikációt használtuk (Mehran 1999). Fokális (10 mm-nél rövidebb) és diffúz léziókat különböztettünk meg. A lokális lézióknál négy altípust, A-D különböztettünk meg a szűkület elhelyezkedésétől függően. A diffúz léziók közül a II. típus az intrasztent (sztentben elhelyezkedő), a III. típus a proliferatív, sztenten kívül is progrediáló léziókat jelöli (Mehran 1999). A 8. táblázat foglalja össze a Mehran-féle resztenózis típusokat.

3.2.3. Statisztikai kiértékelés:

A statisztikai elemzéseket a Statistica 13.4 szoftverrel (StatSoft, Inc., Hungary) és GraphPad Prism 6.01 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA) szoftverrel végeztük. A folytonos változók esetében a medián és interkvartilis értékeket adtuk meg. A csoportok összehasonlítására folytonos változók esetében Mann-Whitney tesztet végeztük, kategorikus változók esetében Fisher exact tesztet alkalmaztunk a $p \leq 0.05$ szignifikancia érték mellett. A logisztikus regressziós modellben a visszatérő ISR regresszióját vizsgáltuk a többi változóhoz képest, ahol $p < 0.05$. Az esélyhányados (OR=odds rate) számításához Z transzformációt végeztünk folytonos változók esetén. A többszörös logisztikus regressziós modellben a visszatérő ISR regresszióját vizsgáltuk minden változó esetében, ahol $p < 0.05$ teljesült. Az esélyhányadost a 95%-os konfidencia intervallummal együtt adtuk meg. A szignifikancia határát $p < 0.05$ -nél állapítottuk meg.

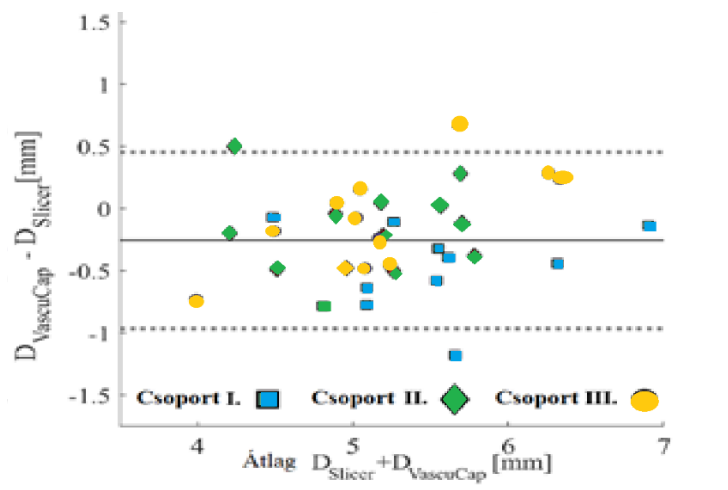
4. Eredmények

4.1. Lumen morfológia és áramlási paraméter modellek hatásának vizsgálata

2019.01.01. és 2020.02.28. között bevont 51 beteg CTA képanyagának a vizsgálat lezárása előtti előzetes kiértékelését és adatfeldolgozását követően - a módszerekben leírt CTA képminőség ellenőrzés után - 35 beteg képanyagán végeztünk a VascuCappel előzetes teszt szegmentálást. Ennek kapcsán 2 beteget kellett kizárnunk, mert az ő esetükben a programmal nem lehetett középvonalat illeszteni, így végül a 33 beteget osztottuk 3, a módszerekben már részletezett plakk morfológiai szempontból homogén csoportba.

4.1.1. Kvantitatív kiértékelés

Az átlagos átmérő különbséget - a Slicer és a VascuCap által szegmentált lumen között - a voxel hosszra normalizálva ábrázoló, úgynevezett ADDV görbéket készítettünk el minden beteg képanyagából. Az átlag, a standard szórás és a legkisebb átmérő különbséget is kiszámoltuk mind a három csoport esetén. A 2.c ábra mutatja be a ADDV görbét. A 3.ábrán a Bland Altman plot alapján látható, hogy az I. egyéni csoport esetében jelentős mértékű a lumen Slicerrel történt túlszegmentálása (túlságosan keskeny lumen megadása). A II. közös és III. külön csoport jelentős eltérés nincsen, azonban a III. csoport esetében az esetek szóródása az átlag körül szélesebb.



3.Ábra: Bland-Altman ploton a különböző csoportokban előforduló átlagos átmérőket ábrázoltuk a két módszerrel történő szegmentálás eredményezte átmérők különbségének függvényében. ICA: artéria carotis interna, CCA: artéria carotis communis

4.1.2. Kvalitatív kiértékelés

A 1. táblázat foglalja össze a három csoportba betegek ADDV görbéin a két módszerrel legkisebb átmérőnél mért eltérések kvalitatív kiértékelésének eredményét. A legmagasabb átlag és szórás az I. egyéni csoportban 1,16 és 1,33 volt.

1.táblázat: Az átlag átmérő különbség a voxel függvényében (ADDV)-t mutatja minden esetre. Az átlagot és szórást adtuk meg mindhárom csoportra.

Csoport I. – Egyéni		Csoport II. - Közös		Csoport III. – Külön	
	ADDV [-]		ADDV [-]		ADDV [-]
Átlag	Szórás	Átlag	Szórás	Átlag	Szórás
1,16	1,33	0,65	1,09	0,75	0,91

4.1.3. Szegmentálási módszer hatásának vizsgálata

A 2. táblázat a legkisebb átmérő eltéréseket mutatja be. Az egyes csoportok átlag D_{min} értéke a manuális Slicer szegmentáció esetén nagyobb. A relatív eltérés és szórás a legnagyobb az I. egyéni csoportban, míg a legkisebb 9,8% a III. külön csoportban, bár a szórás 36,47% az I. csoporthoz hasonlóan magas. A II. közös csoportban az átlag eltérés 19,19%, a szórás 27,92%. A Pearson-korreláció egy közepesen erős ($r = 0,68$) szignifikáns ($p < 0,05$) összefüggést igazolt a manuális és a fél-automata szegmentálás között a II. közös csoportban. Szignifikáns ($p < 0,01$), de gyenge korreláció ($r = 0,138$) igazolódott az I. külön csoport esetében.

2.táblázat: Az átlag minimális átmérő különbséget összegzi a három csoportban a két különböző módszerrel történt szegmentálás összevetésével.

	$D_{min \text{ átl}} \text{ VasuCap}$	$D_{min \text{ átl}} \text{ Slicer}$	Relatív eltérés	Relatív szórás	Korreláció	P
	[mm]	[mm]	[%]	[%]	[-]	[-]
Csoport I.	1,950	2,636	35,16	$\bar{F}38,75$	0,138	<0,01
Csoport II.	1,815	2,178	19,99	$\bar{F}27,92$	0,680	<0,05
Csoport III.	1,883	2,067	9,80	$\bar{F}36,47$	0,084	<0,25

4.1.4. Kalcifikáció hatásának vizsgálata

Az ADDV értékek korrelációját mértük a kalcifikáció mértékével (kiterjedés, vastagság, kalcifikáció foka), az eredményeket a 3. táblázat foglalja össze. A három esetet, ahol a CTA képeken nem ábrázolódott kalcifikáció a kiértékelésből kizártuk, a 9. táblázatban narancssárgával jeleztük ezeket a konkrét eseteket. A kalcifikációs paraméterek növekedése közepes korrelációt mutattak az ADDV-n leírt növekvő voxel hosszra normalizált átlagos átmérő különbségekkel az I. egyéni csoportban ($r = 0,59; 0,44; 0,61$). A II. közös csoportban erős és közepesen erős korrelációt találtunk az értékek között ($r = 0,71; 0,51; 0,82$), míg a III. külön csoportban gyenge korrelációt igazolt ($0,19; -0,20; 0,46$) a Pearson-teszt.

ADDV vs		Csoport I. Egyéni	Csoport II. Közös	Csoport III. Külön
Kalcifikáció foka	r	0,59	0,19	0,71
	p érték	< 0,001	< 0,0001	< 0,001
Kalcifikáció kiterjedése	r	0,44	-0,20	0,57
	p érték	< 0,05	< 0,001	< 0,01
Kalcifikáció vastagság	r	0,61	0,46	0,82
	p érték	< 0,01	< 0,001	< 0,001

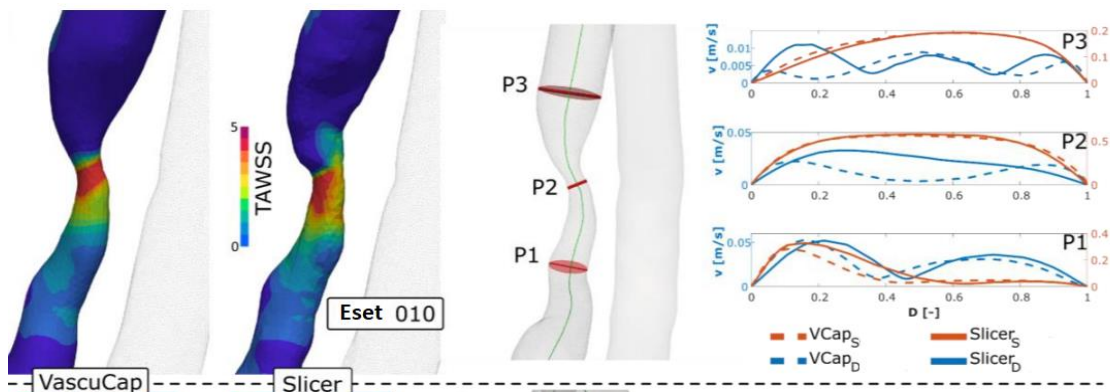
3. Táblázat: Pearson korrelációs együttható és a p érték a különböző kalcifikációs változók hatása az egy voxel hosszúságra normalizált átlag átmérő különbségre mindhárom csoportban. r: korrelációs együttható

Összességében a 2. és 3. táblázat eredményeinek együttes értékelése arra mutat, hogy a II. csoport közös szegmentálásának eredményei alapján kapott lumen geometriák hasonlítanak egymásra a legjobban, ami független a kalcifikáció fokától. Ezzel szemben a III. csoport külön szegmentált lumen geometriái bár hasonlítanak egymásra, a kalcifikáció mértéke jelentősen rontja az egyezés mértékét.

4.1.5. Különböző szegmentálási módszerek hatása a CFD elemzésre

Az eset 010-hez és az eset 042-hez tartozó VasuCappel és Slicerrel szegmentált négy lumen geometrián végeztünk CFD analízist. A 010-es esetet a legelső csoportban egymástól függetlenül egyénileg szegmentáltuk, a 042-es esetet a legutolsó csoportban külön-külön, de a már korábban tett megállapításokat alkalmazva végeztük el.

A különböző sebesség profilok 3 ponton kerültek kiszámításra, a TaWSS az utolsó szív ciklus átlaga alapján került a szimulációba. A 4. ábra mutatja be a 010 esetből készült szimulációkat. Szisztolé esetén mindkét (Slicer és VascuCap geometrián készült) görbe hasonló, minimális különbséget mutatnak. Azonban a diasztolés fázisban a szűkületnél készült görbék kvalitatív különbsége tetten érhető a görbék alakjának eltérésén, míg a szűkület előtti szakaszok megegyeznek. A TaWSS változását a szűkület közelében, még úgy is látható az eltérés, hogy csak a ciklusok átlagát mutatja be. Kvantitatív számítás alapján a maximum TaWSS 30%-ban különbözött a 010 esetben (ADDV= 1,73). A geometria kiterítése esetén jól látható, hogy a két vonal közötti szűkült szakasz esetében a gyorsulási profilok eltérnek. A Slicerrel a mérnökök által manuális szegmentáció során létrehozott geometriákban a szűkületben kialakuló nyírőerők alacsonyabbak a szemi-automata orvosi szegmentáláshoz képest.



4.ábra: CFD szimuláció eredménye a 010-es esetről A sebesség profilokat a szisztolé (narancs) és a diasztolé (kék) esetében külön színnel feltüntettük, a két módszerrel kapott eredményeket folyamatos (Slicer) és szaggatott vonallal (VascuCap) jelöltük. CFD: Computational fluid dynamic

4.2. In-sztent resztenózis kialakulására hajlamosító tényezők és kezelésének vizsgálata

2009. január 1. és 2018. november 30. között 1728 nyaki verőér intervenciót végeztek a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán. 55 beteg in-sztent resztenózisa került ellátásra ebben az időszakban a retrospektív adatgyűjtés alapján.

4.2.1. Beteganyag leírása

45 beteg esetében rendelkezünk a primer lézió angiográfiás képanyagával és DUS követési adatokkal. A továbbiakban a 45 beteg 46 in-sztent resztenózisos (egy betegnél mindkét oldali ACI ellátása során ISR miatt történt beavatkozás) teljes képanyag feldolgozásának eredményeit foglaljuk össze. Ezen betegeket az intervenciót követően visszatérő ISR megléte vagy hiánya alapján két csoportra bontva vizsgáltuk. Ezen betegcsoportok karakterisztikáját a 4. táblázatban foglaltuk össze.

4.táblázat A visszatérő resztenotikus lézióval és az in-sztent resztenózis egyszeri intervencióján átesett betegek karakterisztikáját is bemutatja a táblázat.

Rizikó faktorok, kísérő betegségek, anamnesztikus adatok, gyógyszerelés	Betegek száma (N = 46)	Nincsen visszatérő ISR vagy sztent okklúzió (N = 33)	Legalább 1 visszatérő ISR vagy sztent okklúzió (N = 13)	P érték
Kor (évek), medián (IQR)	64 (58–71)	63 (56–69)	69 (63–73)	,036
Dohányzás, N (%)	36 (78,3)	26 (78,8)	10 (76,9)	> ,999
Korábbi akut miokardiális infarktus, N (%)	14 (30,4)	9 (27,3)	5 (38,5)	,493
Korábbi alsóvégtagi verőér rekonstrukció, N (%)	17 (37)	13 (39,4)	4 (30,8)	,739
Thrombocita aggregáció gátló kezelés, N (%)	46 (100)	33 (100)	13 (100)	> ,999
Vérnyomás csökkentő kezelés, N (%)	45 (97,8)	32 (97)	13 (100)	> ,999
Lipidszint csökkentő (sztatin) kezelés, N (%)	35 (76,1)	29 (87,9)	6 (46,2)	,005
Vércukorszint csökkentő kezelés, N (%)	20 (43,5)	15 (45,5)	5 (38,5)	,749

4.2.2. Primer nyaki verőérszűkület leírása

A primer lézió sztentelésének indikációja 4 esetben nyaki besugárzás indukálta ACI sztenózis, 19 esetben EEA ACI utáni resztenózis és 25 esetben arterioszklerózis volt. 45-ből 7 esetben tünetes beteg léziójának sztentelése történt primeren (1 amaurosis fugax, 3 TIA 3 minor stroke miatt). A primer DSA képanyag retrospektív kiértékelését a 18. táblázat foglalja össze. A primer sztentelés minden esetben Carotid Wallstenttel (Boston Scientific Corp., Marlborough, MA, USA) történt. A medián sztent átmérő 7 mm (IQR, 7–7 mm), medián sztent hossz 40 mm (IQR, 30–40 mm) volt. A primer léziók morfológiáját a 5. táblázat foglalja össze.

5.táblázat: A primer nyaki verőérszűkületi léziók DSA képalkotó karakterisztikájának összehasonlítását mutatja be a táblázat az összes beteg és a két vizsgált alcsoport esetében.

Karakterisztika	Betegek száma (N = 46)	Nincsen visszatérő ISR vagy sztent okklúzió (N = 33)	Legalább 1 visszatérő ISR vagy sztent okklúzió (N = 13)	P érték
Sztenózis foka (%), medián (IQR)	90 (80–90)	90 (80–90)	90 (80–90)	,298
Lézió hossza (mm), medián (IQR)	12,7 (9–18,9)	12,8 (9,6–18,9)	11,2 (6,4–18,3)	,358
Kalcifikáció foka				
0, N (%)	24 (52,2)	18 (54,5)	6 (46,2)	,746
1, N (%)	2 (4,3)	0 (0)	2 (15,4)	NA
2, N (%)	8 (17,4)	7 (21,2)	1 (7,7)	NA
3, N (%)	12 (26,1)	8 (24,2)	4 (30,8)	,716
Lézió elhelyezkedése				
Bifurkáció, N (%)	11 (23,9)	7 (21,2)	4 (30,8)	,702
Bulbus, N (%)	15 (32,6)	12 (36,4)	3 (23,1)	,496
Szuprabulbáris szegment, N (%)	14 (30,4)	8 (24,2)	6 (46,2)	,171
Multisegment elválkozás, N (%)	6 (13)	6 (18,2)	0 (0)	,163
Érátmérő				
Proximalis átmérő (mm), median (IQR)	5,3 (4,6–6,5)	5,4 (4,6–6,5)	5,2 (4,6–6,5)	,847
Disztális átmérő (mm), median (IQR)	3,8 (3,2–4,2)	3,8 (3,5–4,2)	3,6 (2,7–4,1)	,276
Disztális és proximális átmérő közötti különbség (mm), median (IQR)	1,7 (0,7–3)	1,6 (0,8–2,6)	2,2 (0,7–3)	,647

4.2.3. Invazívan kezelt ISR-es esetek leírása

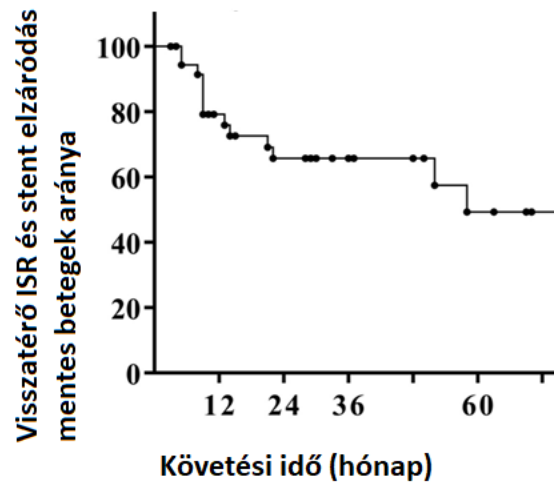
46 ISR miatti beavatkozásból 4 esetben szimptomatikus betegnél történt a beavatkozás (TIA: 3; amaurozis fugax:1). A primer lézió és a ISR re-intervenció között eltelt időtartam mediánja 12 hónap (IQR, 7,3–25,8) volt. Az ISR léziók karakterisztikáját a 6. táblázat mutatja be. 37 betegnél történt PTA, 2 betegnél paklitaxel kibocsátó ballonos PTA (Pantera Lux; Biotronik AG, Bülach, Switzerland), és 7 esetben Carotid Wallstenttel újbóli sztentelés történt (sztent átmérő, 5 mm [IQR, 5–7 mm]; hossz, 30 mm [IQR, 30–35 mm]). A re-intervenciókat követő kontrollképen jó morfológiai eredmény ábrázolódott. A posztintervenciók komplikációk közül két esetben a szűrés helyén kialakult sebészi feltárást igénylő vérzés és egy TIA zajlott le.

6.táblázat: Az invazívan kezelt ISR léziók karakterisztikáját foglalja össze a táblázat

Karakterisztika	ISR	Első visszatérő ISR	Második visszatérő ISR	Harmadik visszatérő ISR
Betegek száma, N	46	7	3	1
Szimptomatikus ISR, N	4	0	0	0
ISR hossza (mm), medián (IQR)	12,7 (9,1–18,8)	13,2 (10–15,6)	9,8 (8,8–13,7)	14,2
ISR típusa Mehran szerint				
Fokális, N (%)	7 (15,2)	2 (28,6)	2 (66,7)	1 (100)
IA, N (%)	0	0	0	0
IB, N (%)	4 (57,1)	0	1 (50)	0
IC, N (%)	3 (42,9)	2 (100)	1 (50)	1 (100)
ID, N (%)	0	0	0	0
Diffúz, N (%)	39 (84,8)	5 (71,4)	1 (33,3)	0
II, N (%)	30 (76,9)	5 (100)	1 (100)	0
III, N (%)	9 (23,1)	0	0	0

4.2.4. Követés az első ISR invazív kezelése után

A medián követési idő 29,5 hónap (IQR, 8,5–52,6) volt, 5 beteg halt meg a követési idő alatt, esetükben nem volt ismert visszatérő in-sztent resztenózis, A 46-ból 10 betegnél alakult ki visszatérő tünetmentes in-sztent resztenózis az első intervenciót követően, 3 betegnél tünetmentes sztentelzáródást észleltünk a követés során. Ezen 13 beteg lézióit vetettük össze a 33 sikeresen reintervenált beteg klinikai és lézió karakterisztikájával. A medián időtartam az első ISR invazív kezelés és a visszatérő lézió kialakulása között 22 hónap (IQR, 9–45,3) volt, amit a Kaplan-Meier görbén ábrázoltunk a 6. ábrán,



6. ábra A Kaplan-Meier görbe mutatja be az ISR invazív kezelés után eltelt időt és a resztenózis vagy sztentelzáródás mentes követési időt. ISR: in-sztent resztenózis

4.2.5. Az ISR invazív ellátása után a betegek összehasonlítása a követés során kialakult visszatérő resztenózis vagy sztentelzáródás alapján.

A korábbi beteg karakterisztikát és lézió karakterisztikát összesítő táblázat tartalmazza a statisztikai kiértékelés eredményét is. A betegek, akiknél visszatérő resztenózist vagy sztentelzáródást észleltünk, szignifikánsan idősebbek voltak, ($P = 0,036$) és alacsonyabb volt közöttük a sztatin terápiában részesülők száma ($P = 0,005$). Az egyváltozós regressziós analízisben az idősebb életkor (OR, 2,19; 95% CI, 1,05–4,59; $P = 0,037$) és a sztatin terápia hiánya OR, 0,12; 95% CI, 0,03–0,54; $P = 0,005$) is prediktív faktora volt a visszatérő ISR-nek, A többváltozós modellben csak a sztatin terápia volt független védő faktor (OR, 0,17; 95% CI, 0,03–0,84; $P = 0,029$) a visszatérő ISR ellen.

5. Következtetések –

A PhD disszertációm során a bevezetőben bemutatott témakörökből felvetett téziseket a részletezett módszerekkel vizsgáltam, a leírt eredményeket a megbeszélés részben bontottam ki és helyeztem kontextusba. Az alábbiakban pontokba szedve a két témából felvetett tézisekre az eredményeink alapján adható következtetéseket összegzem.

5.1.A lumen morfológia és áramlási paraméter modellezés hatásának vizsgálat

A: A feltáró jellegű vizsgálatunk eredményei alapján a CTA képanyag mérnöki és orvosi szempontú közös áttekintésének fontos szerepe igazolódott, mind a manuális, mind a félig automatikus szoftver alkalmazása esetén.

B: Jelentős kalcifikáció esetén a lumen szegmentáció során kikerülhetetlen az orvossal együttesen végzett szegmentálás.

C: A CFD szimuláció során a nem szignifikáns mértékű eltérés a szegmentált lumenek között okozhat szignifikáns különbséget az áramlási paraméterekben. Ezért javasoljuk, hogy CFD mérésekhez a nyaki verőérszűkület vizsgálata esetén a manuális és a fél-automatikus lumen szegmentáló szoftverek alkalmazása is mérnök és orvos közös munkájával valósuljon meg.

5.2.Nyaki verőér in-sztent resztenózisára hajlamosító tényezők és kezelésének vizsgálata

A: A kis esetszámú retrospektív vizsgálatunk alapján a sztatin kezelés pozitív hatása igazolódott a visszatérő ISR és sztentelzáródás valószínűségének csökkentésében.

B: A vizsgált beteganyagon esetbemutatóként értékelhető gyógyszer kibocsátó ballonnal végzett endovaszkuláris beavatkozások utánkövetése alapján, amennyiben az ISR invazív kezelése jön szóba ezen eszközök alkalmazása csökkentheti az újbóli resztenózis kialakulásának előfordulását

5. Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

B Csippa, **Z Mihály**, Z Czinege, MB Németh, G Halász, G Paál, P Sótónyi Jr. Comparison of manual versus semi-automatic segmentations of the stenotic carotid artery bifurcation. Appl Sci. 2021, 11: 8192.

Mihály Z; Vértes M; Entz L; Dósa E. Treatment and Predictors of Recurrent Internal Carotid Artery In-Stent Restenosis, Vasc Endovascular Surg. 2021, 10: 1538574421993716.

Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:

István L, Czakó C, Élő Á, **Mihály Z**, Sótónyi P, Varga A, Ungvári Z, Csiszár A, Yabluchanskiy A, Conley S, Csipő T, Lipecz Á, Kovács I, Nagy ZZ. Imaging retinal microvascular manifestations of carotid artery disease in older adults: from diagnosis of ocular complications to understanding microvascular contributions to cognitive impairment. Geroscience. 2021, 43: 1703-1723.

Mihály Z; Fontanini DM, Sándor ÁD, Dósa E, Lovas G, Kolossváry E, Kovács I, István L, Entz , Sótónyi jr, P. A nyaki verőér-szűkületes betegek ellátási irányelveinek különbségei Európa különböző országaiban. Orv Hetilap. 2020, 161: 2139-2145.

Mihály, Zsuzsanna; Hidi László; Suhai Ferenc; Tarcza Zsófi; Nemes Balázs; Sótónyi Péter Nyaki verőér atípusos, fokális, fibromuscularis dysplasiájának képalkotó diagnosztikai nehézségei Magyar Rad. 2020, 94: 70-74.

Mihály Z; Jermendy ÁL, Osztrogonacz PJ, Nemes B, Olah Z, Folyovich A, Béres Molnár K, Szeberin Z, Sótónyi P. Reconstruction of carotid artery pseudoaneurysm in an intravenous drug user with multiple needles in the neck J Transl Sci. 2019, 6: 1-3.

Nyilas Á, Palásthy Z, **Mihály Z**, Veres-Lakos E, Szeberin Z. Extracranialis carotis aneurysmák korszerű kezelése [Management of extracranial carotid artery aneurysm] Orv Hetilap. 2019, 160: 815-821.

Balint S, **Mihály Z**, Olah Z, Sotonyi P. Nyitott hasi aortaaneurysma-műtétek patkóvese fennállása esetén Orv Hetilap. 2020, 161: 1966-1971.

Mihály Z, Banga P, Szatai L, Simonffy, A, Fontanini DM, Belteki J, Forgo, Szeberin Z. Tompa trauma okozta mellkasi aortasérülések endovascularis ellátása Magyar Seb. 2017, 70: 13-17.

Mihaly, Z, Csobay-Novak C, Entz L, Szeberin Z. Unusual Open Surgical Repair of a Type IB Endoleak and a Giant Symptomatic Aortic Aneurysm following Stent Grafting for Type B Aortic Dissection, *Ann Vasc Surg.* 2016, 30: e7-305.

Szeberin Z, Nemes B, Csobay-Novak C, **Mihaly Z**, Entz L. Proximal scalloped custom-made Relay (R) stent graft in chronic type B dissection: endovascular repair in a drug abuser patient *Intervent Med Appl Scie.* 2016, 8: 37-40.

Mihaly Z, Szasz AM, Gyorffy B. Predicting the chance of relapse after tamoxifen treatment in breast cancer *Biomark Med.* 2014, 8: 77-79.

Mihály Z, Perczel K, Csikós G, Szeberin Z. Fedett aortaaneurysma-ruptura miatt kialakult hasi compartmentsyndroma nyitott kezelése *Magyar Seb.* 2014, 67: 308-311.

Mihaly Z, Kormos M, Lanczky A, Dank M, Budczies J, Szasz AM, Gyorffy B. A meta-analysis of gene expression-based biomarkers predicting outcome after tamoxifen treatment in breast cancer, *Breast Cancer Res Treat.* 2013, 140:219-232.

Mihály Z, Györffy B. HER2-pozitív emlőtumорок célzott terápiájában alkalmazott szerek és a terápiás válasz előrejelzése *Magyar Onko.* 2013, 57: 47-156.

Mihály Z, Sztupinszki Z, Szendrői A, Szűcs M, Nyirády P, Györffy B. A metasztatizáló világossejtes veserák prognózisának előrejelzése microarray vizsgálatok alapján *Uroonk.* 2013, 10: 78-84.

Mihály Z, Györffy B. Improving Pathological Assessment of Breast Cancer by Employing Array-Based Transcriptome Analysis *Microarr.* 2013, 2: 228-242.

Mihaly Z, Sztupinszki Z, Surowiak P, Gyorffy B. A comprehensive overview of targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma *Curr Cancer Drug Targ.* 2012, 12: 857-872.

Mihály Z, Panajotu A, Györffy B. Could tivozanib be a new potent pan-VEGF inhibitor in RCC therapy? *Transl And Urol.* 2012, 1: 192-193.

Mihály Z, Györffy B. Következő generációs szekvenálási technológiák kifejlődése és alkalmazásai *Orv Hetilap.* 2011, 152: 55-62.

Munkacsy G, Abdul-Ghani R, **Mihaly Z**, Tegze B, Tchernitsa O, Surowiak P, Schafer R, Györffy B. PSMB7 is associated with anthracycline resistance and is a prognostic biomarker in breast cancer *Brit J Cancer.* 2010, 102: 361-368.

Pénzváltó Z, **Mihály Z**, Györffy B. Génexpresszió mérésén alapuló multigénes prognosztikai és prediktív előrejelzés emlőtumороkban. 2009, *Magyar Onk.* 53: 351-359.