

**„Új diagnosztikus és intervencionális módszerek az
invazív kardiológiában”**

Dr. Ruzsa Zoltán

II.sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ

Szegedi Tudományegyetem

PhD. tézis

2011

Bevezetés: A coronaria betegség morbiditása és mortalitása világszerte, így hazánkban is a statisztikák élén áll, ezért a primer és szekunder prevenció, a megbízható diagnosztikus és terápiás módszerek szükségessége nem lehet kérdés. A coronariák állapotának vizsgálatában a coronaroangiographia számít a „gold-standard” eljárásnak, azonban fontos ismerni a módszer korlátait és a lehetséges kiegészítő eljárásokat ahhoz, hogy valóban megbízható diagnózist állíthassunk fel. Coronarographia során szignifikáns szűkületnek tekintjük az érlumen 70%-át csökkentő szűkületeket. Ezen szűkületek már a coronaria áramlást olyan mértékben befolyásolják, hogy vagy katéteres, vagy sebészi revascularizáció indokolt a beteg klinikai állapotának függvényében. Az úgynevezett határérték szűkületek (30-60%) anatómiai megítélése mellett a szűkületek funkcionális megítélése is fontos a további kezelés megtervezése céljából. Invazív és non invazív eljárások állnak rendelkezésünkre a határérték szűkületek funkcionális megítélésében. A transthoracalis echocardiographia során mért nyugalmi áramlás, a transoesophagealis echocardiographia (TEE) során mért coronaria flow reserve (CFR), az intravascularis ultrahang (IVUS) során mért érlumen átmérő illetve plaque mérések és a frakcionális flow rezerv mérés (FFR) fontos additív jelentőséggel bírnak és új diagnosztikus lehetőségként szerepelhetnek a koronáriák állapotának megítélésében.

Az invazív kardiológiai beavatkozások során a tradicionálisan választott behatolási kapu az arteria femoralis behatolás. Az arteria femoralisból történő angioplastica számos behatolási szövődménnyel járhat, mint a pseudoaneurysma, az AV fistula, és a retroperitonealis vérzés. A vascularis szövődmények csökkentése és gyors mobilizálás érdekében napjainkban egyre elterjedtebb az artéria brachialisból és az arteria radialisból történő katéterezés.

A peripheriás intervenciókhoz az arteria radialis behatolás szintén napjainkban terjedt el és egyre népszerűbb.

Módszer:

Transoesophagealis echocardiographiával meghatározott CFR: A TEE vizsgálatot minden esetben az IVUS vizsgálatot megelőző napon végeztük. A vizsgálatához a Toshiba Powervision 8000-es készüléket használtuk magas frekvenciájú transducerrel (5-12MHz). Minden beteg Lidocaint kapott localisan és Midazolamot intravénásan. Vizualizáltuk a ramus descendens anteriort (RDA) B módban, majd color Doppler segítségével az áramlást, és pulsatilis Dopplerrel mértük az áramlási sebességet a proximális szakban. Először nyugalmi állapotban, a laesiotól proximálisan, majd a dipyridamol csúcshatása alatt (6 perccel azután, hogy elindult a dipyridamol infúzió) (0.56mg 4 perc alatt). A vizsgálat közben regisztráltuk a vérnyomást és szívfrekvenciát. A transducer helyzetét nem változtattuk a dipyridamol beadása alatt, hogy a nyugalmi- és a hyperaemiás áramlást azonos pozícióban mérjük. A CFR értékét a csúcs- és a nyugalmi diasztolés áramlási sebesség arányából számítottuk, értékét 2 alatt értékeltük kórosnak. A vizsgálat végén diaphyllin-t adtunk, hogy antagonizáljuk a dipyridamol hatását. Minden mérést super VHS-en rögzítettünk, és emellett a képeket digitálisan is tároltuk a későbbi offline analízis céljából.

A bal közös törzs transthoracalis echocardiographiás Doppler vizsgálata: A TTDE vizsgálatokat egy Vivid 8 ultrahang készülékkel végeztük (GE, New York) 3.5 MHz ultrahang fejjel. B módban kerestük meg a bal közös törzset (LM), majd pulzatilis Doppler használtunk, hogy a LM-ben a diasztolés áramlási sebességet meg tudjuk határozni.

Quantitatív coronaria angiographia: A QCA mérésekhez Reiber és munkatársai (CMS, Medis) által kifejlesztett "edge-detection" programot használtuk. A kalibrációhoz kontrasztanyaggal fel nem töltött guiding katétert használunk, majd majd számítógépes kvantitatív analízáló program (General Electrics) segítségével számítottuk a diameter stenosist (%). A szűkületet szignifikánsnak értékeltük, ha a QCA 70% feletti diameter stenosist mutatott.

Intravascularis ultrahang: Az IVUS vizsgálatot a coronarographiával egy ülésben végeztük, Atlantis Plus 40MHZ-es katéterrel (Boston Scientific). A LM vezető katéterrel történő kanülálása után egy 0.014 inches vezetődrótot vezettünk a disztális RDA-ba, majd az IVUS katétert disztális pozícióba juttattuk. Automatizált "pull-back" segítségével, 0.25 mm/s sebességgel húztuk vissza az IVUS katétert, miközben az IVUS felvételeket s-VHS videó szalagon rögzítettük későbbi offline mérések céljából. A kvantitatív méréseket az Amerikai Kardiológus Társaság IVUS standardjai alapján végeztük. Az RDA szűkületet szignifikánsnak értékeltük, ha a LCSA 4mm²-nél kisebb volt, illetve a bal közös törzs szűkületet szignifikánsnak tekintettük, ha a LCSA 7.5 mm²-nél kisebb volt.

Transradialis behatolásból végzett primer coronaria angioplastica: A radialis behatolás feltétele a normális (negatív) Allen teszt volt. Radialis behatolásból nem végeztünk cardiogén shock-ban angioplasticat. „Open needle” technikával szúrtuk az arteria radialist, és módosított Seldinger technikát alkalmaztunk az arteria radialis kanülálásához. Az arteria radialist 30-40°-os szögben szúrtuk. Az „anterior wall” technikát alkalmaztuk, tehát az arterias vér megjelenése után már elővezettük a drótot. Speciális transradialis sheatet használtunk az arteria radialis kanüláláshoz (6-7F 11 cm). Egyes

esetekben hydrophil Terumo drótot használtunk, ha a szokásos drót elakadt. A drót bevezetése után 6 illetve 7 F-es rövid sheatet használtunk. A coronariák kanülálásához számos esetben speciális katétereket használtunk a transradialis csoportban. A bal közös törzs kanülálásához FL 3-5, AL 1-3, EBU 3,5 -5, Voda left 3, 5 -5 és Kimney katétereket; a jobb coronariás szájadékokhoz JR 3,5 -5, Allright 3, 5 -5, AR 1-2, AL I-II, multipurpose katétereket; a vénás graftok kanülálásához AL I-II, multipurpose és LCB és RCB katétereket használtunk. A LIMA-t JR 3, 5- 4 és IMA katéterrel kanüláltuk. A guidewire, ballon és stent választás a két csoportban hasonló volt. A PTCA után a sheatet a transradialis csoportban azonnal eltávolítottuk és nyomókötést helyeztünk fel, melyet a PTCA után 8 órával eltávolítottunk. Számos esetben használtunk speciális transradialis kompressziós szettet (Radistop), de általában egy steril kötésbe helyezett ampullát és arra szorított fáslit használtunk nyomókötésként.

Arteria carotis interna angioplastica radialis behatolásból: Az Allen teszt elvégzése után angiographiát végzünk Simmons 1-2 katéterrel és Pig tail katéterrel az arcus aortae ábrázoljuk. A sebészi endarterectomia szempontjából magas rizikójú betegeknek, ha szignifikáns carotis szűkületük volt felajánlottuk az arteria carotis interna stentelését. A Simmons katéterrel mélyen kanüláltuk a bal vagy jobb arteria carotis communis (ACC), majd egy 260 cm-es J végű drótot vezettünk az arteria carotis externába. Extra support drótot (Jindo, 300 cm), csak akkor használtunk, ha a kanülálás alatt a diagnosztikus katéter visszacsúszott az aortába. Ezt követően a hosszú dróton keresztül vagy 7F-es guiding katétert, vagy 6F-es kinking rezisztens guiding sheatet vezettünk az ACC-ba. Az arteria carotis internába egy Filter wiret vezettünk fel, majd direct stentelést végeztünk. A stent kiválasztása az

anatómia alapján történt (nem meszes egyenes ér esetén carotis Wallstentet, míg tortuosus ér esetén Crystallo Idealet helyeztünk el). Ballonos utántágítás minden esetben végeztünk. A záró angiographia után a Filtert eltávolítottuk, majd a sheathet eltávolítottuk azonnal.

Arteria renalis angioplastica arteria radialis behatolásból: Arteria radialis behatolás után, az arteria renalist egy 7F-es 90 cm-es MP I guiding katéterrel kanüláltuk, majd az arteria renalisba vezettünk egy extra support 0.014"-es drótot. A renalis szűkületet előtágítottuk, majd egy a szűkület helyére egy Express SD 6x18 mmes stentet helyeztünk el. Záró angiographia után a sheathet eltávolítottuk és a beteget azonnal mobilizáltuk.

A vizsgálatok célja:

ad I. Első vizsgálatunk során az RDA proximális szakaszán található határérték szűkületeket vizsgáltuk. A quantitativ coronaria-angiographia (QCA) eredményeit hasonlítottuk össze két új módszer eredményeivel: az intravascularis ultrahang (IVUS) adataival és a transoesophagealis echocardiographia során mért coronary flow reservvel (TEE-CFR).

ad II. Második vizsgálatunk, coronarographiával igazolt bal közös törzs határérték szűkülettel bíró betegeket foglalt magába. Ezen betegeknek a bal közös törzs transthoracalis echocardiographiás Doppler (TTDE) és IVUS vizsgálatát végeztük el. A vizsgálat célja a TTDE, az IVUS és a QCA eredmények összehasonlítása volt.

ad III. Harmadik vizsgálatunkban a transradialis behatolást hasonlítottuk össze a transfemorális behatolással acut myocardialis infarctusban

ad IV. Vizsgálatunkban a transradialis behatolást vizsgáltuk arteria renalis és carotis angioplasticában

Eredmények:

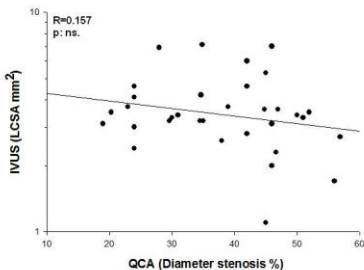
I. A ramus descendens anterior proximális szűkületének TEE-CFR és invazív vizsgálata (IVUS, QCA)

Összefüggések vizsgálata

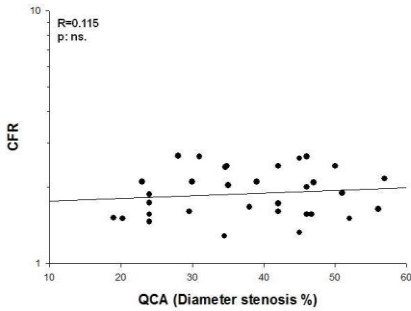
QCA-Diameter Stenosis versus IVUS-LCSA (Ábra 1.): A coronarographia után mért Diameter Stenosis és az IVUS-al meghatározott Lumen Cross Sectional Area (IVUS) értékeit hasonlítottuk össze. A regressziós analízis nem talált szignifikáns korrelációt ($r=0,157$ $p=ns$) az értékek között.

QCA-Diameter Stenosis versus TEE-CFR (Ábra 2.): A mérések során kapott DS és a TEE-CFR értékek között lineáris regresszió-analízissel sem találtunk szignifikáns korrelációt ($r=0,115$, $p=ns$).

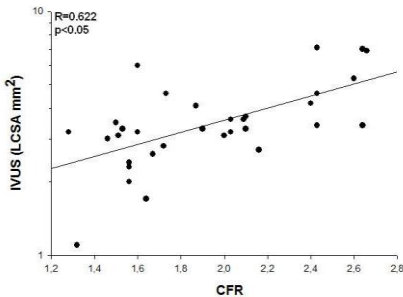
IVUS-LCSA versus TEE-CFR (3. Ábra): Az IVUS-al meghatározott LCSA és a TE-CFR értékek között lineáris regresszió analízissel szignifikáns korrelációt találtunk ($r=0,622$, $p < 0,05$).



1. ábra: A diameter stenosis (QCA) és a lumen belső átmérő (IVUS) összehasonlítása



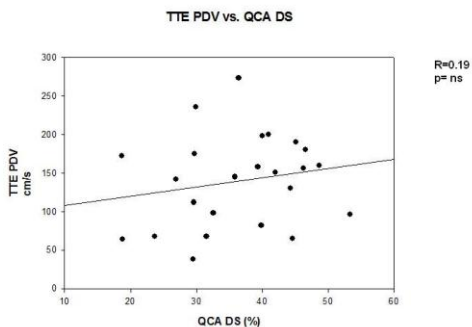
2. ábra: A coronaria flow rezerve (TEE) és diameter stenosis (QCA) összehasonlítása



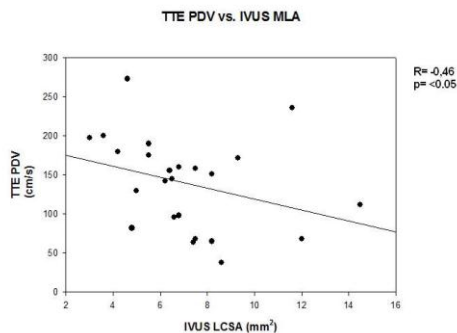
3. ábra: A coronaria flow rezerve (TEE) és lumen belső átmérő (IVUS) összehasonlítása

II. A bal közös törzs határérték szűkületének TTDE, IVUS és QCA vizsgálata: Összefüggések vizsgálata az angiographiás, IVUS és TTDE értékek között: Nem volt szignifikáns korreláció a TTDE és QCA adatok között ($r= 0.19$, $p=ns$, Ábra 1.). TTDE-vel meghatározott PDV szignifikánsan korrelált az IVUS-al meghatározott MLA értékkel ($r= -0.46$, $p<0.05$, Ábra 2.)

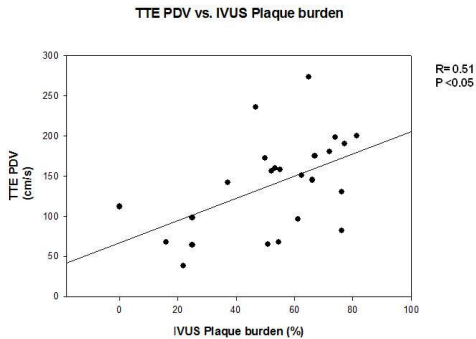
és a “plaque burden”-vel ($r=0.51$, $p<0.05$, Ábra 3.). A ROC analysist figyelembe véve a legjobb PDV “cut off” érték 112 cm/s-nak bizonyult (szenzitivitás, 92.%; specificitás, 62%) (Ábra 4.).



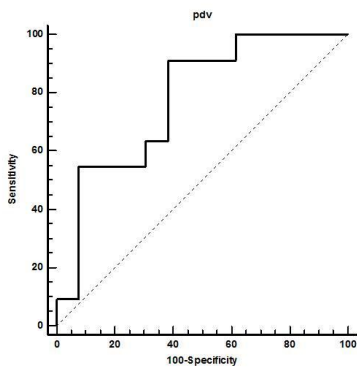
Ábra 1. A TTDE-vel meghatározott PDV és a QCA-val meghatároztt diameter stenosis nem mutatott szignifikáns korrelációt ($R=0.19$, $p=ns$).



Ábra 2. A TTDE-vel meghatározott PDV és az IVUS-al meghatározott minimum lumea area szignifikáns korrelációt mutatott ($R = -0.46$, $p < 0.05$).



Ábra 3. A TTDE-vel meghatározott PDV és az IVUS-al meghatározott plaque burden szignifikáns korrelációt mutatott ($R = 0.51$, $p < 0.05$).



Ábra 4. ROC analysis: A TTDE-vel meghatározott diasztolés csúcsáramlás (PDV) és az IVUS MLA közötti összefüggés.

III. Transradialis és femoralis behatolásból végzett PTCA myocardialis infarktuszban (5 éves eredmények)

Az angioplastica sikeressége: A beavatkozás sikeres volt minden esetben a transradialis csoportban (TR) (n=, 100%) és a transfemorális csoportban is 99%-ban sikeres volt (n=370, 99%)

Eszközfelhasználás: A guiding katéter, vezetődrót, ballon katéter és stent felhasználás a két csoportban azonos volt.

Szövődmények (Táblázat 1.): MACE a TR csoportban 7 betegben fordult elő (4%), míg a TF csoportban, 41 betegben (11%) (p <0.05). A TR csoportban a PCI után a MACE egy betegben oldalág occlusio miatt, míg a másik esetben stent thrombosis miatt alakul ki. A TF csoportban a re PCI oka öt esetben stent thrombosis volt, míg egy esetben oldalág occlusio volt. A PCI után a halál oka

Táblázat 1. Komplikációk

		Radialis csoport (n =167)	Femorális csoport (n =372)	p érték	
MACE	Halál (%)	2 (1)	15 (4)	NS	
	AMI (%)	3 (2)	16 (4)	NS	
	Sürgős CABG (%)	0 (0)	2 (1)	NS	
	Re PCI (%)	2 (1)	8 (2)	NS	
	Összesen (%)	7 (4)	41 (11)	<0.05	
Behatolási hely	Major	Transfusio (%)	0 (0)	6 (2)	NS
		Érműtét (%)	0 (0)	3 (1)	NS
		Hosszantartó hospitalisatio (%)	0 (0)	10 (3)	NS
		Összesen (%)	0 (0)	19 (5)	<0.05
	Minor	Haematoma (%)	6 (4)	35 (9)	NS
	Összesen(%)		6 (4)	54 (15)	<0.01

minden esetben cardiogén shock és no-Reflow phenomén volt

Behatolási komplikációk: A TR csoportban GP IIB/IIIa receptor blokkolót 45 betegben alkalmaztunk (27%), míg a TF csoportban 110 betegben (30%) ($p=ns$). Major behatolási komplikáció a TF intervenciók után 19 betegben fordult elő (5%) (2 pseudoaneurysma, 17 haematoma mely transzfúziót vagy hosszú immobilizációt igényelt). A TF csoportban nem fordult elő major vascularis komplikáció. A TF csoportban 35 betegben (9%), míg a TR csoportban 6 betegben (4%) fordult elő minor vascularis komplikáció ($p<0.05$). Az alkar lokális hűtésre, gyulladás ellenes kezelésre minden esetben szűnt. Fasciotomiát nem kellett végezni.

IV. Transradialis behatolásból végezett arteria carotis interna stentelés

12 beteg esetében a jobb oldali arteria carotist tágítottuk. 8 betegnek volt bal oldali carotis interna szűkülete, melyből 4 betegnek volt bovin típusú aortaíve. 16 betegnek I. típusú, 4 betegnek II. típusú aortaíve volt. 18 esetben tudtuk elvégezni a carotis stentelést sikeresen transradialis behatolásból (90 %-os sikerráta). Egy másik beteg esetében a bal oldali carotis communist nem sikerült kanulálni. Ennek a betegnek I. típusú. aortaíve volt, és annak ellenére, hogy 3 különböző diagnosztikus katéterrel próbáltuk, a bal arteria carotis communist nem tudtuk kanulálni. Az átlagos műtéti idő 67 perc volt (45-90 perc). 15 betegnél csak 1, 3 betegnél pedig 2 diagnosztikus katétert használtunk. Az átlagos sugáridő 17 perc volt (11-29 perc)

Szövődmények: 1 betegnél alakult ki jelentős radialis vazospasmus, mely guiding sheath további felvezetését lehetetlenné tette. Ez a beteg egy 70 éves diabeteses férfi volt, akinél retrospective az arteria radialis jelentős meszesedését észleltük. A 7 Fr sheath eltávolítását követően a szűrés helyétől

proximalisan nem tudtuk tapintani a radialis pulzust, de a tenyéri íven jó Doppler jelet észleltünk és kéz ischaemia nem fejlődött ki. Annál a betegnél ahol radialis spasmust észleltünk az ér a posztoperatív időszakban elzáródott, de a beteg tünetmentes maradt. Az összes többi beteg esetében hazabocsátás napján és a 30 napos ellenőrzés során is klinikailag ép radialis arteriát észleltünk. 1 beteg esetében sem alakult ki a szűrés helyén sebészi feltárást igényelő haematoma. 1 beteg jelzett nem szűnő, intravénás analgeziára szoruló fájdalmat és az összes beteg fenn járó volt intervenciót követő 2 órán belül. Perifériás idegsérülés vagy ujj ischaemia nem fordult elő. Az összes beteg az első post-operatív napon hazabocsátásra került. Nem fordult elő perioperatív myocardialis infarctus, stroke, TIA vagy haláleset (0/20).

	N	(%)
Stroke/TIA	0	0
Acute myocardialis infarctus	0	0
Radialis arteria oclusio	1	5
Súlyos alkar fájdalom	1	5
Sebészi haematoma	0	0
Mobilisatio 2 órán belül	20	100

Posztoperatív kimenetel

Összefoglalás- Új eredményeink:

I. A TEE-CFR technika alkalmas eljárás a proximális RDA szűkületek funkcionális non-invazív vizsgálatára. Az angiographiával és IVUS-al meghatározott stenosis között nem találtunk szignifikáns összefüggést határérték szűkületek esetén. A TEE-CFR vizsgálat egy alternatív vizsgálati módszer, mely kiegészítő képet ad egy szűkület funkcionális jelentőségéről és értéke jobban korrelál az IVUS vizsgálattal, mint a QCA vizsgálat. Vizsgálatunk azt is megmutatta, hogy a kvantitatív coronarographiával meghatározott Diameter Stenosis értéke nem mutat szignifikáns összefüggést sem a Lumen Cross Sectional Area értékével, sem pedig a CFR értékével.

II. Eredményeinket tekintve a bal közös törzs TTDE vizsgálata egy jó kiegészítő vizsgálata a határérték bal közös törzs szűkületeknek. Szignifikáns korrelációt találtunk az IVUS-al meghatározott lumen és a plaque tömeg és a TTDE által meghatározott PDV között határérték LM szűkület esetén.

III. STEMI-ben a transradialis behatolás biztonságos és hatékony behatolási forma, melynek fő előnye a major vascularis szövődmények alacsony száma és a beteg jobb komfortja. Eredményeink azt mutatják, hogy a TR technika hatásos kezelés ebben a populációban és szignifikánsan kevesebb vascularis szövődménnyel jár, mint a TF behatolás. Tapasztalt kézben a technika biztonságos és effektív. A vascularis komplikációk hiánya teszi a technikát elsőként választandó kezeléssé ebben a betegcsoportban.

IV. A transradialis behatolással szerzett korai tapasztalataink azt mutatják, hogy ezen behatolás sikeresen alkalmazható alacsony morbiditás mellett arteria carotis interna és arteria renalis stenteléséhez. Megállapíthatjuk, hogy a TR behatolás biztonságos azon betegek körében, akiknél a TF behatolás nehéz vagy lehetetlen.

Köszönetnyilvánítás:

Az echocardiographiás munkacsoportnak köszönöm a közös tudományos tevékenységet. Különös tekintettel köszönöm témavezetőmnek Prof. Dr. Varga Albertnek a tudományos projektek kidolgozásában, a tudományos cikkek megírásában és javításában való segítségét.

Ezenkívül köszönöm Dr. Pálinkás Attilának, Dr. Nemes Attilának, Dr. Havasi Kálmánnak a tudományos vizsgálatokban való segítséget.

Szeretném megköszönni Prof. Dr. Forster Tamásnak és Prof. Dr. Csanády Miklósnak, hogy tanulmányaimat és szakképesítéseimet megszerezhettem a Szegei Tudományegyetem Kardiológiai Központjában.

Szeretném kifejezni tiszteletemet Dr. Ungi Imrének hogy, invazív kardiológus tudását önzetlenül átadta nekem és IVUS vizsgálataimat lehetővé tette.

Köszönöm a haemodinamikai labor és invazív részleg aszisztenseinek és nővéreinek a vizsgálatokban való segítséget.

Szeretném kifejezni hálámat Prof. Dr. Hüttl Kálmánnak és Dr. Pintér Lászlónak hogy bevezettek a perifériás intervenció rejtelseibe.

Családomnak különösen köszönöm a sok szeretetet és kitartást mellyel támogatták tudományos munkámat.

A PhD tézis alapjául szolgáló közlemények:

1. Pálinkás A, Varga A, Forster T, Sepp R, **Ruzsa Z**, Ungi I, Csanády M. Detection of coronary artery stenosis with transthoracic echocardiography. *Cardiologia Hungarica* 32(2), 95-96, 2002.
2. **Ruzsa Z**, Nemes A, Pálinkás A, Forster T, Additional help to diagnose significant left main coronary artery stenosis: Doppler echocardiography. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2010; 51: 540-543
IF:1.172
3. **Ruzsa Z**, Havasi K, Forster T, Tóth K ,Tóth G, Ungi I, Varga A. Borderline coronary artery lesions: Detection of functional severity using different methods. *Cardiologia Hungarica* 2008; 38: 1-6
4. **Ruzsa Z**, Palinkas A, Forster T, Ungi I and Varga A. Angiographically borderline left main coronary artery lesions: correlation of transthoracic Doppler echocardiography and intravascular ultrasound: a pilot study. *Cardiovascular Ultrasound* 2011 Jun 14;9(1):19.
IF:1.561
5. **Ruzsa Z**, Ungi I, Horváth T, Sepp R, Zimmermann Z, Thury A, Jambrik Z, Sasi V, Tóth G, Forster T, Nemes A. Five-year experience with transradial coronary angioplasty in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med*. 2009 Apr-Jun;10(2):73-9.

6. Pintér L, Cagiannos C,, **Ruzsa Z**, Bakoyiannis C, Kolvenbach R. Report on initial experience with transradial access for carotid artery stenting. J Vasc Surg. 2007 Jun;45(6):1136-41.
IF3.272
7. **Ruzsa Z**, Tóth K, Koncz I, Gurzó M, Szelei B. Transradial renal stenting. *Cardiologia Hungarica*, 2009; 39; 40-42.