

Novel clinical perspectives of cardiac computed tomography

Thesis booklet

Doctor of the Hungarian Academy of Sciences

Dr. Pál Maurovich Horvat

Semmelweis University

Heart and Vascular Center



Budapest

2018

Table of Content

1	Introduction	4
2	Background	4
3	Aims	7
3.1	To improve cardiac CT image acquisition safety and quality	7
3.2	To improve coronary atherosclerotic plaque assessment.....	7
3.3	To study atherogenic adipose tissue compartments	7
3.4	To develop novel data collection system for cardiac CT	7
4	Methods and patients	8
4.1	Cardiac CT image acquisition and safety	8
4.1.1	Heart rate control with ultra-short acting beta-blocker.....	8
4.1.2	Contrast injection protocol optimization	8
4.1.3	Effect of image reconstruction.....	9
4.1.4	Image quality in heart transplanted patients	9
4.2	Atherosclerotic plaque imaging by cardiac CT <i>ex vivo</i> investigations.....	10
4.2.1	The identification of novel signature of high-risk plaques	10
4.2.2	Attenuation pattern-based plaque classification	10
4.2.3	Multimodality plaque imaging.....	11
4.2.4	Performance of CT versus invasive coronary angiography to detect plaques	11
4.2.5	Coronary CTA based radiomics to identify napkin-ring plaques	12
4.2.6	Cardiac CT based FFR simulation.....	13
4.3	Adipose tissue compartments and their heritability.....	13
4.3.1	Epicardial fat and coronary artery disease	13
4.3.2	Heritability of epicardial adipose tissue quantity.....	14
4.4	Structured clinical reporting and data collection	14
4.4.1	Performance of automated structured reporting	14
5	Results.....	15
5.1	Novel findings regarding CT image quality and image acquisition safety	15
5.1.1	The efficacy of ultra-short acting beta-blocker in heart rate control	15
5.1.2	The effect of the novel four-phasic contrast material injection protocol.....	15
5.1.3	The impact of iterative reconstruction on calcified plaque burden.....	16
5.1.4	The image quality of coronary CT angiography in heart transplanted patients.....	16
5.2	The main findings of studies on atherosclerotic plaque assessment.....	17
5.2.1	The napkin-ring sign	17
5.2.2	Attenuation pattern-based plaque classification	17
5.2.3	Systemic comparison of CT, IVUS and OCT to identify high-risk plaques	18
5.2.4	Quantity of plaques by coronary CTA versus invasive coronarography	18
5.2.5	Coronary CTA radiomics to identify plaques with napkin-ring sign	18
5.2.6	Diagnostic performance of on-site CT-FFR	19
5.3	Findings regarding epicardial adipose tissue compartment	19
5.3.1	Intrathoracic fat, biomarkers and coronary Plaques	19
5.3.2	Heritability of epicardial adipose tissue quantity.....	20
5.4	Results on structured clinical reporting performance	20
5.4.1	Structured reporting	20
6	Discussion	21
6.1	Cardiac CT image quality	21
6.2	Imaging coronary atherosclerotic plaques	22
6.2.1	Ex vivo studies.....	22
6.2.2	In vivo studies	22
6.3	Adipose tissue and coronary artery disease.....	23
6.4	Structured reporting.....	24
7	Summary of novel scientific findings	24
8	List of publications of the applicant.....	26

8.1	International publications related to the present thesis	26
8.2	Publications in Hungarian language related to the present thesis	30
8.3	Editorials related to the present thesis.....	31
8.4	Scientometric data	32
	Acknowledgements	35

1 Introduction

Atherosclerosis of the coronary arteries is the leading cause of morbidity and mortality in industrialised nations. The most dreadful manifestation of coronary artery disease (CAD) is myocardial infarction (MI) or sudden cardiac death with the underlying mechanism of vulnerable plaque rupture and subsequent intracoronary thrombus formation. Acute MI and sudden cardiac death remain the first manifestations of CAD in the majority of the population. Most individuals do not, therefore, experience any symptoms or warning signs before the coronary event occurs.

Cardiovascular diseases are the largest single cause of death, accounting for about 3.8 million deaths each year, or 45% of all deaths across European Society of Cardiology member countries. The age-standardised death rates per 100 000 from ischemic heart disease is approximately 400 in Hungary, whereas the death rate is below 100 in France. Preventing acute coronary events by identifying patients at risk seems to be the only effective strategy to reduce the burden of cardiovascular disease and improve mortality and morbidity rates. The mechanisms leading to adverse events from atherosclerotic disease are clearly more complex than initially assumed, explaining our difficulties in accurately predicting myocardial infarction at an individual level. Traditional risk assessment strategies such as the Framingham risk score has been shown to predict 10-year risk of MI; however, the prediction at an individual level is quite poor. Next generation CAD phenotyping using advanced imaging techniques could improve our understanding of the atherosclerotic disease process and enable efficient triaging of patients into treatment categories ranging from continued risk factor control to coronary arterial revascularization. Therefore, the main goals of my research work reflect these notions. All research projects that I have performed or lead since my PhD degree have focused on improving the quality and safety of coronary CTA imaging, on improving the ability of coronary CTA to identify the high-risk plaque and high-risk patients, on assessing complex interactions between adipose tissue compartments and coronary artery disease and finally on improving the communication of coronary CTA results with referring physicians. The structure of my doctoral thesis follows this course of thought and reflects my research path.

2 Background

Coronary CTA permits the non-invasive evaluation of the coronary atherosclerotic plaque, not just the coronary lumen. Coronary CTA provides information regarding the coronary tree and atherosclerotic plaques beyond simple luminal narrowing and plaque type defined by calcium content. These novel applications will improve image guided prevention, medical therapy, and coronary interventions. The ability to interpret coronary CTA images beyond the coronary lumen and stenosis is of utmost importance as we develop personalized medical care to enable therapeutic interventions stratified on the basis of plaque characteristics.

Coronary CTA with its high sensitivity and high negative predictive value is an established diagnostic tool for the evaluation of coronary artery disease. Despite the great advances in scanner technology, the image quality remains highly dependent on heart rate (HR) and the regularity of cardiac rhythm. Current guidelines recommend that HR should be <65 beats/min and optimally <60 beats/min to achieve excellent image quality and low effective radiation dose.

The other crucial factor in coronary CTA image acquisition is the proper iodinated contrast media (CM) enhancement of the coronaries and the left side of the heart. Therefore, high flow rate injection, high concentration and relatively large volume of CM is used in

daily practice. However, the highly viscous iodinated CM and the high injection flow rate increase the risk of vessel wall injury resulting in CM extravasation. Contrast media extravasation is a well-known complication of CTA, with an incidence rate of 0.3–1.3%. In case of CM extravasation, image quality is deteriorated due to insufficient intraluminal attenuation, leading to an increased number of repeated CTA examinations, which results in extra radiation doses, additional CM load and increased costs.

The third important factor that greatly influences coronary CTA image quality is linked to the image reconstruction techniques. Image quality is especially important in quantitative plaque assessment. Automated plaque quantification with coronary CTA allows highly reproducible assessment of plaque dimensions, however its performance is influenced by image quality. Most coronary CTA studies have been reconstructed with noise prone filtered back projection (FBP). With hardware evolution, vendors facilitated the introduction of computationally intense iterative image processing techniques, potentiating low-dose CT imaging with improved image quality.

The image quality and radiation dose of coronary CTA in patients who underwent heart transplantation (HTX) is of great importance. Cardiac allograft vasculopathy (CAV) is the leading cause of death during the first year HTX. CAV is characterized by diffuse concentric intimal hyperplasia. Because of the denervated transplanted hearts, patients do not experience symptoms related to ischemia; therefore, early diagnosis of CAV is challenging. International guidelines recommend annual or biannual invasive coronary angiography for the assessment of coronary status. However, invasive coronary angiography has limited diagnostic accuracy to detect CAV because of the diffuse and concentric manifestation of the disease. Coronary CTA allows non-invasive visualization of the coronary artery wall and lumen with a high diagnostic accuracy. The steady HR of HTX recipients might provide a unique opportunity to scan these patients with low radiation dose and achieve good image quality.

In the second part of my doctoral thesis I have described our efforts to improve coronary plaque assessment using non-invasive imaging. The identification of patients at high risk of developing acute coronary events remains a major challenge in cardiovascular imaging. Current diagnostic strategies focus predominantly on the detection of myocardial ischaemia and haemodynamic luminal narrowing, but not the detection and characterization of coronary atherosclerotic plaques. This strategy is based on the evaluation of symptomatic patients and ignores the larger problem of a major adverse coronary events occurring as the first (and only) manifestation of CAD.

In post-mortem studies, most acute coronary events are found to be caused by sudden luminal thrombosis due to plaque rupture. The morphology of atherosclerotic plaques that are prone to rupture is distinct from stable lesions, which provides a unique opportunity for non-invasive imaging to identify high-risk plaques before they lead to adverse clinical events. The assessment of coronary plaque composition and size are potentially more important than traditional detection of luminal stenosis for predicting devastating acute coronary events. Two thirds of luminal thrombi in acute events result from ruptured atherosclerotic lesions characterized by a necrotic core covered by a thin layer of fibrous cap. Thin cap fibroatheroma (TCFA) is the archetype of high-risk or vulnerable plaques. Histopathological investigations suggest that plaques prone to rupture are enlarged in all three spatial dimensions. In TCFA the necrotic core length is ~2-17 mm (mean 8 mm) and the area of the necrotic core in 80% of cases is $>1.0 \text{ mm}^2$. These dimensions are over the plaque detection threshold ($>1 \text{ mm}$ plaque thickness) for coronary CTA. Moreover, the majority of TCFA occur in the proximal portions of the main coronary arteries, where vessel diameter is largest, and coronary CTA has the highest image quality and accuracy for the plaque detection. In modern CT scanners, the detection and

quantification of some features of high-risk lesions might, therefore might be feasible.

The third part of my doctoral thesis includes investigations that aim to assess extracoronary imaging biomarkers, such as the pericoronary and epicardial fat compartments. Obesity, especially an increase in abdominal visceral adipose tissue (VAT) quantity, may have an important role in the development of cardiometabolic disease. During the last couple of years, a special attention was paid to another fat compartment, namely the epicardial adipose tissue (EAT), as its proximity to the myocardium and coronary arteries might also be of pathophysiological importance. Recently, it has been suggested that EAT is a source of inflammatory mediators affecting the myocardium and coronary arteries, and clinical studies suggested that EAT - through paracrine and vasocrine effects - might have an impact on the development and progression of coronary atherosclerosis.

In the final part of my work, I have included our project on structured reporting and smart data base generation. There is a growing trend in diagnostic imaging to structure reports of imaging procedures. Structured reporting is important for several reasons. Structured reporting can improve quality through consistency. Key report elements are less likely to be omitted if the report is structured and elements are listed systematically within a standard template. In addition, data mining may be facilitated through structure with entries serving as data cells in electronic medical records. We have published reporting guidelines and recommendations on behalf of the Hungarian Society of Cardiology and Hungarian Society of Radiology. Considering the high variability and inconsistency in coronary CTA reporting, a standardized framework for CAD assessment has long been desired.

3 Aims

3.1 To improve cardiac CT image acquisition safety and quality

- 1) To assess if the ultrashort-acting β -blocker intravenous esmolol is at least as efficacious as the standard of care intravenous metoprolol for HR control during coronary CTA.
- 2) Improve the safety of cardiac CT image acquisition through the development of novel iodinated contrast injection protocols
- 3) To assess the effect of novel image reconstruction techniques on plaque volumes
- 4) To assess cardiac CT image quality in heart transplanted patients

3.2 To improve coronary atherosclerotic plaque assessment

- 1) To identify novel qualitative imaging biomarkers of high-risk atherosclerotic coronary plaques
- 2) To develop an attenuation pattern-based plaque classification scheme in coronary CTA to differentiate early and advanced atherosclerotic plaques as defined by histology.
- 3) To compare invasive and non-invasive imaging techniques to identify high risk coronary plaques as defined by histology.
- 4) To compare invasive coronary angiography with coronary CTA to detect coronary atherosclerotic plaques.
- 5) To develop radiomic techniques to identify high-risk plaques
- 6) To assess lesion specific ischemia by using hemodynamic simulations

3.3 To study atherogenic adipose tissue compartments

- 1) To investigate the relationship between epicardial adipose tissue, circulating biomarkers and coronary artery disease
- 2) To assess the heritability of epicardial adipose tissue compartment

3.4 To develop novel data collection system for cardiac CT

- 1) To assess the performance of automated structured reporting tool

4 Methods and patients

4.1 Cardiac CT image acquisition and safety

In the first part of my doctoral thesis, I focus on research projects aimed at the development of novel techniques to improve the safety and image quality of coronary CTA image acquisition. We have performed three clinical studies at the Heart and Vascular Center, Semmelweis University to optimize HR control, contrast injection protocol and radiation dose. In addition, we have investigated the image quality of heart transplanted patients, who underwent coronary CTA to rule out cardiac allograft vasculopathy.

4.1.1 *Heart rate control with ultra-short acting beta-blocker*

In a randomized single-center noninferiority phase III clinical trial we have compared two IV β -adrenergic receptor blockers to reduce HR in patients who undergo coronary CTA due to suspected coronary artery disease (European Union Clinical Trials Register number: 2013-000048-24). The primary endpoint was the proportion of patients who reached HR 65 beats/min in the esmolol group. The secondary endpoint was the proportion of patients who experienced bradycardia (HR <50 beats/min) and/or hypotension (systolic BP <100 mm Hg) as an effect of β -blockers.

Patients who were referred to coronary CTA due to suspected coronary artery disease and had an HR >65 beats/min despite oral metoprolol pretreatment were enrolled in the study. Patients received 50-mg oral metoprolol at arrival if the HR was >65 beats/min. If the HR was 80 beats/min, 100-mg oral metoprolol was administered. The HR was re-evaluated 60 minutes after the oral β -blockade, immediately before the coronary CTA examination. Patients presenting with an HR >65 beats/min on the CT table were randomized to IV esmolol or IV metoprolol administration. To achieve randomization, we administered IV esmolol on even weeks and metoprolol on odd weeks in an alternating fashion. The IV metoprolol (Betaloc; 1 mg/mL; AstraZeneca, Luton, United Kingdom; 5-mg ampoule) was titrated in 5-mg doses in every 3 minutes until the target HR (65 beats/min) or the maximum dose of metoprolol (20 mg) was achieved. The IV esmolol (Esmocard; 2500 mg/10 mL; AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Vienna, Austria) was diluted to 500 mg/10 mL and titrated in ascending 100-, 200-, 200-mg doses in every 3 minutes until the target HR (65 beats/min) or the maximum dose of esmolol (500 mg) was achieved. The HR was recorded at arrival (T1), immediately before coronary CTA (T2), during breathhold, contrast injection, and scan (TS), immediately after scan (T3), and 30 minutes after coronary CTA scan (T4). BP was measured at T1, T2, T3, and T4 time points. All examinations were performed with 256-slice CT (Brilliance iCT 256; Philips Healthcare, Best, the Netherlands).

4.1.2 *Contrast injection protocol optimization*

In this prospective, single-centre, single-blinded, randomized, controlled clinical trial we compared two contrast media injection-protocols in patients who were referred for coronary CTA examination. We randomized patients into two groups: (1) a three-phasic injection-protocol group and (2) a four-phasic injection-protocol group. The primary endpoint was the occurrence of CM extravasation. CM extravasation was defined as (1) presence of pain and local swelling close to the cannula insertion site occurring after the initiation of CM injection, and (2) absence of CM or minimal CM attenuation in cardiac chambers on the CTA images.

We included consecutive patients who were referred for coronary CTA from January 2014 to August 2015. We performed all coronary CTA examinations with a 256-slice multi-detector row CT scanner. All patients received the same type of cannula (B. Braun Medical Inc., Melsungen, Germany). All patients received a 400 mg/ml concentration iomeprol (Iomeron 400, Bracco Spa, Milan, Italy) CM injected with dual-syringe automated mechanical injector. CM was pre-heated to 37 °C. In the three-phasic protocol group the injection started with the CM bolus, followed by 40 ml of 75%:25% saline-CM mixture, and finished with 30 ml of chaser saline bolus. With the four-phasic protocol the injection started with the saline pacer bolus of 10 ml, administered with 1.5 ml/s lower flow rate than the CM bolus; specifically, a saline pacer bolus flow rate of 4.0 ml/s if the injection rate of CM was 5.5 ml/s and 3 ml/s if the CM flow rate was 4.5 ml/s and continued with the steps of the three-phasic protocol.

4.1.3 Effect of image reconstruction

We studied 52 consecutive individuals who underwent routine clinical coronary CTA examination due to suspected coronary artery disease. Patients who showed calcified and/or partially calcified plaque were included in the further analysis to study plaque characteristics. All examinations were performed with a 256-slice scanner (Brilliance iCT 256, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) with prospective ECG-triggered acquisition mode. All coronary CTA data sets were reconstructed with filtered back reconstruction (FBP), hybrid iterative reconstruction (HIR) and iterative model reconstruction (IMR).

Image quality parameters were evaluated blinded to reconstruction type in a random order. For quantitative analysis we displayed the triplets of datasets side by side for each patient to ensure the same level of ROI placement. We transferred the datasets present with any calcified or partially calcified plaque to a dedicated offline workstation (QAngio, version 2.1; Medis Medical Imaging Systems, Leiden, The Netherlands) for further plaque characterization. Overall image quality was defined as a summary of image sharpness, image noise and blooming artifacts. Subjective noise was further analyzed and categorized according to the graininess on the coronary CTA image: severe image noise (0); above average (1); average (2); no image noise (3). Median image noise was determined as the standard deviation (SD) of the CT attenuation placed a circular region of interest (ROI) within the aortic root at the level of the LM coronary ostium. Contrast to noise ratios (CNR) were calculated for all segments, as $CNR = (HU_{\text{lumen}} - HU_{\text{fat}}) / \text{noise}$; HU_{lumen} and HU_{fat} represents the median CT attenuation in the coronary artery lumen and the pericoronary adipose tissue.

For plaque quantification each dataset was loaded separately and after automated segmentation of the coronary tree the proximal and distal end points of each plaque were set manually. Fully automated plaque quantification was performed without any manual corrections of boundaries to exclude the influence of observer bias. Overall plaque volume, overall plaque burden (defined for a given lesion as the vessel volume minus the luminal volume, divided by the vessel volume at the site of the plaque), vessel volume and lumen volume was assessed on a per lesion basis for each reconstruction.

4.1.4 Image quality in heart transplanted patients

In this retrospective matched case-control cohort study, we evaluated the image quality of coronary CTA performed in HTX patients. The institutional review board of Semmelweis University approved the study (approval number SE-TUKEB 173/2016).

During a 4-year period, 97 coronary CTAs were performed of 57 HTX recipients to rule out CAV. If a patient underwent more than one scan, the scan obtained with the highest

HR was selected. Scans with breathing artifacts (n=3), contrast agent extravasation (n=1), and high image noise or insufficient contrast opacification (n=3) were excluded from the study. In total, 50 HTX recipients (HTX group) were included in the study. The image quality of the scans of the HTX recipients was compared with that of scans of a control group of patients who did not undergo HTX. The control group was selected from our institutional cardiac CT registry.

Reconstructed images were evaluated by two readers (with 5 and 3 years of experience in coronary CTA). Coronary segments with a diameter greater than 1.5 mm were assessed. To quantify the total amount of motion artifacts on a per-patient level, we defined the segment motion score, which describes how many segments had motion artifact, and the segment Likert score, which is the sum of the motion severity Likert score of the patient. To describe how many non-diagnostic segments were present, we defined the segment non-diagnostic score.

4.2 Atherosclerotic plaque imaging by cardiac CT *ex vivo* investigations

In the second part of my Doctoral thesis, I described the studies that we have conducted in the field of coronary atherosclerotic plaque assessment. These investigations reflect the continuum of medical research from bench to bedside. The *ex vivo* investigations were performed at the Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School in Boston. The clinical studies were performed at the Heart and Vascular Center of the Semmelweis University in Budapest.

4.2.1 *The identification of novel signature of high-risk plaques*

We investigated the heart of a 54-year-old man who died from acute subarachnoid hemorrhage. The heart was transferred to the Massachusetts General Hospital in Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution packed in wet ice. The cold ischemic time was 12 h. The right and left coronary arteries were selectively cannulated and filled with methylcellulose-based iodinated contrast material that we have developed for *ex vivo* investigations. The CT data acquisition was performed with a 64-detector row CT scanner (Discovery High Definition 750, General Electrics, Milwaukee, Wisconsin). Following the CT data acquisition, the coronary arteries were excised and fixed in formalin. Histological sections were obtained in every 1 mm throughout the entire length of the coronary artery. Sections were stained with Movat's pentachrome and H&E. The CT cross sections and the histopathological slides were aligned based on absolute distance measurements and on identification of fiducial markers (side branches, bifurcations, and vessel wall morphological features).

4.2.2 *Attenuation pattern-based plaque classification*

All procedures were approved by the institutional ethics committees of the Massachusetts General Hospital and were performed in accordance with local and federal regulations and the Declaration of Helsinki. The donor hearts were provided by the International Institute for the Advancement of Medicine (Jessup, Pennsylvania). The inclusion criteria were the following: donor age between 40 and 70 years, male sex, and history of myocardial infarction or coronary artery disease proven by diagnostic tests. The maximum allowed warm ischemia time was 6 h, and the maximum allowed cold ischemia time was 15 h. Seven isolated donor hearts (the median age of the donors: 53 years, range 42 to 61 years) were investigated.

To prepare donor hearts, the right and the left coronary arteries were selectively cannulated and filled with methylcellulose based iodinated contrast material. All CT data

acquisition was performed with a 64-detector row CT scanner (High- Definition, GE Discovery, CT 750HD, GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin). Subsequent to the coronary CTA imaging, the coronary arteries were excised with surrounding tissue. The histological preparation and analysis were performed by experts specialized in cardiovascular pathology. Paraffin sections were obtained in 1.5-mm and in 2-mm increments (382 cuts and 185 cuts, respectively). Coronary artery segments with minimal atherosclerotic disease were sectioned every 5 mm (44 slides). All sections were stained with Movat pentachrome. Each cross section was classified according the modified American Heart Association scheme into the following categories: adaptive intimal thickening (AIT); pathological intimal thickening (PIT); fibrous plaque (Fib); early fibroatheroma (EFA); late fibroatheroma (LFA); thin cap fibroatheroma (TCFA). According to a report on atherosclerotic lesion classification from the American Heart Association, the AIT, Fib, and PIT were considered early atherosclerotic lesions, and EFA, LFA, and TCFA were categorized as advanced lesions. Advanced lesions are associated with vulnerability and with a higher risk of a subsequent clinical event.

An experienced investigator, who did not take part in the image assessment, performed the co-registration of coronary CTA and histology images. We formed the qualitative reading of all coronary CTA cross sections. Initially, plaque was characterized as non-calcified plaque (NCP), calcified (CP), or partially calcified plaque (PCP). A second qualitative reading was performed to describe the attenuation pattern of NCP in cross sections previously classified as NCP or MP. Napkin-ring sign (NRS) was defined as the presence of low CT attenuation in the center of the plaque close to the lumen surrounded by a rim area of higher attenuation. Heterogeneous plaques were identified as non-NRS plaques if the pattern of low and high attenuation was spatially non-structured or random. Thus, the plaque attenuation pattern (PAP) classification scheme comprised 3 categories: homogenous plaque; non-NRS heterogeneous plaque; and NRS heterogeneous plaque.

4.2.3 Multimodality plaque imaging

In this investigation we have included three isolated donor hearts with proven coronary artery disease. The coronary CTA protocol was the same as described above. Intravascular US was performed by using a 40-MHz intravascular US catheter (Galaxy; Boston Scientific, Boston, Mass) and motorized pullback (0.5 mm/sec, 30 frames/sec, from distal to proximal). Images were digitized and stored for further analysis on an offline workstation (OsiriX 3.8; the OsiriX Foundation, Geneva, Switzerland). Optical frequency domain imaging (OFDI) was performed with a prototype clinical system developed at the Wellman Center for Photomedicine at Massachusetts General Hospital. The OFDI catheter was positioned in the distal portion of the coronary artery to maximize the length of each imaged vessel segment. During OFDI, the coronary arteries were perfused with phosphate-buffered saline. The images were processed at an offline workstation (OsiriX 3.8). Histologic preparation and analysis were performed as described in the previous section.

4.2.4 Performance of CT versus invasive coronary angiography to detect plaques

The Genetic Loci and the Burden of Atherosclerotic Lesions (GLOBAL) study enrolled patients who were referred to coronary CTA due to suspected CAD (NCT01738828). Out of the 883 patients enrolled by our institution into the GLOBAL study, we selected individuals who underwent both coronary CTA and ICA within 120 days. In total, 71 patients were included in our analysis. In 58 patients, ICA followed CTA based on clinical findings, while in 13 cases ICA was carried out before CTA. These patients were either referred to CTA after revascularization due to atypical chest pain (7 patients) or were referred to left atrial angiography before radiofrequency ablation (6

patients). All patients underwent a prospectively ECG-triggered coronary CTA scan using a 256-slice multi-detector row computed tomography. All images were randomly and independently analysed. Semi-quantitative plaque burden quantification of ICA images was performed by an interventional cardiologist. All coronary segments were analysed blinded to CTA results, using a minimum of 2 projections. A total of 1016 segments were assessed. We excluded 16 segments due to presence of coronary stents leading to overall 1000 analysed segments. All segments were scored for the presence or absence of plaque (0: Absent; 1: Present) and the degree of stenosis (0: None; 1: Minimal (<25%); 2: Mild (25%-49%); 3: Moderate (50%-69%); 4: Severe (70%-99%) or 5: Occlusion (100%)). In case multiple lesions were present in a segment, the observers recorded the highest degree of stenosis for that segment. In each patient, segment involvement score (SIS) was used to quantify the number of segments with any plaque, whereas segment stenosis score (SSS) was calculated by summing the stenosis scores of each segment. Indexed values were calculated by dividing the SIS and SSS scores by the number of segments: segment involvement score index (SISi) = SIS / number of segments; segment stenosis score index (SSSi) = SSS / number of segments. The patients were classified as extensive obstructive (SIS > 4 and $\geq$ 50% stenosis), extensive non-obstructive (SIS > 4 and <50% stenosis), non-extensive obstructive (SIS $\leq$ 4 and $\geq$ 50% stenosis) or non-extensive non-obstructive (SIS $\leq$ 4 and <50% stenosis) based on ICA and also CTA results.

4.2.5 Coronary CTA based radiomics to identify napkin-ring plaques

Institutional review board approved the study (SE TUKEB 1/2017). From 2674 consecutive coronary CTA examinations we retrospectively identified 30 patients with 30 NRS plaques (mean age: 63.07 years [IQR: 56.54; 68.36]; 20% female). As a control group, we retrospectively matched 30 plaques of 30 patients (non-NRS group; mean age: 63.96 years [IQR: 54.73; 72.13]; 33% female) from our clinical database. To maximize similarity between the NRS and the non-NRS plaques and minimize parameters potentially influencing radiomic features, we matched the non-NRS group based on: degree of calcification and stenosis, plaque localization, tube voltage and image reconstruction. All plaques were graded for luminal stenosis (minimal 1-24%; mild 25-49%; moderate 50-69%; severe 70-99%) and degree of calcification (calcified; partially calcified; non-calcified). Furthermore, plaques were classified as having low-attenuation if the plaque cross-section contained any voxel with <30 HU, and having spotty calcification if a <3 mm calcified plaque component was visible. Image segmentation and data extraction was performed using a dedicated software tool for automated plaque assessment (QAngioCT Research Edition; Medis medical imaging systems bv, Leiden, The Netherlands). From the segmented datasets 8 conventional quantitative metrics (lesion length, area stenosis, mean plaque burden, lesion volume, remodeling index, mean plaque attenuation, minimal and maximal plaque attenuation) were calculated by the software. The voxels containing the plaque tissue were exported as a DICOM dataset using a dedicated software tool (QAngioCT 3D workbench, Medis medical imaging systems bv, Leiden, The Netherlands). We developed an open source software package in the R programming environment (Radiomics Image Analysis (RIA)) which is capable of calculating hundreds of different radiomic parameters on two- and three-dimensional datasets. We calculated 4440 radiomic features for each coronary plaque using the RIA software tool. Using RIA software package, we calculated 44 first-order statistics, 3585 gray level co-occurrence matrix (GLCM) based parameters, 55 gray level run length matrix (GLRLM) based metrics and 756 geometry based statistics. We conducted our analysis hypothesis free, in a data driven manner by calculating statistics for each discretized image.

4.2.6 Cardiac CT based FFR simulation

Patients >18years old, with no prior history of ischemic heart disease and with symptoms of stable chest pain were prospectively enrolled from the Heart and Vascular Center of the Semmelweis University and from the Ulster Hospital, Bealfast UK. Final study selection required high CTA image quality, and an intermediate stenosis severity of between 30-70%. The clinical teams were blinded to the on-site CT-FFR results. ICA was performed on all patients and invasive FFR was performed for the target lesion as determined by CTA and all bystander lesions. The study was approved by both Institutional Ethical & Research Governance Review Boards, and all participants provided written informed consent. Patients underwent a non-contrast enhanced prospectively triggered CT for Agatston score evaluation followed by a coronary CTA. The CTA was performed using either retrospectively ECG gated tube dose modulated helical protocol on a 64-slice CT or prospectively ECG triggered CTA using a 256-slice CT. Patients underwent ICA within 60 days of the coronary CTA. For FFR measurements the pressure wire (St Jude Medical, St Paul Minnesota, USA) was initially calibrated and then passed beyond the stenosis. FFR values of 0.80 or less were considered to indicate hemodynamically significant stenoses. Coronary lumen segmentation was performed automatically using a commercially available advanced cardiac application (Comprehensive Cardiac Analysis, IntelliSpace Portal Version 6.0, Philips Healthcare, Cleveland, Ohio, USA). The segmented coronary artery tree lumen was used as an input to a research prototype on-site CT-FFR simulation algorithm (Version 1.0.2, Philips Healthcare, Cleveland, Ohio, USA).

4.3 Adipose tissue compartments and their heritability

In the third part of my Doctoral thesis, I will elaborate on studies that we have performed to study the relationship between epicardial adipose tissue, circulating biomarkers and coronary atherosclerotic plaques. In addition, we have studied the heritability of epicardial adipose tissue quantity. The first part of the investigations was performed at the Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School in Boston. The heritability studies were performed in collaboration with the Hungarian Twin Registry at the Heart and Vascular Center of the Semmelweis University in Budapest.

4.3.1 Epicardial fat and coronary artery disease

From May 2005 to May 2007 consecutive subjects were prospectively enrolled as part of the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial (NCT00990262). From the 368 ROMICAT patients who underwent 64-slice multi-detector CT, only patients where pericoronary, epicardial, periaortic, and intrathoracic fat were available for measurements were included in this analysis. We excluded a total of 26 patients who did not have axial images extending caudally to allow for measurement of periaortic fat and thus included a total of 342 patients. CT imaging was performed using a standard coronary artery 64-slice multidetector CT imaging protocol.

Peripheral venous samples for biomarker testing were collected at the time of the CT scan. Samples were collected into ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) coated tubes and non-coated tubes, and immediately centrifuged. The aliquoted plasma and serum were stored in microcentrifuge tubes at -80°C until assayed. Specimens were tested on the first freeze thaw cycle. All analyses were performed in an independent laboratory (Biomarker Laboratory at the Department of Cardiology, University of Ulm, Germany) in a blinded fashion, irrespective of the clinical and CT findings. Concentration of hs-CRP was measured nephelometrically on a BN II analyser (Dade-Behring, Marburg, Germany).

Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) from R&D Systems (Wiesbaden, Germany) were used to measure TNF- α , PAI-1, MCP-1, and adiponectin. The intra-assay coefficient of variation (CV) and inter-run CV were $\leq 10\%$ for all markers.

4.3.2 Heritability of epicardial adipose tissue quantity

This study was a prospective, single-center, classical twin study involving MZ and DZ same-gender twin subjects of self-reported Caucasian ethnicity. The total study population consisted of 202 adult twin subjects (101 twin pairs) who were recruited from the Hungarian Twin Registry, of whom 122 were MZ and 80 were same-gender DZ twin subjects. The study was approved by the National Scientific and Ethics Committee (institutional review board number: ETT TUKEB 58401/2012/EKU [828/PI/12], Amendment-1: 12292/2013/EKU [165/2013]). In the current study we included 180 twin subjects (90 twin pairs; 63.3% female; 57 MZ and 33 DZ same-gender twin pairs); we excluded 11 twin pairs from the original cohort. Twin pairs were excluded when either of them had inadequate image quality or insufficient anatomical CT coverage of any of the investigated fat compartments. Every subject underwent a non-contrast enhanced CT scan of the heart using a 256-slice CT scanner. Furthermore, a single 5 mm thick slice of the abdomen was acquired at the level of the L3/L4 vertebrae for assessing abdominal SAT and VAT. Semi-automated volumetric EAT quantification was performed on a dedicated workstation. Basic anthropometric parameters (weight, height, waist circumference) of every subject were recorded.

Heritability was assessed in two steps; first, co-twin correlations between the siblings were analysed in MZ and DZ pairs separately. Next, genetic structural equation models were used to model the magnitude of genetic and environmental factors influencing the different fat compartments.

4.4 Structured clinical reporting and data collection

In the fourth part of my thesis, I have described the work that we have performed in order to improve and standardize medical image interpretation. The smart data collection platforms were developed at the Heart and Vascular Center of the Semmelweis University.

4.4.1 Performance of automated structured reporting

In this single center study we prospectively enrolled 500 patients who underwent coronary CTAs due to stable chest pain between August and December 2016. Five readers interpreted the coronary CTA images (100/reader) using a structured reporting platform that automatically calculates CAD-RADS based on reader-input. The readers were blinded to the automatically calculated CAD-RADS values. The study was approved by the institutional review board and informed consent was obtained.

We performed ECG-gated CTA of the coronaries according to the guidelines of the SCCT.²⁴⁹ All patients were scanned with a 256-slice CT scanner. All readers assessed the location, type and severity of coronary lesions according to international guidelines using the 18-segment coronary tree model and also evaluated high-risk plaque features. All reports were generated by a structured reporting platform, which uses single and multiple-choice questions and numeric fields for data input. All readers recorded the CAD-RADS stenosis categories (0: 0%, 1: 1-24%, 2: 25-49%, 3: 50-69%, 4A 70-99%, 4B: Left main $>50\%$ or 3-vessel disease, 5: 100%) and modifiers (N: Non-diagnostic, S: Presence of stent, V: Vulnerable or high-risk plaque features, G: Presence of bypass grafts) according to the CAD-RADS consensus document. The reporting platform automatically determined the CAD-RADS score based on the data provided by the readers, which remained hidden to the

readers. Readers were able to fill in any score as a free text on the reporting platform. Mismatches between the automated and manually derived scores were re-evaluated by two experienced readers and the correct score was derived by consensus between them. We assessed total agreement (both for stenosis categories and modifiers) and also the agreement for every component of the scoring system between the automated and manual classification.

5 Results

5.1 Novel findings regarding CT image quality and image acquisition safety

5.1.1 *The efficacy of ultra-short acting beta-blocker in heart rate control*

Between April 2013 and September 2013, in total, 650 consecutive patients referred to coronary CTA were screened, and of these, 574 patients were eligible to participate in the study. In 162 patients no IV drug was administered because the HR before scan was 65 beats/min. In total, 412 patients (with HR >65 beats/min before the scan) were enrolled and randomized into either esmolol or metoprolol group; 204 received IV esmolol and 208 patients received IV metoprolol. There was no difference between the two groups regarding the clinical characteristics. In the esmolol group, 53 of 204 patients (26.0%) received 1 bolus (100 mg), 73 of 204 (35.8%) received 2 boluses (300 mg), and 78 of 204 (38.2%) received 3 boluses (500 mg) of esmolol. In the metoprolol group, IV metoprolol was administered in a similar fashion as in the esmolol group but in 5-mg increments. Eighty-three of 208 patients (39.9%) received 1 bolus (5 mg), 45 of 208 patients (21.6%) 2 boluses (10 mg), 53 of 208 (25.5%) 3 boluses (15 mg), and 27 of 208 (13.0%) 4 boluses (20 mg) of metoprolol. Oral metoprolol administration was similar in the esmolol and metoprolol groups (51.2 ± 33.1 vs 52.4 ± 33.6 ; $p=0.71$). On average, 325.6 ± 158.4 mg IV esmolol and 10.7 ± 6.3 mg IV metoprolol were administered. The mean HRs of the esmolol and metoprolol groups were similar at the time of arrival (T1: 78 ± 13 vs 77 ± 12 beats/min; $p=0.65$) and immediately before the coronary CTA examination (T2: 68 ± 7 vs 69 ± 7 beats/min; $p=0.60$). However, HR during the scan was significantly lower among the patients who received IV esmolol vs patients who received IV metoprolol (TS: 58 ± 6 vs 61 ± 7 beats/min; $p<0.0001$). On the other hand, HRs immediately after the coronary CTA and 0 minutes after the coronary CTA were higher in the esmolol group than in the metoprolol group (T3: 68 ± 7 vs 66 ± 7 beats/min; $p<0.01$; and T4: 65 ± 8 vs 63 ± 8 beats/min; $p<0.0001$, respectively. Systolic and diastolic BPs showed no difference between the 2 groups measured at any time point. HR of 65 beats/min was reached in 182 of 204 (89%) of patients in the esmolol group vs in 162 of 208 (78%) of patients in the metoprolol group ($p<0.05$), whereas HR 60 beats/min was reached in 147 of 204 (72%) of the patients who received esmolol vs in 117 of 208 (56%) of patients who received metoprolol ($p<0.001$).

5.1.2 *The effect of the novel four-phasic contrast material injection protocol*

In total, 2445 consecutive patients with suspected coronary artery disease were enrolled between 2014 January and 2015 August. The mean age was 60.6 ± 12.1 years and there were less female patients than males (females 43.6%). Out of the 2,445 patients, 1,229 (50.3%) received a three-phasic and 1,216 (49.7%) a four-phasic CM injection-protocol. The overall number of CM extravasation was 23 out of 2,445 patients (0.9%). The CM extravasation rate in the three-phasic group was 1.4% (17/1,229), whereas in the four-

phasic group the extravasation rate was 0.5% (6/1,216), $p=0.034$. The four-phasic CM injection-protocol resulted in 65% reduction in extravasation rate as compared to the three-phasic CM injection-protocol in coronary CTA (odds ratio (OR): 0.354; CI: 0.139–0.900; $p=0.029$). We assessed the effect of the three- and four-phasic CM injection protocols in subgroups considered prone to developing extravasation. Among females, less extravasation events occurred in the four-phasic group compared to the three-phasic group (5.6% (3/533) vs. 23.2% (12/517), respectively $p=0.02$). Similarly, we could detect significantly less extravasation when the four-phasic protocol was administered to patients older than 60 years compared to the three-phasic group (4.0% (3/732) vs. 19.4% (14/720), respectively $p=0.007$).

5.1.3 The impact of iterative reconstruction on calcified plaque burden

The image quality analysis included 468 triplets of coronary artery segments reconstructed with IMR, HIR and FBP. We identified 41 isolated calcified or partially calcified plaques; 25 plaques were located in the LAD, 10 plaques in the RCA, 5 in the LCX and 1 in the left main coronary artery. Image quality was diagnostic (rated as 1-3) in 453 segments (96.8%) with IMR, 437 (93.4%) with HIR and 407 (87.0%) with FBP ($p<0.01$). Overall subjective image quality significantly improved with the application of HIR as compared to FBP, and further improved with IMR ($p<0.01$ all). IMR yielded lower image noise by qualitative assessment as compared to HIR and FBP ($p<0.01$ all). The majority of the coronary segments were rated as having no image noise (395/468, 84.4%), or average image noise (73/468, 15.6%) in the datasets reconstructed with IMR technique. The inter-reader reliability between the two readers was good for overall image quality ($\kappa:0.71$), and image noise ($\kappa:0.73$).

Median CT number in the aorta did not differ between the three reconstructions (492.3 [442.7–556.8] for FBP, 492.8 [443.0–556.8] for HIR and 491.3 [442.7–555.0] for IMR, $p=1.00$). However, higher luminal CT numbers ($p < 0.01$ all) were revealed in every assessed proximal and distal coronary artery segments with the use of IMR as compared to the other two reconstructions. Image noise (SD) in the aorta was significantly different for FBP, HIR and IMR (42.6 [33.2–48.3], 29.4 [23.0–33.1] and 12.4 [11.0–13.8], respectively, $p < 0.01$ all). Noise reduction achieved by HIR and IMR was 31.5% and 66.9% as compared to FBP, respectively. HIR improved CNR in all assessed coronary segments, as compared to FBP, which was further improved with IMR ($p<0.01$, both). The measured lesion length was 24.8 [16.0–28.8] mm, without any significant differences among the three reconstructions. Overall plaque volume was lower with HIR as compared to FBP ($p=0.02$), and further reduced by IMR ($p<0.01$ all). Calcified plaque volume was highest with FBP and lowest with IMR (FBP vs. HIR $p=0.006$; HIR vs. IMR $p=0.017$; and FBP vs. IMR $p<0.001$). Overall plaque burden was lowest with IMR and highest with FBP (0.38 for IMR [0.32–0.44], 0.42 for HIR [0.37–0.47] and 0.44 for FBP [0.38–0.50], $p<0.05$ all).

5.1.4 The image quality of coronary CT angiography in heart transplanted patients

In total, 50 HTX patients were included in our study. Every HTX patient had a matched non-HTX pair, therefore in total 100 subjects were evaluated. In the HTX group [11 female (22%), 4.3 years post-transplantation] the median age was 57.9 years [IQR: 46.7–59.9], the median HR was 74 bpm [IQR: 67.8–79.3]. We found no significant difference between the HTX and non-HTX groups regarding anthropometric data and scan characteristics. In total, 1270 coronary segments were evaluated, 662 segments in the HTX group and 608 segments in the non-HTX group. We found a significant difference in the number of segments with excellent image quality between the two groups. In the HTX group more segments had excellent image quality than in the non-HTX group (442 (67%)

vs. 271 (45%), $p < 0.001$, respectively). Furthermore, in the HTX group the number of non-diagnostic segments were approximately one-third of that of the non-HTX group (38 (5.8%) vs. 104 (17.1%), $p < 0.001$, respectively).

Intra-reader and inter-reader agreements of image quality scores were good ($\kappa = 0.72$; $\kappa = 0.62$, respectively). Dichotomization of image quality scores to excellent / non-excellent image quality scores resulted in excellent intra-reader ($\kappa = 0.83$) and good inter-reader reproducibility ($\kappa = 0.69$). Dichotomization to diagnostic/non-diagnostic image quality scores also showed excellent intra-reader ($\kappa = 0.82$) and good inter-reader reproducibility ($\kappa = 0.73$).

5.2 The main findings of studies on atherosclerotic plaque assessment

5.2.1 *The napkin-ring sign*

We have identified a novel CT signature of high-risk coronary atherosclerotic plaques with histopathological correlation. We have named this plaque feature as the ‘napkin-ring sign’. Our report suggests that the napkin-ring sign, which is considered a CT signature of high-risk coronary atherosclerotic plaque, may be caused by the difference in attenuation between a lipid-rich necrotic core (corresponding to the central low attenuation area in CT) and fibrous plaque tissue (corresponding to the rim of high CT attenuation).

5.2.2 *Attenuation pattern-based plaque classification*

Overall, 611 histological sections from 21 coronary arteries of 7 donor hearts were investigated. The average studied vessel length was 67 mm (range 25 to 110 mm). Of the 611 sections, 71 (11.6%) were identified as AIT, 222 (36.3%) as PIT, 179 (29.3%) as Fib, 59 (9.7%) as EFA, 60 (9.8%) as LFA, and 20 (3.3%) contained TCFA. The proportion of early lesions (AIT, PIT, Fib) versus advanced lesions (EFA, LFA, TCFA) was 77.3% ($n = 472$) versus 22.7% ($n = 132$). All matched coronary CTA cross sections ($n = 611$) were eligible for comparison with histology.

Among the 611 coregistered CT cross sections, no plaque was detected in 134 (21.9%), NCP in 254 (41.6%), MP in 191 (31.3%), and CP in 32 (5.2%) cross sections. Among the 445 cross sections containing NCP or MP, a homogenous pattern of plaque attenuation was found in 207 (46.5%) cross sections (130 for NCP and 77 for MP; 62.8% vs. 37.2%, respectively) and a heterogeneous pattern was found in 238 (53.5%) cross sections (124 for NCP and 114 for MP; 52.1% vs. 47.9%, respectively). Thus, homogenous plaques were somewhat less frequently found among MP than among NCP ($p = 0.03$). Heterogeneous plaques were further classified as non-NRS or NRS plaques. Among the 238 cross sections with a heterogeneous pattern, non-NRS lesions were identified in 200 (84.0%) cross sections (105 with NCP and 95 with MP; 52.5% vs. 47.5%, respectively) and NRS was identified in 38 (16.0%) cross sections (19 in NCP and 19 in MP, 50% vs. 50%, respectively). Thus, there was no significant difference regarding the distribution of NRS or non-NRS plaques across NCP and MP plaques ($p = 0.86$), suggesting that the presence of NRS was independent of the conventional categories of NCP or MP.

The heterogeneous plaque category showed a good sensitivity, specificity, and negative predictive value to identify advanced lesions (68.9%, 67.3%, and 87.7%, respectively). The NRS category showed the highest specificity value among all CCTA plaque categories for the presence of advanced lesions and TCFA in histopathology (98.9%, 95% CI: 97.6% to 100%, and 94.1%, 95% CI: 90.8% to 97.4%, respectively). Diagnostic accuracy was on average 61% for the conventional plaque categories (56.0% for NCP and 66.8% MP), and it ranged from 55% to 82% for the pattern-based analysis (55.1% for homogenous, 67.7% for heterogeneous, and 81.5% for NRS plaques). Comparing the

diagnostic performance of the 2 different schemes, the plaque classification scheme based on attenuation pattern had a significantly better discriminative power than did the conventional scheme to identify both advanced lesions as well TCFA as defined by histopathology (AUC: 0.761 vs. 0.678, $p=0.001$, and 0.769 vs. 0.648, $p=0.02$, respectively).

5.2.3 Systemic comparison of CT, IVUS and OCT to identify high-risk plaques

Overall, 379 histologic slices from nine coronary arteries of three donor hearts were available for analysis. Among the six histologic plaque types, pathologic intimal thickening (PIT) and fibrous plaques were most frequently detected (163 [43.0%] of 379 and 94 [24.8%] of 379, respectively), followed by late fibroatheroma (LFA) (38 [10%] of 379), early fibroatheroma (EFA) (37 [9.8%] of 379), adaptive intimal thickening (AIT) (30 [7.9%] of 379), and thin-cap fibroatheroma (TCFA) (17 [4.5%] of 379). The proportion of cross-sections that showed early (AIT, PIT, fibrous plaque) versus advanced (EFA, LFA, TCFA) lesions was similar among the donor hearts (81%-71% vs. 19%-29%, respectively; $p=0.45$). All matched coronary CT angiography cross sections ($n=379$) were eligible for comparison with histologic findings; after 22.7% of IVUS and 24.8% of OFDI cross sections were excluded because of large vessel diameter, 293 IVUS and 285 OFDI cross sections remained available for analysis. Additionally, we identified 57 distinct coronary lesions with a median of six cross sections (interquartile range, 4-8). Of these lesions, 29 were advanced and six contained TCFA.

Of the 379 coronary CT angiography cross sections, 91 (24.0%) were classified as showing normal findings, 157 (41.4%) as showing noncalcified plaque, 123 (32.5%) as showing mixed plaque, and only eight (2.1%) as showing calcified plaque. Of the 293 IVUS images, six (2.0%) were classified as normal, seven (2.4%) as showing fibrous plaque, 119 (40.6%) as showing fibrofatty plaque, 82 (28.0%) as showing fatty plaque, and 79 (27.0%) as showing calcified plaque. Of the 285 OFDI cross sections, zero (0%) were classified as normal, 157 (55.1%) as showing fibrous plaque, 58 (20.4%) as showing fibrocalcific plaque, and 70 (24.6%) as showing lipid-rich plaque. On a cross-section level, OFDI had a significantly better ability (both, $p<0.0001$) to differentiate early from advanced lesions as compared with IVUS and coronary CT angiography (areas under the curve: 0.858 [95% CI: 0.802, 0.913], 0.631 [95% CI: 0.554, 0.709], and 0.679 [95% CI: 0.618, 0.740], respectively).

5.2.4 Quantity of plaques by coronary CTA versus invasive coronarography

Coronary CTA detected coronary artery plaque in 49% (487/1000) of the segments, whereas ICA showed coronary plaques in 24% (235/1000) of all segments ($p<0.001$). Of the 235 positive segments with ICA, corresponding segments on CTA was also positive in 94%. Coronary CTA detected atherosclerotic plaque in 35% (266/765) of coronary segments where ICA was negative. When considering the severity of coronary stenosis only seen by CTA, 79% of plaques caused minimal or mild luminal stenosis (211/266). Conversely, ICA detected plaque only in 3% (14/513) of segments where CTA was negative. Regarding segment scores, CTA showed more than two times as many segments with plaque compared to ICA, and also the overall degree of stenosis caused by the plaques was almost twice. Overall 52% (37/71) of the patients moved to a higher risk category, while 1% (1/71) moved to a lower category using CTA based measurements as compared to ICA based measurements

5.2.5 Coronary CTA radiomics to identify plaques with napkin-ring sign

There was no significant difference between the NRS and non-NRS groups regarding patient characteristics and scan parameters. Among conventional quantitative

imaging parameters, there was no significant difference between NRS and non-NRS plaques. Furthermore, none of the conventional parameters had an AUC value above 0.8. Overall, 4440 radiomic parameters were calculated for each atherosclerotic lesion. Out of all calculated radiomic parameters, 20.6% (916/4440) showed a significant difference between plaques with or without NRS (all $p < 0.0012$). Of the 44 calculated first-order statistics 25.0% (11/44) was significant. Out of the 3585 calculated gray level co-occurrence matrix (GLCM) statistics 20.7% (742/3585) showed a significant difference between the two groups. Among the 55 gray level run length matrix (GLRLM) parameters 54.5% (30/55) were significant, while 17.6% (133/756) of the calculated 756 geometry based parameters had a $p < 0.0012$. Among all 4440 radiomic parameters 9.9% (440/4440) had an AUC value greater than 0.80. Cluster analysis revealed that the optimal number of clusters among radiomic features in our dataset is 44. Radiomic parameters had higher AUC values (as compared to conventional quantitative features) and identified lesions showing the NRS significantly better as compared to conventional metrics.

5.2.6 Diagnostic performance of on-site CT-FFR

We enrolled 44 patients with 60 lesions. The mean effective diameter stenosis was $43.6 \pm 16.9\%$. The average time taken to generate the automatic lumen segmentation of the entire tree was 20 seconds. The lumen segmentation and manual adjustment was performed in 9 minutes, (range: 3-25 min). Following the review and corrections to the lumen segmentation, the CT-FFR simulation was performed in 5 seconds. The mean on-site CT-FFR value was 0.77 ± 0.15 . Bland-Altman plot revealed that CT-FFR underestimates invasive FFR values by 0.07 ($p < 0.001$). Regression of the differences on the average of the 2 methods revealed, that the bias is proportional to the FFR values. Lower FFR values have higher bias, while higher values have lower bias (Standardized $\beta = -0.48$; $p < 0.001$). The ratio of true positive CT-FFR was 32% (19/60 lesions), true negative 47% (28/60 lesions), false positive 18% (11/60 lesions) and false negative 3% (2/60 lesions). CT-FFR with a threshold of ≤ 0.80 showed a high AUC value (0.89 [CI: 0.79-0.96]) with sensitivity of 91%, specificity 72%, positive predictive value 63%, negative predictive value 93% and an accuracy of 78%, while EDS with a $\geq 50\%$ cut-off showed a moderate AUC value (0.74 [CI: 0.58-0.87]) with a sensitivity of 52%, specificity 87%, positive predictive value 69% and negative predictive value of 77%. On-site CT-FFR demonstrated significantly better diagnostic performance as compared to EDS based assessment (AUC: 0.89 vs. 0.74 respectively; $p < 0.001$). Inter-reader analysis revealed excellent reproducibility for CT-FFR values (ICC=0.90).

5.3 Findings regarding epicardial adipose tissue compartment

5.3.1 Intrathoracic fat, biomarkers and coronary Plaques

In total, 342 patients were analysed. All four fat depots were highly correlated with each other and showed a modest positive correlation with BMI. The largest adipose tissue depot, extracardiac fat (volume $99.9 \pm 63.2 \text{ cm}^3$), was most strongly correlated with BMI, ($r = 0.45$, $p < 0.001$). The pericoronary fat depot (volume $29.9 \pm 17.1 \text{ cm}^3$) was least correlated to BMI ($r = 0.21$, $p < 0.001$). Despite no difference in BMI ($p = 0.18$), patients with coronary plaque had higher volumes of all fat depots as compared to patients without plaque (all $p < 0.01$). We used logistic regression to determine the association between fat depots and the presence of plaque on a per patient basis. All four fat depots were associated with the presence of any coronary artery plaque in unadjusted analysis, all $p < 0.001$. In adjusted analyses only pericoronary fat were found to be independently associated to the presence of coronary artery plaque ($p = 0.006$), while epicardial, periaortic and extracardiac fat depots

were not (all $p \geq 0.08$).

We also examined the correlation between the various fat depots and markers of inflammation independent of CAD. Circulating hsCRP and PAI-1 levels showed a modest positive correlation with all fat depots (all $p \leq 0.003$). Whereas, TNF α level showed a modest positive correlation only with the perivascular fat depots, such as the pericoronary and periaortic fat compartments ($p < 0.0001$ and $p = 0.02$, respectively). MCP-1 correlated with the fat compartments closest to the heart, pericoronary and epicardial fat compartments ($p < 0.0001$ and $p = 0.006$, respectively). On the other hand, adiponectin was not associated with the pericoronary fat depot. However, it showed a modest negative correlation with epicardial ($p = 0.001$), periaortic ($p < 0.0001$) and extracardiac ($p < 0.000$) fat compartments.

5.3.2 Heritability of epicardial adipose tissue quantity

Overall, 180 twins (57 MZ twin pairs, 33 DZ twin pairs) were included in the current study from the BUDAPEST-GLOBAL study. Co-twin correlations between the siblings showed that for all three parameters, MZ twins have stronger correlations than DZ twins, suggesting prominent genetic effects (EAT: $r_{MZ} = 0.81$, $r_{DZ} = 0.32$; SAT: $r_{MZ} = 0.80$, $r_{DZ} = 0.68$; VAT: $r_{MZ} = 0.79$, $r_{DZ} = 0.48$). For all three fat compartments AE model excluding common environmental factors proved to be best fitting [EAT: A: 73% (95% CI = 56%-83%), E: 27% (95% CI = 16-44%); SAT: A: 77% (95% CI = 64%-85%), E: 23% (95% CI = 15%-35%); VAT: 56% (95% CI = 35%-71%), E: 44% (95% CI = 29%-65%)]. In multi-trait model fitting analysis, overall contribution of genetic factors to EAT, SAT and VAT was 80%, 78% and 70%, whereas that of environmental factors was 20%, 22% and 30%, respectively. Results of the multi-variate analysis suggest that a common latent phenotype is associated with the tissue compartments investigated. Based on our results, 98% (95% CI = 77%-100%) of VAT heritability can be accounted by this common latent phenotype which also effects SAT and EAT heritability. This common latent phenotype accounts for 26% (95% CI = 13%-42%) of SAT and 49% (95% CI = 32%-72%) of EAT heritability. This common latent phenotype is influenced by genetics in 71% (95% CI = 54%-81%) and environmental effects in 29% (95% CI = 19%-46%). In addition, our results suggest that none of the phenotypes are independent of the other two, thus the heritability of EAT or SAT or VAT phenotype is associated with the remaining two phenotypes.

5.4 Results on structured clinical reporting performance

5.4.1 Structured reporting

In total, 500 consecutive coronary CTAs were included in the analysis (mean age 59.6 ± 12.5 years, 42.0% female gender and mean BMI 28.5 ± 5.0 kg/m²). We detected a total agreement between manual and automated CAD-RADS classification in 80.2 % of the cases. The agreement in stenosis categories was 86.8%. In addition, we investigated the agreement in modifiers with the following results: 95.6% for V, 95.8% for N, 96.8% for S, and 99.4% for G. Distribution of modifiers was N: 15.0% vs 17.2%, S: 6.0% vs 9.2%, V: 11.8% vs 15.4%, G: 1.8% vs 2.4%, for manual vs automated, respectively ($p < 0.05$ for N, S, V and $p = 0.25$ for G). We detected significantly higher agreement of the modifier “V” after the individual training (first vs. second 50 cases, $p = 0.047$). The agreement of other modifiers and stenosis categories did not show any significant improvement ($p > 0.05$ for all).

6 Discussion

6.1 Cardiac CT image quality

We have performed two randomized, single-center clinical trials to assess the efficacy of esmolol and to test the efficiency of a novel iodinated-contrast agent injection protocol. We have conducted two additional prospective studies to test the effect of iterative image reconstruction in plaque volumes and to investigate the image quality of coronary CTA in HTX patients.

In our first clinical trial we compared IV esmolol vs IV metoprolol for HR control in patients who underwent coronary CTA because of suspected coronary artery disease. We showed that esmolol with a stepwise bolus administration protocol is at least as efficacious as the standard of care metoprolol to achieve the optimal HR (<65 beats/min) during coronary CTA. Furthermore, we have demonstrated that IV esmolol allows a safe HR control for coronary CTA examination even if it is administered in relatively high doses with a dosage scheme independent of body weight. The rapid onset and offset of effects of esmolol make this intravenous drug a potential alternative of the standard of care metoprolol in the daily routine coronary CTA service.

In our next randomized clinical trial we have demonstrated that the novel four-phasic contrast injection protocol developed by us, resulted in a 65% reduction of the extravasation rate as compared to the conventionally used three-phasic CM injection-protocol in coronary CTA. The addition of a saline pacer bolus to the three-phasic CM injection-protocol is easy to implement at no additional cost. Our study is the first to describe the four-phasic CM injection-protocol, in which a saline pacer bolus is added to the conventional three-phasic CM protocol to reduce the risk of extravasation.

In our prospective observational study on image quality we demonstrated that IMR improves both qualitative and quantitative coronary CTA image quality parameters over HIR and FBP. We found IMR to improve CNR in the proximal, as well in the distal coronary artery segments. By quantitative coronary plaque assessment, we found a significant reduction in overall plaque volume and calcified plaque volume with the use of IMR as compared to HIR and FBP techniques. To the best of our knowledge our study provided the first evidence for reduced calcified atherosclerotic plaque volumes in the coronaries as quantified with IMR and compared to HIR and FBP technique.

In our fourth clinical study on image quality, we found that scans of HTx recipients had better coronary CTA image quality than did scans of a matched control group with similar HRs. Despite the relatively high HR of HTx recipients, the number of nondiagnostic segments was low (5.8%), suggesting that coronary CTA with prospective ECG-triggering is a robust diagnostic tool with low radiation dose in this patient population.

In these four clinical investigations we have demonstrated that, 1) ultrashort acting beta blockers might be a safe alternative in heart rate control before coronary CTA, 2) by implementing innovative CM injection protocols the CM extravasation rate can be reduced significantly, 3) the new reconstruction algorithms improve coronary CTA image quality and 4) despite the higher heart rates in HTX patients the coronary CTA image quality is excellent.

6.2 Imaging coronary atherosclerotic plaques

6.2.1 *Ex vivo studies*

One of the most important findings of our coronary plaque imaging projects was the identification of a novel radiological sign that we have named as ‘napkin-ring sign’. The NRS is a qualitative plaque feature and can be defined in a noncalcified plaque cross-section by the presence of two features: a central area of low CT attenuation that is apparently in contact with the lumen; and a ring-like higher attenuation plaque tissue surrounding this central area.

The current clinically used coronary CTA classification of coronary atherosclerotic plaque composition is based on the presence or absence of calcification and was initially suggested in early coronary CTA studies using 4-slice multidetector CT technology with limited spatial and temporal resolution. Although this classification has demonstrated that presence of NCP has some incremental value over the detection of CP in predicting adverse cardiovascular events, its ability to distinguish individual plaques that may be at higher risk for cardiovascular events is limited. Therefore, as a next step we have developed a novel plaque classification scheme, which differentiates three types of non-calcified plaques: napkin-ring sign, heterogeneous and homogenous plaque. Our data demonstrates that a qualitative assessment of the attenuation pattern of NCP by coronary CTA under *ex vivo* conditions significantly improves diagnostic accuracy for the detection of advanced plaque and TCFA as determined by histopathology compared with the conventional assessment of plaque composition ($p < 0.05$ for both). Remarkably, both heterogeneous appearances of NCP and NRS are highly specific for the presence of both advanced plaque and TCFA in histopathology (specificity: 98.9% and 94.1%, respectively).

In our third *ex vivo* investigation, we have described a robust approach for data acquisition, coregistration, and systematic comparison of non-invasive (coronary CTA) and invasive (intravascular US, OFDI) imaging modalities with the standard of reference (histologic examination). In this study we have demonstrated that (a) Various imaging features of plaques are associated with early plaque (normal cross section at coronary CT angiography and fibrous at OFDI) and advanced plaque (mixed at coronary CT angiography, any calcified plaque at intravascular US, and lipid-rich plaque at OFDI); (b) The overall performance of OFDI for differentiating early from advanced plaque is significantly better than that of intravascular US and coronary CT angiography. Overall, the performance of each modality for differentiating early from advanced plaques reflects the differences in the physics behind these imaging methods.

A sequential imaging strategy using coronary CTA to identify high-risk plaque features such as the NRS, followed by invasive imaging tools to confirm the presence of vulnerable plaques might provide a framework suitable to identify individuals with the highest risk to develop acute coronary syndromes.

6.2.2 *In vivo studies*

In a prospective clinical study we have demonstrated that ICA sees only half as many segments with plaque and underestimates plaque sizes compared to coronary CTA in patients with moderate, mild, and minimal plaques. These differences might have a significance in patient risk stratification and patient management. In 78% of reclassified subjects, reclassification was solely caused by CTA classifying the patients as extensive (more than 4 segments with plaque) compared to ICA, which classified them as non-extensive, whereas in 22%, it was caused by CTA overrating the degree of obstruction.

In our subsequent retrospective case-control study we demonstrated that coronary

plaques consist of sufficient number of voxels to conduct radiomic analysis. Importantly, 20.6% of radiomic parameters showed a significant difference between plaques with or without napkin-ring sign, whereas conventional CT metrics (such as plaque volume, positive remodelling) did not show any difference. Furthermore, several radiomic parameters had a higher diagnostic accuracy in identifying NRS plaques than conventional quantitative measures. Cluster analysis revealed that many of these parameters are correlated with each other; however, there are several distinct clusters, which imply the presence of various features that hold unique information on plaque morphology. We demonstrated that radiomics has the potential to identify a qualitative high-risk plaque feature that currently only experts are capable of. Furthermore, our findings indicate that radiomics can quantitatively describe qualitative plaque morphologies and therefore have the potential to decrease intra- and inter-observer variability by objectifying plaque assessment.

In these *ex vivo* and *in vivo* investigations, we have assessed morphological characteristics of CAD. However, the functional aspects of coronary plaques, i.e. the presence or absence of lesion specific ischemia have important therapeutic and prognostic implications. Therefore, in our prospective two-center study we evaluated the diagnostic accuracy of a new rapid on-site CT-FFR algorithm. We have demonstrated that this algorithm has a good diagnostic accuracy when compared with the reference standard invasive FFR. The CT-FFR algorithm showed excellent intra- and inter-reader reproducibility. For widespread adoption of a new technology, it must complement existing care pathways, be accurate, reproducible, easy to use, cost-effective, and provide additional beneficial diagnostic information. On-site CT-FFR demands excellent image quality and additional operator time for semiautomated 3D coronary lumen segmentation; therefore, fully automated lumen segmentation could greatly improve the workflow.

6.3 Adipose tissue and coronary artery disease

We have conducted two studies aiming to decipher the role of adipose tissue compartment in the development of coronary artery disease and assess the heritability of adipose tissue quantities. In our first study we have provided a mechanistic view on various fat compartments located in the thorax and their relationship to coronary artery plaque and systemic markers of inflammation. We found that all four thoracic fat depots (pericoronary, epicardial, periaortic and extracardiac adipose tissue) were higher in patients with coronary plaque compared to those without despite no difference in BMI. The strength of association to coronary plaque was dependent on the proximity of the fat depot to the coronary arteries. Interestingly, the fat depots farther from the coronary vasculature (epicardial, periaortic, and extracardiac) attenuated in their association to CAD after adjustment for cardiovascular risk factors. Furthermore, circulatory biomarkers of inflammation showed the strongest positive correlation with fat compartments closest to the coronary arteries. Our study further extends the data regarding the relationship of the local fat volumes closest to the heart and their relationship to CAD.

In our classical twin study, we demonstrated that genetics have substantial, while environmental factors have only a modest influence on EAT, SAT and VAT volumes. Our findings show that common and specific genetic effects both play an important role in developing these phenotypes. None of the phenotypic appearance of EAT, SAT and VAT proved to be completely independent of the other two. To the best of our knowledge, this is the first clinical study to evaluate the genetic and environmental dependence of EAT quantity and assessed simultaneously the joint heritability of EAT, SAT and VAT in twin pairs.

6.4 Structured reporting

The utilization of structured reporting platforms in reading and reporting of coronary CTA findings allows the implementation of automatic classification into medical reporting, which substantially reduces human error and thus improves data integrity. The most widely used classification is coronary CTA reporting is the CAD-RADS scheme, developed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography. Our study underlined the use of structured reporting with built in automatic classification algorithms. Total agreement between manual and automated classification was 80.2%. The CAD-RADS categories were mis-classified by clinicians in approximately one fifth of the patients. We have identified several potential pitfalls that could hinder the primary aim of CAD-RADS, namely, to provide consistent CTA reports in a standardized fashion. Structured reporting platforms with automated score calculations might improve data quality and support clinical decision making.

7 Summary of novel scientific findings

1. We showed that intravenous esmolol with a stepwise bolus administration protocol is at least as efficacious as the standard of care metoprolol to achieve the optimal HR (<65 beats/min) during coronary CTA. Esmolol allows a safe HR control for coronary CTA examination even if it is administered in relatively high doses with a dosage scheme independent of body weight.
2. We have developed a novel four-phasic contrast injection protocol, which results in a 65% reduction of the extravasation rate as compared to the conventionally used three-phasic CM injection-protocol in coronary CTA.
3. The utilization of iterative model reconstruction leads to a significantly improved coronary CTA image quality with improved visualization of the distal vessel segments as compared to the conventional filtered back reconstruction techniques.
4. Coronary CTA of heart transplant recipients is feasible and has a significantly better image quality as compared to a control group with similar heart rates. Our findings suggest that invasive coronary angiography could be replaced by coronary CTA in experienced centers to screen heart transplant recipients for cardiac allograft vasculopathy.
5. We have identified a novel coronary CTA imaging biomarker of high-risk atherosclerotic plaques and named it as ‘napkin-ring sign’.
6. The napkin-ring sign has a high specificity and high positive predictive value for the presence of advanced lesions as defined by histology.
7. The qualitative assessment of the CT attenuation pattern of non-calcified plaque tissue improves diagnostic accuracy of coronary CTA to identify advanced atherosclerotic lesions and thin-cap fibroatheromas using histology as the reference standard.
8. We have described a robust *ex vivo* experimental approach for data acquisition, coregistration, and systematic comparison of non-invasive and invasive imaging modalities with the standard of reference (histologic examination).
9. We have demonstrated that various imaging features of plaques are associated with early plaque (normal cross section at coronary CTA and fibrous plaque at OFDI) and advanced plaque (partially calcified plaque at coronary CTA, any calcified plaque at intravascular US, and lipid-rich plaque at OFDI).
10. The overall performance of OFDI for differentiating early from advanced plaque is

significantly better than that of intravascular US and coronary CT angiography.

11. In a prospective clinical study we have demonstrated that invasive coronary angiography identifies only half as many coronary segments with plaque and underestimates plaque sizes compared to coronary CTA. Therefore, ICA might underestimate patient risk because of the insufficient recognition of nonobstructive plaques.
12. We have developed a novel technique for radiomic analysis of coronary CTA images and demonstrated that coronary plaques consist of sufficient number of voxels to conduct radiomic analysis.
13. We showed that radiomic parameters have a higher diagnostic accuracy in identifying plaques with napkin-ring signs than conventional quantitative measures.
14. In our prospective two-center study we have demonstrated the feasibility of a rapid on-site CT-FFR approach to assess the hemodynamic significance of coronary artery plaque.
15. We have demonstrated that on-site CT-FFR algorithm has a good diagnostic accuracy when compared with the reference standard invasive FFR.
16. We showed that the diagnostic performance of this CT-FFR simulation algorithm is robust and does not depend on the readers who adjust the semiautomated lumen segmentation.
17. We showed that among the thoracic fat depots, pericoronary fat is associated with coronary atherosclerosis independently of the standard measures of obesity such as BMI.
18. The association of pericoronary fat quantity with inflammatory biomarkers but not adiponectin (a marker of visceral fat) suggests that while systemic inflammation plays a role in the pathogenesis of coronary atherosclerosis, there are additional local effects that exist.
19. In a classical twin study we demonstrated that genetics have substantial, while environmental factors have only a modest influence on epicardial, subcutaneous and visceral adipose tissue volumes.
20. We showed that common and specific genetic effects may be involved in the heritability of all three adipose tissue quantities.
21. We have developed a structured reporting platform for clinical coronary CTA interpretation that is used in clinical practice at the Heart and Vascular Center of the Semmelweis University.
22. We have demonstrated that the use of structured reporting platforms in reporting coronary CTA findings allows the implementation of automatic classification into medical reporting, which substantially reduces human error and thus improves data integrity

8 List of publications of the applicant

8.1 International publications related to the present thesis

Manuscripts published before the PhD degree defence (before 2011)

1. Ferencik M, Nomura CH, **Maurovich-Horvat P**, Hoffmann U, Pena AJ, Cury RC, Abbar S, Nieman K, Fatima U, Achenbach S, Brady TJ
Quantitative parameters of image quality in 64-slice computed tomography angiography of the coronary arteries
EUROPEAN JOURNAL OF RADIOLOGY 57:(3) pp. 373-379. (2006)
Independent citations: 78 Dependent citations: 16 Total: 94
IF: 1.332
2. **Maurovich-Horvat P**, Hoffmann U, Vorpahl M, Nakano M, Virmani R, Alkadhi H
The napkin-ring sign: CT signature of high-risk coronary plaques?
JACC-CARDIOVASCULAR IMAGING 3:(4) pp. 440-444. (2010)
Independent citations: 66 Dependent citations: 25 Total: 91
IF: 5.528
3. van der Giessen AG, Toepker MH, Donnelly PM, Bamberg F, Schlett CL, Raffle C, Irlbeck T, Lee H, van Walsum T, **Maurovich-Horvat P**, Gijzen FJ, Wentzel JJ, Hoffmann U
Reproducibility, accuracy, and predictors of accuracy for the detection of coronary atherosclerotic plaque composition by computed tomography: an ex vivo comparison to intravascular ultrasound
INVESTIGATIVE RADIOLOGY 45:(11) pp. 693-701. (2010)
Independent citations: 17 Dependent citations: 18 Total: 35
IF: 4.670
4. Stolzmann P, Goetti RP, **Maurovich-Horvat P**, Hoffmann U, Flohr TG, Leschka S, Alkadhi H
Predictors of Image Quality in High-Pitch Coronary CT Angiography.
AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY 197:(4) pp. 851-858. (2011)
Independent citations: 17 Dependent citations: 3 Total: 20
IF: 2.775

Manuscripts published after PhD degree defence (after 2011)

5. **Maurovich-Horvat P**, Schlett CL, Alkadhi H, Nakano M, Otsuka F, Stolzmann P, Scheffel H, Ferencik M, Kriegel MF, Seifarth H, Virmani R, Hoffmann U
The Napkin-Ring Sign Indicates Advanced Atherosclerotic Lesions in Coronary CT Angiography
JACC-CARDIOVASCULAR IMAGING 5:(12) pp. 1243-1252. (2012)
Independent citations: 43 Dependent citations: 16 Total: 59
IF: 6.164
6. Scheffel H, Stolzmann P, Schlett CL, Engel LC, Major GP, Karolyi M, Do S, **Maurovich-Horvat P**, Hoffmann U

Coronary artery plaques: Cardiac CT with model-based and adaptive-statistical iterative reconstruction technique.

EUROPEAN JOURNAL OF RADIOLOGY 81:(3) pp. e363-e369. (2012)

Independent citations: 80 Dependent citations: 8 Total: 88

IF: 2.512

7. **Maurovich-Horvat P**, Schlett CL, Alkadhi H, Nakano M, Stolzmann P, Vorpahl M, Scheffel H, Tanaka A, Warger WC nd, Maehara A, Ma S, Kriegel MF, Kaple RK, Seifarth H, Bamberg F, Mintz GS, Tearney GJ, Virmani R, Hoffmann U
Differentiation of early from advanced coronary atherosclerotic lesions: systematic comparison of CT, intravascular US, and optical frequency domain imaging with histopathologic examination in ex vivo human hearts.

RADIOLOGY 265:(2) pp. 393-401. (2012)

Independent citations: 11 Dependent citations: 11 Total: 22

IF: 6.339

8. Puchner SB, Ferencik M, Karolyi M, Do S, **Maurovich-Horvat P**, Kauczor HU, Hoffmann U, Schlett CL

The effect of iterative image reconstruction algorithms on the feasibility of automated plaque assessment in coronary CT angiography.

INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOVASCULAR IMAGING 29:(8) pp. 1879-1888. (2013)

Independent citations: 5 Dependent citations: 5 Total: 10

IF: 2.322

9. Schlett CL, **Maurovich-Horvat P**, Ferencik M, Alkadhi H, Stolzmann P, Scheffel H, Seifarth H, Nakano M, Do S, Vorpahl M, Kauczor HU, Bamberg F, Tearney GJ, Virmani R, Hoffmann U

Histogram Analysis of Lipid-Core Plaques in Coronary Computed Tomographic Angiography: Ex Vivo Validation Against Histology.

INVESTIGATIVE RADIOLOGY 48:(9) pp. 646-653. (2013)

Independent citations: 8 Dependent citations: 9 Total: 17

IF: 4.453

10. **Maurovich-Horvat P**, Ferencik M, Voros S, Merkely B, Hoffmann U
Comprehensive plaque assessment by coronary CT angiography.

NATURE REVIEWS CARDIOLOGY 11:(7) pp. 390-402. (2014)

Independent citations: 84 Dependent citations: 25 Total: 109

IF: 9.183

11. Ferencik M, Schlett CL, Ghoshhajra BB, Kriegel MF, Joshi SB, **Maurovich-Horvat P**, Rogers IS, Banerji D, Bamberg F, Truong QA, Brady TJ, Nagurney JT, Hoffmann U

A Computed Tomography-Based Coronary Lesion Score to Predict Acute Coronary Syndrome Among Patients With Acute Chest Pain and Significant Coronary Stenosis on Coronary Computed Tomographic Angiogram.

AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY 110:(2) pp. 183-189. (2012)

Independent citations: 26 Dependent citations: 15 Total: 41

IF: 3.209

12. Szilard Voros, **Pal Maurovich-Horvat**, Idean B Marvasty, Aruna T Bansal, Michael R Barnes, Gustavo Vazquez, Sarah S Murray, Viktor Voros, Bela Merkely, Bradley O Brown, G Russell Warnick
Precision phenotyping, panomics, and system-level bioinformatics to delineate complex biologies of atherosclerosis: Rationale and design of the "Genetic Loci and the Burden of Atherosclerotic Lesions" study
JOURNAL OF CARDIOVASCULAR COMPUTED TOMOGRAPHY 8:(6) pp. 442-451. (2014)
Independent citations: 6 Dependent citations: 3 Total: 9
IF: 2.289

13. **Maurovich-Horvat P**, Karolyi M, Horvath T, Szilveszter B, Bartykowszki A, Jermendy AL, Panajotu A, Celeng C, Suhai FI, Major GP, Csobay-Novak C, Huttl K, Merkely B
Esmolol is noninferior to metoprolol in achieving a target heart rate of 65 beats/min in patients referred to coronary CT angiography: A randomized controlled clinical trial.
JOURNAL OF CARDIOVASC COMPUTED TOMOGRAPHY 9:(2) pp. 139-145. (2015)
Independent citations: 4 Dependent citations: 1 Total: 5
IF: 2.472

14. **Maurovich-Horvat P**, Kallianos K, Engel LC, Szymonifka J, Schlett CL, Koenig W, Hoffmann U, Truong QA
Relationship of thoracic fat depots with coronary atherosclerosis and circulating inflammatory biomarkers.
OBESITY 23:(6) pp. 1178-1184. (2015)
Independent citations: 11 Dependent citations: 1 Total: 12
IF: 3.614

15. Szilveszter B, Elzomor H, Karolyi M, Kolossvary M, Raaijmakers R, Benke K, Celeng C, Bartykowszki A, Bagyura Z, Lux A, Merkely B, **Maurovich-Horvat P**
The effect of iterative model reconstruction on coronary artery calcium quantification.
INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOVASCULAR IMAGING 32:(1) pp. 153-160. (2016)
Independent citations: 19 Dependent citations: 2 Total: 21
IF 1.896

16. Kolossvary M, Szilveszter B, Edes IF, Nardai S, Voros V, Hartyanszky I, Merkely B, Voros S, **Maurovich-Horvat P**
Comparison of Quantity of Coronary Atherosclerotic Plaques Detected by Computed Tomography Versus Angiography
AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY 117:(12) pp. 1863-1867. (2016)
Independent citations: 3 Dependent citations: 5 Total: 8
IF: 3.398

17. Szilveszter B, Kolossvary M, Karady J, Jermendy AL, Karolyi M, Panajotu A, Bagyura Z, Vecsey-Nagy M, Cury RC, Leipsic JA, Merkely B, **Maurovich-Horvat P**

Structured reporting platform improves CAD-RADS assessment.

JOURNAL OF CARDIOVASCULAR COMPUTED TOMOGRAPHY 11:(6)

pp. 449-454. (2017)

IF: 3.095

18. Nagy E, Jermendy ÁL, Merkely B, **Maurovich-Horvat P**
Clinical importance of epicardial adipose tissue
ARCHIVES OF MEDICAL SCIENCE 13:(4) pp. 864-874. (2017)
Independent citations: 3 Dependent citations: 1 Total: 4
IF: 2.344

19. Kolossvary M, Karady J, Szilveszter B, Kitslaar P, Hoffmann U, Merkely B, **Maurovich-Horvat P**
Radiomic Features Are Superior to Conventional Quantitative Computed Tomographic Metrics to Identify Coronary Plaques With Napkin-Ring Sign
CIRCULATION-CARDIOVASCULAR IMAGING 10:(12) Paper e006843. 9 p. (2017)
Independent citations: 1 Total: 1
IF: 6.221

20. Kolossváry Márton, Szilveszter Bálint, Merkely Béla, **Maurovich-Horvat Pál**
Plaque imaging with CT—a comprehensive review on coronary CT angiography based risk assessment
CARDIOVASCULAR DIAGNOSIS AND THERAPY 7:(5) pp. 489-506. (2017)
Independent citations: 1 Dependent citations: 1 Total: 2
IF: -

21. Karolyi M, Szilveszter B, Kolossvary M, Takx RA, Celeng C, Bartykowszki A, Jermendy AL, Panajotu A, Karady J, Raaijmakers R, Giepmans W, Merkely B, **Maurovich-Horvat P**
Iterative model reconstruction reduces calcified plaque volume in coronary CT angiography.
EUROPEAN JOURNAL OF RADIOLOGY 87: pp. 83-89. (2017)
Independent citations: 3 Total: 3
IF: 2.843

22. Freiman M, Nickisch H, Prevrhal S, Schmitt H, Vembar M, **Maurovich-Horvat P**, Donnelly P, Goshen L
Improving CCTA-based lesions' hemodynamic significance assessment by accounting for partial volume modeling in automatic coronary lumen segmentation.
MEDICAL PHYSICS 44:(3) pp. 1040-1049. (2017)
Independent citations: 3 Dependent citations: 2 Total: 5
IF: 2.884

23. Karady J, Panajotu A, Kolossvary M, Szilveszter B, Jermendy AL, Bartykowszki A, Karolyi M, Celeng C, Merkely B, **Maurovich-Horvat P**
The effect of four-phasic versus three-phasic contrast media injection protocols on extravasation rate in coronary CT angiography: a randomized controlled trial.
EUROPEAN RADIOLOGY 27:(11) pp. 4538-4543. (2017)
Dependent citations: 2 Total: 2

IF: 4.027

24. Kolossvary M, Kellermayer M, Merkely B, **Maurovich-Horvat P**
Cardiac Computed Tomography Radiomics: A Comprehensive Review on Radiomic Techniques
JOURNAL OF THORACIC IMAGING 33:(1) pp. 26-34. (2018)
Independent citations: 5 Dependent citations: 2 Total: 7
IF: 1.624

25. Jermendy AL, Kolossvary M, Drobni ZD, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Karady J, Voros S, Lamb HJ, Merkely B, Jermendy G, **Maurovich-Horvat P**
Assessing genetic and environmental influences on epicardial and abdominal adipose tissue quantities: A classical twin study.
INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY 42: pp. 163-168. (2018)
IF: 5.151

26. Donnelly PM, Kolossvary M, Karady J, Ball PA, Kelly S, Fitzsimons D, Spence MS, Celeng C, Horvath T, Szilveszter B, van Es HW, Swaans MJ, Merkely B, **Maurovich-Horvat P**
Experience With an On-Site Coronary Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve Algorithm for the Assessment of Intermediate Coronary Stenoses.
AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY 121:(1) pp. 9-13. (2018)
Independent citations: 2 Total: 2
IF: 3.171

27. Bartykowszki A, Kolossvary M, Jermendy AL, Karady J, Szilveszter B, Karolyi M, Balogh O, Sax B, Merkely B, **Maurovich-Horvat P**
Image Quality of Prospectively ECG-Triggered Coronary CT Angiography in Heart Transplant Recipients
AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY 210:(2) pp. 314-329. (2018)
Independent citations: 1 Total: 1
IF: 3.125

28. Giannopoulos AA, Mitsouras D, Bartykowszki A, Merkely B, Chatzizisis YS, Buechel RR, Kaufmann PA, Gaemperli O, **Maurovich-Horvat P**
High-Risk Plaque Regression and Stabilization: Hybrid Noninvasive Morphological and Hemodynamic Assessment.
CIRCULATION-CARDIOVASCULAR IMAGING 11:(7) Paper e007888. (2018) **IF: 6.221**

8.2 Publications in Hungarian language related to the present thesis

29. **Maurovich-Horvat P**, Bartykowszki A, Kerecsen G, Thury A, Károlyi M, Balázs G, Várady E, Tóth L, Pintér N, Szukits S, Koložsvári R, Hoffer K, Király I, Nagy L, Hüttl K, Préda I, Palkó A, Kiss RG, Battyány I, Merkely B
A koronária-CT-angiográfia leletezése. A Magyar Kardiológusok Társasága Szív-CT Munkacsoportjának és a Magyar Radiológusok Társasága Szív Képkötő Diagnosztikai Szekciójának közös ajánlása.
CARDIOLOGIA HUNGARICA 43:(5) pp. 275-281. (2013)

30. Maurovich-Horvat P

Vulnerábilis koszorúér-plakkok vizsgálata: genomikától a képi markerekig.
ORVOSKÉPZÉS 88:(2) pp. 275-277. (2013)

31. Drobni Zs, Karády J, **Maurovich-Horvat P**
Szív-CT szerepe a cardiovascularis rizikóbecslésben
MAGYAR CSALÁDORVOSOK LAPJA 2015:(5) pp. 40-42. (2015)
32. Bartykowszki A, Tóth L, Kerecsen G, Jermendy ÁL, Kolossváry M, Karády J, Szilveszter B, Károlyi M, Suhai FI, Panajotu A, Kolozsvári R, Balázs Gy, Hüttl K, Thury A, Batthyány I, Kiss RG, Merkely B, **Maurovich-Horvat P**
A koronária-CT-angiográfia értelmezése és leletezése. A Magyar Kardiológusok Társasága Kardiovaszkuláris Képalkotó Munkacsoportjának ajánlása.
CARDIOLOGIA HUNGARICA 47:(1) pp. 2-9. (2017)
33. Drobni Zs D, Kolossváry M, Karády J, Jermendy ÁL, Littvay L, Tárnoki Á D , Tárnoki D L , Voros Sz, Jermendy Gy, Merkely B, **Maurovich-Horvat P**
Van-e összefüggés az epikardiális zsírszövet és a koszorúér-betegség között?
CARDIOLOGIA HUNGARICA 47:(1) pp. 25-29. (2017)
34. Bagyura Z, Kolossvary M, Merkely B, **Maurovich-Horvat P**
A coronariarendszer komputertomográfiás vizsgálata - Országos Plakk Regiszter és Adatbázis (OPeRA)
ORVOSI HETILAP 158:(3) pp. 106-110. (2017)
IF: 0.322

8.3 Editorials related to the present thesis

35. **Maurovich-Horvat P**
The whole is more than the sum of its parts-Aristotle.
EUROPEAN HEART JOURNAL-CARDIOVASC IMAGING 18:(3) pp. 294-295. (2017)
36. **Maurovich-Horvat P**
The left main stem: The barometer of coronary artery disease severity?
JOURNAL OF CARDIOVASC COMPUTED TOMOGRAPHY 12:(3) pp. 238-239. (2018)

8.4 Scientometric data

Total impact factors: **488.411**

The impact factor of first and last author publications: **183.28**

Total number of citations: **3100**

Independent citations: **2601**

Hirsch index: **19**

The impact factor of publications part of the current thesis: **103.184**

First and last author publications: **76.738**

The total and independent citation numbers of publications part of the current thesis:
668/497

Maurovich-Horvat Pál tudományos és oktatási munkásságának összefoglalása
MTA V. Orvostudományi Osztály (2018.10.18.)

Tudományos és oktatási közlemények	Szám		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk²	125	---	---	---
szakcikk, nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű	---	75	2307	2707
szakcikk, hazai idegen nyelvű	---	1	1	1
szakcikk, magyar nyelvű	---	10	4	6
szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként ³	---	4	66	80
összefoglaló közlemény	---	22	125	172
rövid közlemény	---	13	92	123
II. Könyv	0	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
b) Szakkönyv, tankönyv szerkesztőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
bb) Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	8	---	---	---
idegen nyelvű	---	3	0	0
magyar nyelvű	---	1	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	4	0	0
IV. Konferenciaközlemény⁴	2	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)		4	0	0
Tudományos közlemények összesen (I.-IV.)	---	131	2595	3089
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	135	---	2595	3089
V. További tudományos művek	21	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is	---	14	2	3
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	7	1	1
VI. Idézett absztraktok⁵	4	---	3	7
Idézettség száma¹	---	---	2601	3100

Hirsch index⁶	19	---	---	---
g index⁶	56	---	---	---

Speciális tudományometriai adatok	Száma	Összes hivatkozás
Első szerzős folyóiratcikkek száma ^{2*}	19	499
Utolsó szerzős folyóiratcikkek száma ^{2*}	30	79
Az utolsó tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2011 -) teljes tudományos folyóiratcikkek	95	783
Az utolsó 10 év (2008-2018) tudományos, teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	115	1019
A legmagasabb idézettségű közlemény idézettsége (az összes idézettség százalékában)	1265	40,81%
További, az MTMT-ben nyilvántartott idézetek száma, amelyek nem szerepelnek a WOS és/vagy Scopus rendszerben	151	
Jelentés, guideline	4	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő ⁷	0	0

*Az MTMT nem tudja szolgáltatni a megosztott első és megosztott utolsó szerzőség adatokat. Ezeket a kérelmezőnek a doktori eljárás folyamán a 3. sz. adatlapon kell feltüntetnie.

Megjegyzések:

¹ kizárólag a WOS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott idézetek száma az egyéb adatbázisokból, egyéb típusú idézőkből, valamint disszertációkból az MTMT-be feltöltött, azonosítószámmal rendelkező idézők nélkül

² lektorált, tudományos folyóiratban

³ a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja

⁴ konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben

⁵ nem idézett absztrakt itt nem kerül az összesítésbe

⁶ a disszertáció és egyéb típusú idéző nélküli összes idézővel számolva

⁷ közreműködés esetén a csoportos szerzőségű közlemények idézettsége külön értékelendő, és nem számítható be az összesített idézetek közé

Acknowledgements

First and foremost, I would like to express my gratitude to **Professor Béla Merkely**, my mentor during the past 20 years. Professor Merkely's support and guidance was instrumental for me throughout my entire clinical and scientific career. Professor Merkely's trust and positive attitude towards me as a medical student and later PhD student was a decisive factor to return back to Hungary after my studies and research fellowships at foreign universities. It was due to his visionary thinking that the Heart and Vascular Center of the Semmelweis University is equipped with the latest generation cardiac CT scanner, which allowed me to continue my research work after I have returned back from Boston.

I would like to gratefully thank the support of **Professor Udo Hoffmann**, whom I consider not only a mentor but a good friend of mine. I have had the privilege to spent three years in Professor Hoffmann's research group at the Massachusetts General Hospital and Harvard University. Under his guidance I have learnt image interpretation and the cornerstones of clinical research and cardiovascular epidemiology. With his support, I was able to graduate at the School of Public Health of Harvard University, which was truly a life changing experience.

My third mentor was **Professor György Jermendy**, from whom I have learnt patients, persistence, discipline and that hard work always pays off.

I also thank to my former and current colleagues for their support throughout my career as medical student, PhD student and clinician at the Heart and Vascular Center. I would like to thank to **Pál Soós** and **Violetta Kékesi** and who helped and supported me early of my work as student researcher and PhD student.

I had the chance to collaborate with extraordinary researchers worldwide. I am especially grateful to **Maros Ferencik**, **Koen Nieman**, **Brian Ghoshharja** and **Szilard Voros** for their insights, support and friendship.

Of course, I could not have done all these research projects described in this thesis without an amazing team of students, fellows and co-workers. First and foremost, I would like to express my gratitude to my current enthusiastic and hardworking team of PhD students and fellows: **Márton Kolossváry**, **Bálint Szilveszter**, **Júlia Karády**, **Zsófia Drobni**, **Ádám Jermendy**, **Andrea Bartykowszki** and **Judit Simon**. I am also grateful to my former PhD students and teammates: **Mihály Károlyi**, **Csilla Celeng**, **Tamás Horváth** and **Zsolt Bagyura**. The co-workers our imaging department enabled the successful completion of research projects. I would like to thank to **Alexisz Panajotu**, **Ferenc Suhai**, **Csaba Csobay-Novák**, **György Balázs**, **Professor Kalman Hüttl** and to the devoted assistants and radiographers.

The funding and support is essential for a successful research program. I would like to express my gratitude to the NKFIH and to the Hungarian Academy of Sciences. The 'Lendület' grant provided security and independence and allowed us to establish the Cardiovascular Imaging Research Group. I would like to thank to **Ildikó Haranginé**, **Ilona Berzéné Péntes** and **Miklós Idei** for their constant help and support. In addition, I would like to thank to **Rozina Cselovszky** my assistant who provided essential administrative support.

Finally, I am thankful to **my family, to my parents, sister and brother and to my mother in law**. My wife **Ágnes** and our two beautiful sons **Benedek** and **Domonkos** kept me going throughout the years and supported even my wildest ideas, I am eternally thankful to them.

MTA Doktori Értekezés Tézisei

A szív komputer-tomográfias vizsgálatának új klinikai perspektívái

Dr. Maurovich Horvat Pál

Semmelweis Egyetem
Szív- és Érgyógyászati Klinika



Budapest

2018

Tartalomjegyzék

1	Bevezetés	3
2	Háttér	3
3	Cékitűzések	6
3.1	A szív-CT képminőségének és biztonságosságának javítása	6
3.2	Az ateroszklerotikus koronária-plakk karakterizálásának javítása	6
3.3	Aterogén zsírszöveti kompartmentek tanulmányozása	6
3.4	Strukturált leletkészítő platform fejlesztése koronária-CTA vizsgálatához.....	6
4	Módszerek és betegek	7
4.1	A szív-CT képminősége és biztonságossága	7
4.1.1	Szívfrekvencia csökkentése ultrarövid hatású β -blokkoló alkalmazásával	7
4.1.2	Jódos kontrasztanyag injektálási protokolljának optimalizálása	7
4.1.3	A képi rekonstrukció hatása a képminőségre	8
4.1.4	A szívtranszplantált betegek koronária CTA képminősége	8
4.2	Ateroszklerotikus plakk képkeltés szív-CT-vel: <i>ex vivo</i> vizsgálatok	9
4.2.1	Nagy kockázatú ateroszklerotikus plakkra jellemző új képi biomarker azonosítása	9
4.2.2	CT-attenuációs mintázaton alapú plakk-klasszifikáció	9
4.2.3	Multimodális plakk-képkeltés	10
4.2.4	Ateroszklerotikus plakk-detekció: CT versus invazív koronária-angiográfia.....	10
4.2.5	Napkin-ring jelet mutató plakkok azonosítása radiomikai módszerekkel.....	11
4.2.6	Szív-CT alapú FFR-szimuláció	12
4.3	Zsírszöveti kompartmentek és öröklődésük tanulmányozása.....	12
4.3.1	Epikardiális zsírszövet és a koszorúér-megbetegedés közötti összefüggés	13
4.3.2	Az epikardiális zsírszövet mennyiségének öröklődése	13
4.4	Strukturált leletkészítés és adatgyűjtés	14
4.4.1.	A strukturált leletkészítő platform hatékonyságának vizsgálata	14
5	Eredmények	15
5.1	A CT-képkeltés biztonságossága és a felvételek képminősége	15
5.1.1	Ultrarövid hatású β -blokkoló hatása a szívfrekvenciára szív-CT vizsgálat során	15
5.1.2	Négy-fázisú kontrasztanyag injektálási protokoll	15
5.1.3	Az iteratív rekonstrukció hatása a mért kalcifikált plakkmennyiségre	16
5.1.4	A koronária-CTA képminősége szívtranszplantált betegek körében	16
5.2	Koronária plakkok azonosításával kapcsolatos vizsgálataink eredményei	17
5.2.1	Az „asztalkendő-gyűrű” (napkin-ring) jel	17
5.2.2	Attenuációs mintázaton alapuló plakk-klasszifikáció	17
5.2.3	A CT, IVUS és OCT összehasonlítása a nagy kockázatú plakkok azonosítása terén.....	18
5.2.4	A koronária-CTA versus invazív koronarográfia.....	18
5.2.5	Radiomikai paraméterek a napkin-ring jelet mutató plakkok felismerésében	18
5.2.6	Helyszíni CT-alapú FFR-mérés	19
5.3	Epikardiális zsírszöveti kompartment vizsgálatával kapcsolatos eredmények	19
5.3.1	Intratorakális zsírszövet, biomarkerek és koszorúér-plakkok	19
5.3.2	Az epikardiális zsírszövet mennyiségének öröklődése	20
5.4	Strukturált leletkészítés és adatgyűjtés	20
5.4.1	Strukturált leletkészítés	20
6	Megbeszélés.....	22
6.1	A szív-CT képminősége	22
6.2	Ateroszklerotikus plakkok képi megjelenítése	23
6.2.1	Ex vivo vizsgálatok	23
6.2.2	In vivo vizsgálatok	24
6.3	Zsírszöveti kompartmentek és koronária-betegség.....	24
6.4	Strukturált leletkészítés	25
7	Az új tudományos eredmények összefoglalása	25
8	Publikációs lista	28
8.1	A tézissel összefüggő nemzetközi publikációk	28
8.2	Tézissel összefüggő magyar nyelvű publikációk	32
8.3	Szerkesztőségi közlemények (editorials) a tézissel összefüggésben.....	33
8.4	Tudományometriai adatok	34
	Köszönetnyilvánítás	37

1 Bevezetés

A kardiovaszkuláris megbetegedések állnak a halálozási statisztikák élén az iparilag fejlett országokban. A koszorúér-betegség legsúlyosabb klinikai megnyilvánulási formája a szívizom-infarktus és a hirtelen szívhalál, amelyek háttérében az ún. vulnerábilis plakk megrepedése és a kövekezményes intrakoronáriás thrombus kialakulása áll. Az akut szívizom-infarktus és a hirtelen szívhalál a koszorúér-betegség első tünetének tekinthető az esetek túlnyomó többségében. Ebből adódóan számos esetben a koronária-eseményt nem előzi meg panasz vagy beharangozó tünet.

A kardiovaszkuláris megbetegedések vezető halálökként az Európai Kardiológus Társaság országaiban évente 3,8 millió halálesetet (az összhálózás 45%-át) okozzák. Az iszkémiás szívbetegség életkor szerint standardizált halálozási aránya Magyarországon kb. 400/100 000, ugyanez az adat Franciaországban 100/100 000 alatt van. A koronária-események megelőzésének egyetlen hatékony módszerét a fokozott kockázatnak kitett betegek felismerése jelenti, ennek révén várható a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás csökkenése. Az ateroszklerotikus megbetegedés a korábbiakban elképzelt mechanizmusokhoz képest sokkal bonyolultabb úton vezet végül nem-kívánatos klinikai eseményhez, ez az oka annak, hogy egyedi esetekben a szívizom-infarktus pontos előrejelzése nehéz feladatot jelent. A hagyományos kockázatbecslő stratégiák, ilyen pl. a Framingham rizikóbesorolás, az infarktus 10 éves kockázatát jól jelzik, de egyedi szinten használhatósága rendkívül szerény. A koszorúér-betegségek fenotipizálásának újabb lehetőségét a fejlett képalkotó eljárások jelentik, ezek sokban javíthatják az ateroszklerotikus megbetegedés folyamatának feltárását, megteremtve annak alapját, hogy a betegellátás során rövid időn belül megalapozott döntés születhessen a terápiát illetően, amely a kockázati tényezők kezelésétől a koronária-revaszkularizációig terjedhet. A klinikai kutatómunkám során, a PhD fokozat elnyerése utáni periódusban végig az a cél vezérelt, hogy javíthassunk a koronária-CT minőségén és biztonságosságán. Azt reméltem, hogy ez elvezethet a nagy és kis kockázattal rendelkező betegek megbízható elkülönítéséhez. Várható volt az is, hogy az új adatok jobban megvilágítják a koronária-betegség és a környező zsírszöveti kompartmentek bonyolult összefüggését. Feltételeztem, hogy eredményeink révén végül a vizsgálatot kérő orvosok és a koronária-CT-t elkészítők közötti szakmai együttműködés és kommunikáció könnyebb, egyértelműbb és áttekinthetőbb lesz. A doktori értekezésem – szerkezeti felépítésében ezeknek a gondolatoknak megfelelően – az egymásra épülő kutatási tervek megvalósítása során nyert eredményeket összegzi.

2 Háttér

A koronária-CT-angiográfia (koronária-CTA) az érlumen mellett a koronáriákban kialakuló ateroszklerotikus plakk nem-invazív képi megjelenítését biztosítja. A módszer lehetővé teszi, hogy a teljes koronária-rendszerről, az összes plakkról felvilágosítást kaphassunk, ami nyilvánvalóan sokkal több információt hordoz a lumenszűkület vagy a plakkok kalciumtartalmának meghatározásához képest. Az új képalkotó eljárás eredményén nyugvó döntés sokkal megbízhatóbb alapokra helyezi a prevenciót, a gyógyszeres terápiát vagy az intervenciót. Más megvilágításban azt is lehet mondani, hogy a koronária-plakkok karakterisztikáján nyugvó kockázatbesorolás végül az egyénre szabott terápia lehetőségéhez vezethet el.

A koronária-CTA a koronáriák megbetegedésének széles körben elfogadott diagnosztikai módszere, különösen fontos a módszer kiváló szenzitivitása és negatív

prediktív értéke. A képi megjelenítés jelentős fejlődése ellenére a képminőség nagyban függ a szívfrekvenciától és a szív ritmusos működésétől. A szakmai ajánlások szerint a szívfrekvenciát 65/min alatt, optimális esetben 60/min alatt kell tartani ahhoz, hogy jó képminőséget nyerhessünk viszonylag alacsony sugárdózis mellett.

A koronária-CTA megfelelő elvégzésének egy másik fontos tényezőjét a felhasznált jódos kontrasztanyag jelenti. A napi klinikai gyakorlatban a koronáriák és a bal szívfél jó ábrázolásához a kontrasztanyagot viszonylag gyorsan, nagy koncentrációban és nagyobb mennyiségben kell befecskendezni. Az erősen viszkózus kontrasztanyag gyors befecskendezése azonban az érfal sérüléséhez és a kontrasztanyag kilépéséhez (extravasatio) vezethet. A kontrasztanyag-kilépés a koronária-CTA jól ismert szövődménye, az előfordulási gyakoriság 0,3-1,3%-ra tehető. Kontrasztanyag-kilépés esetén a képminőség jelentősen romlik, ami a vizsgálat megismétlését is szükségessé teheti. A megismételt vizsgálat azonban további sugárterhelést, ismételt kontrasztanyag-beadást jelent. Ez nemcsak a beteg számára jelent további kockázatot, hanem költségvonzata is figyelemre méltó.

A koronária-CTA minőségét befolyásoló harmadik fontos tényező a képi rekonstrukció technikájával kapcsolatos. A jó képminőség alapvetően fontos a megfelelő diagnosztikus pontossághoz és a plakk-kvantifikációhoz. Az automatikus plakk-kvantifikáció megbízhatóan, jó reprodukálhatósággal határozza meg a az ateroszklerotiku splakkok méretét, ehhez azonban megfelelő képminőségre van szükség. A legtöbb koronária-CTA-tanulmányt úgy végezték, hogy a CT felvételeket szűrt visszavetítéses rekonstrukciós algoritmussal (filtered back projection) rekonstruálták. A fejlődés azonban új iteratív típusú rekonstrukciós technikák bevezetését eredményezte, ami alacsony sugárterhelésű, de jó képminőségű vizsgálat lehetőségét teremtette meg.

A koronária-CTA képminősége és a sugárterhelés alapvetően fontos a szívtranszplantált betegeknél. Az allograft-vasculopathia (CAV: cardiac allograft vasculopathy) a transzplantáció utáni első évben a halálozás vezető oka. A diffúz, koncentrikus intima-hyperplasia az allograft-vasculopathia jellegzetesége. A szívtranszplantáció denervációval jár, következésképpen a betegnek ischaemiás eredetű panasa nincs, ezért a CAV időben történő kórismézése nehéz. A szakmai ajánlások évenkénti-kétévenkénti invazív koronarográfia elvégzését javasolják a koronária-rendszer megítélése érdekében. Az invazív koronarográfia diagnosztikai pontossága a CAV felismerése terén azonban kívánnivalót hagy maga után, az elváltozás diffúz és koncentrikus megjelenéséből adódóan. A koronária-CTA nem-invazív úton vizualizálja a koronáriák falát és lumenét, diagnosztikai pontossága kiváló. A szívtranszplantált betegek stabil szívfrekvenciája olyan különleges körülmény, amely lehetővé teszi, hogy koronária-CTA során alacsony sugárterhelés mellett jó képminőséget nyerhessünk.

Az értekezésem második részében a koronária-plakkok nem-invazív képi megjelenítésének javítása terén végzett vizsgálataim eredményeit összegzem. A kardiovaszkuláris képalkotás terén az akut koronária-esemény nagy kockázatával rendelkező betegek felismerése komoly kihívást jelent. Az eddigi diagnosztikus stratégiák az iszkémia és a hemodinamikailag jelentős szűkület felismerésére fókuszáltak, s kevésbé állt a figyelem középpontjában a plakk jellegzetességeinek feltárása. Következésképpen az eddigi diagnosztikus stratégia a tünetekkel rendelkező betegekre koncentrált, s így figyelmen kívül hagyta azt a nagy számú beteget, akiknél a koronária-betegség első (és egyetlen) tünete a súlyos kardiovaszkuláris esemény bekövetkezése volt.

Kórbonctani vizsgálatok alapján a legtöbb akut koronária-esemény háttérében a plakk-ruptúra következtében létrejövő, hirtelen kialakuló thrombosis áll. A ruptúrára hajlamos ateroszklerotikus plakk morfológiája különbözik a stabil plakkétól. Ez lehetőséget ad arra, hogy a nagy kockázatra utaló plakkot nem-invazív úton még akkor felismerjük, mielőtt az megrepedne és klinikai eseményhez vezetne. Az akut koronária-események előrejelzése terén a koronária-plakkok nagyságának és összetételének meghatározása

sokkal fontosabb, mint az érszűkület diagnosztizálása. Az akut eseményhez vezető koronária-thrombusok kétharmadának háttérében olyan ateroszklerotikus plakk ruptúrája áll, amelyre a vékony fibrotikus szövettel (sapkával) fedett nekrotikus központi mag a jellemző. A vékony sapkájú fibroateróma (TCFA: thin cap fibroatheroma) a nagy kockázatú vagy más néven vulnerábilis plakk prototípusa. Hisztopatológiai vizsgálatok igazolták, hogy a ruptúrára hajlamos plakkok mindhárom téri dimenzióban megnagyobbodnak. A TCFA-ra jellemző, hogy a nekrotikus mag hossza ~2-17 mm (átlag 8 mm) és területe az esetek 80%-ában $>1,0 \text{ mm}^2$. Ezek a méretek a koronária-CTA plakk-felismerésének határa ($>1 \text{ mm}$ plakkvastagság) felett vannak. További fontos körülmény, hogy a TCFA-k a nagy koronáriák proximális részén jelennek meg, itt az érátmérő nagy, s ezen a területen a koronária-CTA diagnosztikai pontossága és képminősége igen jó. A modern CT-készülékek lehetővé tehetik az ilyen jellegzetességekkel rendelkező vulnerábilis plakkok jellegzetességeinek feltárását.

Az értekezésem harmadik része a képi biomarkerek (perikoronáriás és epikardialis zsírszövet) jellegzetességeinek és jelentőségének vizsgálatait összegzi. A kardiometabolikus betegségek kialakulásában komoly szerepet kap az abdominális lokalizációjú visceralis zsírszöveti kompartment (VAT: visceral adipose tissue). Az utóbbi években egy másik zsírszöveti kompartment, az epikardiális zsírszövet (EAT: epicardial adipose tissue) felé fordult a figyelem, miután kiderült, hogy lokalizációja (a myocardium és a koronáriák anatómiai közelsége) folytán patofiziológiai szerepe lehet a koronária-betegség kialakulásában. Újabban az is felmerült, hogy az EAT olyan inflammatorikus mediátorok forrása lehet, amelyek - paracrin vagy vasocrin úton - hozzájárulhatnak a koszorúér-betegség kialakulásához.

Az értekezésem befejező, negyedik része a koronária-CTA leletezésével, a strukturált leletszerkesztéssel és adatbázis kiépítésének jelentőségével foglalkozik. Az egységes, strukturált leletkészítés iránti igény napjainkban egyre növekszik. Nagy jelentősége van az egységességnek, amely biztosítja a pontos és hiánytalan adatbevitelt. Mindez megteremti egy regiszter alapjait, amelynek nemcsak napi gyakorlati, hanem tudományos jelentősége is van. A Magyar Kardiológusok Társasága és a Magyar Radiológiai Társaság megbízásából publikáltuk a leletszerkesztéssel kapcsolatos ajánlásunkat. Az eddigi hazai gyakorlat alapján már időszerű volt, hogy a koronária-CTA leletezésével kapcsolatban standardizált, strukturált, elektronikus megoldás álljon rendelkezésre, amelynek bevezetése nyilvánvalóan növeli a tevékenység minőségét.

3 Cékitűzések

3.1 A szív-CT képminőségének és biztonságosságának javítása

- 1) Az ultrarövid hatású β -blokkoló (intravénás esmolol versus metoprolol) hatékonyságának vizsgálata a szívfrekvencia csökkentése érdekében koronária-CTA során
- 2) A szív-CT-vizsgálat biztonságosságának javítása: kontrasztanyag új injektálási protokoll kidolgozása
- 3) Az új típusú képi rekonstrukciós algoritmusok képminőségre és plakkvolumenre gyakorolt hatásának vizsgálata
- 4) A szív-CT-vizsgálat képminőségének meghatározása szívtranszplantált betegek körében

3.2 Az ateroszklerotikus koronária-plakk karakterizálásának javítása

- 1) A vulnerábilis plakkra jellemző, új kvalitatív képi biomarkerek azonosítása
- 2) Attenuációs mintázatra épülő plakk-klasszifikáció kidolgozása, amely alkalmas a korai és késői fibroateróma azonosítására
- 3) Invazív és nem-invazív képalkotó eljárások összehasonlítása a nagy kockázatú koszorúér-plakkok azonosítása terén
- 4) Az invazív koronária-angiográfia és a koronária-CTA teljesítményének összehasonlítása a koronária-plakkok azonosítása terén
- 5) A nagy kockázatú plakkok azonosítására alkalmas radiomikai módszerek kidolgozása
- 6) Hemodinamikai szimulációk alkalmazása a lézió-specifikus iszkémia azonosításához

3.3 Aterogén zsírszöveti kompartmentek tanulmányozása

- 1) Az epikardiális zsírszövet, a keringő biomarkerek és koszorúér-betegség közötti összefüggés meghatározása
- 2) Az epikardiális zsírszövet mennyiségét meghatározó örökletes és környezeti tényezők vizsgálata

3.4 Strukturált leletkészítő platform fejlesztése koronária-CTA vizsgálathoz

- 1) A strukturált leletezési platform hatékonyságának vizsgálata

4 Módszerek és betegek

4.1 A szív-CT képminősége és biztonságossága

A doktori értekezésem első részében azon kutatási projektek eredményeiről számolok be, amelyben a szív-CT képminőségének és a vizsgálat biztonságosságának javítását tűztük ki célul. Három klinikai vizsgálatot végeztük a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikáján, amelyek a szívfrekvencia, a jódos kontrasztanyag injektálási protokoll és a beteget ért sugárterhelés optimalizációját tűzték ki célul. Egy további vizsgálatban a szívtranszplantált betegek CT-vizsgálatának képminőségét határoztuk meg.

4.1.1 Szívfrekvencia csökkentése ultrarövid hatású β -blokkoló alkalmazásával

Randomizált, egy centrumos, fázis-III klinikai vizsgálatban két intravénás β -adrenergblokkoló készítmény szívfrekvencia-csökkentő hatását hasonlítottuk össze szív-CT-vizsgálaton részt vett betegek körében (European Union Clinical Trials Register number: 2013-000048-24). Elsődleges végpontként az esmolol csoportban 65/min vagy ez alatti szívfrekvenciát elért betegek arányát tekintettük. Másodlagos végpont azon betegek aránya volt, akiknél bradycardia (<50/min) és/vagy hypotonia alakult ki a β -blokkoló hatására. A prospektív vizsgálatunkba azokat a betegeket választottuk be, akik szív-CT-vizsgálatra érkeztek klinikánkra koszorúér-betegség klinikai gyanúja miatt és >65/min szívfrekvenciával rendelkeztek. A betegek megérkezésekor 50 mg orális metoprolol előkezelésben részesültek, amennyiben a szívfrekvencia >65/min felett volt. Amennyiben az érkezőkorai szívfrekvencia 80/min vagy a fölött volt, 100 mg orális metoprolollal végeztük az előkezelést. Az orális β -blokkoló előkezelést követően a szívfrekvenciát egy óra múlva ismételten megmértük, közvetlenül a koronária-CTA előtt. Azon betegeket randomizáltuk intravénás metoprolol versus esmolol csoportokba, akiknél közvetlenül a CT-vizsgálat előtt, a CT-asztalon mérve a szívfrekvencia értéke >65/min volt. Vizsgálatunkban idő alapú randomizációt alkalmaztunk, páros heteken iv. esmololt, a páratlan heteken pedig iv. metoprololt adtunk. Az iv. metoprololt (Betalog; 1 mg/ml; AstraZeneca, Luton, Egyesült Királyság) 5 mg-os dózisokban titráltuk, 3 percenként adagolva, amíg a célfrekvenciát (65/min), vagy a maximális dózist (20 mg) el nem értük. Az iv. esmolol (Esmocard; 2500 mg/10 mL; AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Bécs, Ausztria) 500 mg/10 ml higításban alkalmaztuk 100 mg, 200 mg, 200 mg adagolásban 3 percenként, amíg a célszívfrekvenciát (65/min) vagy a maximális esmololdózist (500 mg) el nem értük. A szívfrekvenciát érkezőkor (T1), közvetlenül a CT-vizsgálat előtt (T2), légzésvisszatartás és felvételezés közben (TS), közvetlenül a CT-vizsgálat után (T3), és 30 perccel a CT-vizsgálatot követően regisztráltuk. Vérnyomást a T1, T2, T3, és T4 időpontokban mértünk. A CT-felvételeket a 256-szeletes CT-vel készítettük (Brilliance iCT 256; Philips Healthcare, Best, Hollandia).

4.1.2 Jódos kontrasztanyag injektálási protokolljának optimalizálása

Prospektív, egy centrumos, randomizált klinikai vizsgálatban két kontrasztanyag-injektálási protokollt hasonlítottunk össze koronária-CTA-vizsgálatra utalt betegek körében. A betegeket két csoportba soroltuk: (1) három-fázisú kontrasztinjektálási csoport és (2) négy-fázisú kontrasztinjektálási csoport. A vizsgálat elsődleges végpontja a kontrasztanyag extravasatio gyakorisága volt. A kontrasztanyag extravasatio definíciója:

(1) fájdalmas duzzanat a branül mellett, amely a kontrasztanyag adását követően alakult ki;
 (2) kontrasztanyag hiánya, vagy minimális kontrasztanyag-attenuáció a szív üregeiben. A vizsgálatba a klinikánkra 2014 január és 2015 augusztus között koronária-CTA-ra utalt betegeket választottuk be konszekutív módon. A koronária-CTA vizsgálatokat 256-szeletes CT-berendezéssel végeztük. Az összes betegnél azonos típusú branült (B. Braun Medical Inc., Melsungen, Németország) és 400 mg/ml jódkoncentrációjú iomeprol (Iomeron 400, Bracco Spa, Milan, Italy) kontrasztanyagot alkalmaztunk. A kontrasztanyagot kétfecskendő automata injektorral adagoltuk. A kontrasztanyagot 37 °C-ra előmelegítettük. A három-fázisú kontrasztinjektálási protokoll kontraszt-bolus adásával indult (75-85 ml), amelyet 40 ml fiziológiás sóoldat és kontrasztanyag 75%:25% arányú oldata követett, majd 30 ml fiziológiás sóoldatot injektáltunk zárófázisként. A négy-fázisú protokoll 10 ml fiziológiás sóoldat injektálásával indult, amelyet 1,5 ml/s-mal lassabban injektáltunk, mint a kontrasztanyag-bolust. Ezt az első fiziológiás sóoldatfázist a három-fázisú protokoll fázisai követték.

4.1.3 A képi rekonstrukció hatása a képminőségre

A vizsgálatba 52 beteget konszekutíven vontunk be, a betegek koronária-CTA-n vettek részt koszorúér-betegség gyanúja miatt. A kalcifikált vagy részben kalcifikált ateroszklerotikus plakkokat tanulmányoztuk. A CT-felvételeket 256-szeletes CT-vel készítettük prospektív EKG-triggerelést alkalmazva. Az összes felvételt rekonstruáltuk szűrt visszavetítéses (filtered back projection, FBP), hibrid iteratív (HIR) és modell alapú iteratív rekonstrukció (IMR) alkalmazásával. A képminőség meghatározását a rekonstrukció típusára vakon végeztük. Kvantitatív képminőség-analízishez a három különböző rekonstrukcióval készült képeket egymás mellett jelenítettük meg, amely garantálta, hogy a mérési terület (ROI) mindhárom rekonstrukció esetén megegyezett. A kvantitatív plakk-elemzést offline munkaállomást használva végeztük (QAngio, version 2.1; Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Hollandia). Az általános képminőség az alábbi kvalitatív jellemzőkből tevődött össze: képélesség, képzaj, blooming műtermék mértéke. A szubjektív képminőséget a kép zajossága alapján az alábbi kategóriába soroltuk: igen jelentős képzaj (0), mérsékelt képzaj (1), enyhe képzaj (2) és minimális fokú képzaj (3). A kvantitatív képzajt a képben mérhető CT-attenuáció standard deviációjával (SD) jellemeztük, amelyet kör alakú ROI segítségével mértünk az aortagyökben a bal közös törzs szájadékának szintjében. A kontraszt-zaj hányadost (CNR) az összes koszorúér-szegmentumban meghatároztuk az alábbi módon: $CNR = (HU_{\text{lumen}} - HU_{\text{zsírszövet}}) / \text{zaj}$; HU_{lumen} és $HU_{\text{zsírszövet}}$ a median CT-attenuációs értékeket jelzik a koronária lumenben és a perikoronáriás zsírszövetben. A plakk-kvantifikálást automatikus szoftver segítségével végeztük. A koronaria-plakk proximális és disztális végét a vizsgáló jelölte ki. Az automata plakk-elemzés során rögzítettük a teljes plakk-volumen és a plakk-terheltséget. A plakk-terheltség számolásához a teljes érvolumen és a lumenvolumen különbségét osztottuk el a teljes érvolumen értékével. Mindezen értékeket mindhárom rekonstrukciós algoritmus alkalmazásával kiszámoltuk.

4.1.4 A szívtranszplantált betegek koronária CTA képminősége

A retrospektív, eset-kontroll vizsgálatban a koronária-CTA képminőségét értékeltük szívtranszplantált betegek körében. A vizsgálatot etikai engedély birtokában végeztük (SE-TUKÉB 173/2016). A 2013-2016 négyéves időszakban összesen 97 koronária-CTA vizsgálatot végeztünk 57 szívtranszplantált betegnél kardialis allograft vaszkulopátia kizárása érdekében. Amennyiben egy betegnél több CT-vizsgálat készült, a

legmagasabb szívfrekvencia mellett készült CT-vizsgálat képminőségét elemeztük. A légzési műtermékkel (n=3), a kontrasztanyag-extravasatio miatt korlátozottan értékelhető (n=1), vagy magas képzajjal rendelkező (n=3) felvételeket kizártuk a vizsgálatból.

Mindösszesen 50 szívtranszplantált beteg CT-felvételeit elemeztük. A szívtranszplantált betegek CT-képminőségét 50 kontroll betegek felvételével hasonlítottuk össze. A kontroll betegeket az intézeti adatbázisunkból választottuk ki olyan betegek közül, akiknél nem történt szívtranszplantáció vagy szívsebészeti műtét.

A rekonstruált felvételeket két vizsgáló értékelte (5, ill. 3 éves koronária-CT vizsgálati tapasztalattal). A 1,5 mm-nél nagyobb átmérővel rendelkező koronária-szegmentumokat értékeltük. A mozgási műtermékek betegre vonatkoztatott összmenyiségét a szegmentum mozgási műtermék pontszámmal (SMS) jellemeztük, amely leírja, hogy mindösszesen hány darab koronária-szegmentumot érint mozgási műtermék. A betegre vonatkoztatott szegmentum Likert pontszám (SLS), a mozgási műtermék fokát írja le a szegmentumonként mért Likert pontszámok összegzésével. A nem diagnosztikus szegmentumok számát betegre vonatkoztatva a nem-diagnosztikus szegmentum pontszáma (NSS) írja le.

4.2 Ateroszklerotikus plakk képkalkotás szív-CT-vel: *ex vivo* vizsgálatok

Doktori értekezésem második részében azokat a vizsgálatokat foglalom össze, amelyeket az ateroszklerotikus plakk képkalkotása terén végeztünk. Ezek a vizsgálatok az *ex vivo* kísérletes munkától az *in vivo* klinikai vizsgálatokig terjednek. Az *ex vivo* kísérletes munkát vendégkutatóként végeztem a Harvard Egyetem, Massachusetts General Hospital intézményében, Bostonban. A klinikai tanulmányokat a Semmelweis Egyetemen, a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán végeztük Budapesten.

4.2.1 Nagy kockázatú ateroszklerotikus plakkra jellemző új képi biomarker azonosítása

Az *ex vivo* vizsgálatban egy 54 éves korában, akut subarachnoidealis vérzés következtében elhunyt férfi szívét vizsgálatuk. Az explantált szívet a Massachusetts General Hospital-ba transzportálták hisztidin-triptofán-ketoglutarát oldatban hűtve. A hideg iszkémiás idő 12 óra volt. A jobb és a bal koronária szájadékokat szelektíven kanuláltuk és metilcellulóz alapú jódos kontrasztanyaggal töltöttük fel. A metilcellulóz alapú kontrasztanyagot magunk állítottuk elő, az optimális viszkozitás és jó denzitás elérése érdekében. A felvételek 64-szeletes CT-vel (Discovery High Definition 750, General Electric, Milwaukee, Wisconsin) készültek. A CT-felvételek elkészítését követően a koszorúereket teljes hosszukban kivágtuk a környező szívizommal együtt, majd formalinban fixáltuk. A szövettani metszeteket 1 milliméterenként készítettük a koszorúér teljes hosszában. A szövettani metszeteket Movat pentakróm és hematoxin-eozin festékkel festettük. A szövettani metszeteket és a CT-keresztmetszeteket anatómiai markerek (oldalágak, bifurkációk, érfalra jellemző morfológiai elérések) segítségével koregisztráltuk.

4.2.2 CT-attenuációs mintázaton alapú plakk-klasszifikáció

A vizsgálatot a Massachusetts General Hospital tudományos és kutatásetikai bizottsága engedélyezte. A donorszívek az International Institute for the Advancement of Medicine (Jessup, Pennsylvania) segítségével jutottak a klinikára. A beválasztási kritériumok az alábbiak voltak: a donor életkora 40-70 év közötti, férfi nem, szívizom-infarktus a kórelőzményben vagy igazolt koszorúér-betegség. A maximálisan engedélyezett meleg iszkémiás idő 6 óra, a maximálisan engedélyezett hideg iszkémiás idő 15 óra volt. Mindösszesen hét donorszívet vizsgáltunk (a donorok median életkora 53 év [tartomány

42-61 év] volt. Az *ex vivo* vizsgálatok során a donorszívekben szelektíven kanüláltuk a jobb és bal koszorúereket és azokat metilcellulóz alapú jódos kontrasztanyaggal töltöttük fel. A CT-vizsgálatokat 64-szeletes CT-készülékkel végeztük (High-Definition, GE Discovery, CT 750HD, GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin). A koronária-CTA-vizsgálatot követően a koszorúereket kipreparáltuk. A szövettani analízist kardiovaszkuláris patológiában jártas, nemzetközi élvonalba tartozó laboratórium végezte. Paraffinmetszetek 1,5 és 2 mm távolságokként készültek (382 és 185 metszet összesen). Az egészséges vagy minimális koronária-ateroszklerózissal rendelkező koronária-szegmentumok esetén 5 mm-enként készítettünk szövettani metszetet (összesen 44 metszet). A szövettani metszeteket Movat pentakróm festékkel festettük. Minden szövettani metszetet a módosított AHA (American Heart Association) besorolás alapján klasszifikáltuk a következő kategóriákba: adaptív intima-megvastagodás (AIT), patológiás intima-megvastagodás (PIT), fibrotikus plakk (Fib), korai fibroateróma (EFA), késői fibroateróma (LFA) és vékonyaszklerotikus fibroateróma (TCFA). Az AHA-klasszifikáció szerint az AIT, PIT és Fib léziók korai ateroszklerotikus plakknak, az EFA, LFA és TCFA pedig előrehaladott plakknak felelnek meg. Az előrehaladott stádiumú plakkok vulnérabilisek, jelenlétük nagy klinikai kockázatra utal.

A hisztológiai metszetek és CT-képek együttes regisztrációját olyan tapasztalt vizsgáló végezte, aki nem vett részt a képek kiértékelésében. A koronária-CTA-keresztmetszetek kvalitatív értékelése során a plakkok mésztartalma alapján a plakkokat az alábbi kategóriákba soroltuk: nem-kalcifikált plakk (NCP), részben kalcifikált plakk (PCP) és kalcifikált plakk (CP). Az NCP és PCP plakkokat a nem-kalcifikált plakk-részlet attenuációs mintázata alapján a következő kategóriákba soroltuk: homogén attenuációjú plakkok, heterogén attenuációval rendelkező plakkok és „asztalkendő-gyűrű” (napkin-ring) jelet mutató léziók, ezek képezik a plakk-attenuáció mintázatára (PAP) épülő plakk-klasszifikáció három csoportját.

4.2.3 Multimodális plakk-képalkotás

A multimodális *ex vivo* képalkotás vizsgálat keretein belül három, igazoltan koszorúér-betegséggel rendelkező donorszívet tanulmányoztunk. A koronária-CTA protokollja és metilcellulóz alapú koszorúér-festés módszertana megegyezett a 4.2.1. és 4.2.2 alfejezetekben leírt módszerrel. A CT-képalkotást követően intravaszkuláris ultrahang (IVUS) leletet készítettünk 40 MHz-es IVUS katéterrel (Galaxy; Boston Scientific, Boston, Mass) motorizált pullback alkalmazása mellett (0,5 mm/s, 30 kép/s). Az IVUS-képalkotást optikai frekvencia domén (OFDI) képalkotás követte, amelyet egy, a Massachusetts General Hospital, Wellman Center for Photomedicine intézetben kifejlesztett berendezéssel végeztünk. Az IVUS- és OFDI-képalkotás alatt a koszorúereket fiziológiás sóoldattal perfundáltuk. Az invazív képalkotókkal készített felvételeket offline munkaállomás segítségével elemeztük (OsiriX 3.8; the OsiriX Foundation, Genf, Svájc). A szövettani metszetek értékelése megegyezett a 4.2.2 alfejezetben alkalmazott módszertannal.

4.2.4 Ateroszklerotikus plakk-detekció: CT versus invazív koronária-angiográfia

A GLOBAL vizsgálatba (Genetic Loci and the Burden of Atherosclerotic Lesions) olyan betegeket vontunk be, akiknél koszorúér-betegség gyanúja miatt végeztünk koronária-CTA-t (NCT01738828). Munkacsoportunk összesen 883 beteget vont be a GLOBAL klinikai tanulmányba. Ebbe az alvizsgálatba azokat a betegeket válogattuk be, akiknél mind koronária-CTA, mind pedig invazív koronarográfia is készült 120 napon belül. Összesen 71 beteget választottunk be vizsgálatunkba, 58 beteg esetén az invazív koronarográfia a CT-vizsgálatot követte, míg 13 beteg esetén az invazív koronarográfia

megelőzte a koronária-CTA-t. Ez utóbbi betegek közül 7 beteg esetében a CT vizsgálat a revaszkularizációt követően történt atípusos mellkasi panaszok miatt a stent átjárhatóságának megítélése érdekében, 6 beteg esetében a CT-vizsgálat a bal pitvari anatómia feltérképezése céljából készült, pitvarfibrilláció ablációját megelőzően.

A koronária-CTA-felvételek 256-szeletes CT-berendezéssel készültek. Minden betegnél prospektív EKG-triggerelést alkalmaztunk. Az invazív koronarográfia és koronária-CTA felvételeinek elemzése egymástól függetlenül, random sorrendben történt. Az invazív koronarográfias felvételeken látható plakkmennyiséget szemi-quantitatív módon határozta meg egy tapasztalt intervenciós kardiológus. Az intervenciós kardiológus nem ismerte a koronária-CTA eredményét, az összes koronária-szegmentumot elemezte az invazív felvételeken, legalább két projekciót alkalmazva. Összesen 1016 koronária-szegmentumot elemeztünk. A vizsgálatból 16 koronária-szegmentumot zártunk ki stent jelenléte miatt. Az összes szegmentum esetében megállapítottuk a plakk jelenlétét (0: nincs plakk; 1: plakk látható) és a plakk okozta lumenszűkület mértékét (0: nincs szűkület; 1: minimális fokú (<25%); 2: enyhe fokú (25%-49%); 3: mérsékelt fokú (50%-69%); 4: súlyos fokú lumenszűkület (70%-99%) és 5: elzáródás (100%)). Amennyiben egy koronária-szegmentumon belül több ateroszklerotikus plakk ábrázolódnak, a legsúlyosabb fokú lumenszűkületet okozó plakkot vettük figyelembe. Szegmentum-érintettségi pontszámmal (segment involvement score (SIS)) jellemeztük a plakkmennyiséget, amely leírja, hogy egy betegnél hány koronária-szegmentum tartalmaz ateroszklerotikus plakkot. Mindemellett a szegmentum stenosis pontszámmal (segment stenosis score (SSS)) jellemeztük az adott betegre jellemző koszorúér-szűkületek súlyossági fokát a szűkületi pontszámok összegzésével. Ezen értékekből az adott betegnél jelenlévő koronária-szegmentumok számával korrigált indexértékeket is számoltunk: szegmentum-érintettségi pontszám index (SSSi) = SSS / összes jelenlévő szegmentumok száma. A betegeket az alábbi csoportokba soroltuk: kiterjedt obstruktív koszorúér-betegség (SIS > 4 és legalább egy plakk ≥50% stenosis), kiterjedt nem-obstruktív koszorúér-betegség (SIS > 4 és <50% stenosis), nem kiterjedt obstruktív (SIS ≤ 4 és legalább egy plakk ≥50% stenosis) és nem kiterjedt nem obstruktív (SIS ≤ 4 és <50% stenosis) mind a CT, mind pedig az invazív koronarográfias felvételek alapján.

4.2.5 Napkin-ring jelet mutató plakkok azonosítása radiomikai módszerekkel

A Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta a vizsgálatot (SE TUKEB 1/2017). A Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika szív-CT-adatbázisából 2674 konszekutív koronária-CTA-vizsgálat közül retrospektív módon azonosítottunk 30 beteget, akiknél korábban napkin-ring jelet mutató plakkot találtunk (életkor: 63,07 év [IQR: 56,54; 68,36]; 20% nő). A kontrollcsoportot 30 beteg alkotta, akiket szintén retrospektív módon azonosítottuk klinikai adatbázisunkból (életkor 63,96 év [IQR: 54,73; 72,13]; 33% nő). A két csoport közti hasonlóság erősítése érdekében olyan paraméterekben is illesztettük a két csoportot, amelyek befolyásolhatják a radiomikai analízist: a kalcifikáció mértéke és a stenosis nagysága, a plakk lokalizációja, az alkalmazott csőfeszültség és rekonstrukciós algoritmus. Minden plakk esetén meghatároztuk a lumenszűkület fokát (minimális 1-24%; enyhe 25-49%; mérsékelt 50-69%; súlyos 70-99%) és a kalcifikáció mértékét (kalcifikált; részben kalcifikált; nem-kalcifikált). Ezen felül nagy kockázatra utaló plakk-jellegzetességeket is azonosítottunk, alacsony attenuációjú plakknak tekintettük azokat a léziókat, amelyek keresztmetszete legalább egy <30 HU értékű voxelt tartalmazott. A szemcsés kalcifikáció jelenlétét az irodalmi adatok alapján <3 mm átmérőjű meszes komponens jelenlétével definiáltuk. A koszorúerek képi szegmentálását plakkanalízisre fejlesztett munkaállomás segítségével végeztük (QAngioCT Research Edition; Medis medical imaging systems bv, Leiden, The Netherlands). A szegmentált plakkadatokból 8 konvencionális kvantitatív adatot

számoltunk: plakk hossza, keresztmetszeti szűkület, átlagos plakk-terheltség, plakk-volumen, remodeling index, átlagos plakk-attenuáció, minimális és maximális plakk-attenuáció). A plakk-komponenseket tartalmazó voxeleket a térbeli és attenuációs információ megőrzése végett DICOM formátumban exportáltuk egy erre célra fejlesztett szoftveralkalmazás segítségével (QAngioCT 3D workbench, Medis medical imaging systems bv, Leiden, Hollandia). Kifejlesztettünk egy nyílt forráskódú szoftvert (Radiomics Image Analysis (RIA)) R-program környezetben, amely több száz, különböző radiomikai paraméter számolására képes kettő- és három-dimenziós DICOM adatokon.

Összesen 4440 radiomikai paramétert számoltunk minden egyes koszorúér-plakkra a RIA program segítségével. Összesen 44 elsőrendű statisztikai paramétert, 3585 szürke szintű együtt-előfordulási matrix (gray level co-occurrence matrix (GLCM)) alapú paramétert, 55 szürke szintű távolság matrix (gray level run length matrix (GLRLM)) alapú paramétert és 756 geometria alapú statisztikai paramétert számoltunk. A statisztikai analízist hipotézismentesen, az adatok által vezérelve végeztük.

4.2.6 Szív-CT alapú FFR-szimuláció

A két centrumban zajló vizsgálatba 18 évnél idősebb olyan betegeket vontunk be, akiknek anamnézisében nem szerepelt iszkémiás szívbetegség és a CT-vizsgálatra stabil anginás panaszok miatt került sor. A vizsgálatot a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán, valamint az Ulster Hospital-ban, Belfastban végeztük. A vizsgálatba azokat a betegeket vontuk be, akiknél a koronária-CTA képminősége kiváló volt, és közepes fokú (30-70%) lumenszűkületet okozó koszorúér-betegség ábrázolódott a CT-felvételeken. Az FFR-szimulációt mindkét vizsgálati helyszínen lokálisan végeztük. A CT-felvételeket értékelő szakemberek nem ismerték az FFR-szimuláció eredményét. Minden betegnél invazív koronarográfia és katéteres FFR-mérés történt, amelyek a stabil anginás panaszok és a közepes fokú lumenszűkület jelenléte miatt klinikailag indokoltak voltak. A vizsgálatot mindkét intézet Kutatás-Értékelési Bizottsága jóváhagyta, minden beteg írásos beleegyezését adta a vizsgálatban való részvételhez. A betegeknél natív, prospektíven EKG-triggerelt CT készült az Agatston pontszám méréséhez, ezt követően koronária-CTA történt. A koronária-CTA-felvételeket retrospektív kapuzás mellett, dózismoduláció alkalmazásával készítettük 64-szeletes CT-készülékkel a belfasti centrumban. A Városmajori Klinikán a CT-vizsgálatok prospektív EKG-triggerelés alkalmazásával készültek, 256-szeletes CT-berendezésen. Az invazív koronarográfia a CT-vizsgálatot követő 60 napon belül megtörtént. Az FFR-méréseket nyomásmérő katéterrel végeztük kalibrálást követően (St Jude Medical, St Paul Minnesota, USA). Hemodinamikailag szignifikáns szűkületnek tekintettük a 0,80 vagy kisebb FFR-értékkel rendelkező szűkületeket. A koronárialumen-szegmentáció automata szoftver segítségével szív-CT-munkaállomáson történt (Comprehensive Cardiac Analysis, IntelliSpace Portal Version 6.0, Philips Healthcare, Cleveland, Ohio, USA). A szegmentált koronárialument alkalmaztuk a helyszínen telepített, prototípus FFR szimulációs algoritmus bemenő paramétereként (Version 1.0.2, Philips Healthcare, Cleveland, Ohio, USA).

4.3 Zsírszöveti kompartmentek és öröklődésük tanulmányozása

Értekezésem harmadik részében azoknak a vizsgálatoknak az eredményeit foglalom össze, amelyeket az epikardiális zsírszövet, a biomarkerek és a koszorúér-szklerózis összefüggésének feltárása érdekében végeztünk. Egy további vizsgálat-sorozatban az epikardiális zsírszövet mennyiségének öröklődését tanulmányoztuk. A biomarkerekkel való összefüggést feltáró vizsgálatok helyszíne a Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Boston) volt. Az öröklődést tanulmányozó vizsgálatot a Semmelweis

Egyetem Szív- és Érgyógyászati Klinikán a hazai Ikerregiszterrel kollaborációban végeztük.

4.3.1 Epikardiális zsírszövet és a koszorúér-megbetegedés közötti összefüggés

A prospektív tanulmányt 2005 május és 2006 május között végeztük azoknak a betegeknek a vizsgálatával, akik a ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography; NCT00990262) vizsgálatban szerepeltek. A ROMICAT 64-szeletes CT-vel vizsgált 368 betege közül azoknak az adatait elemeztük, akiknél technikailag lehető volt a perikoronáriás, epikardiális, aorta körüli (periaortikus) és intratorakális zsírszövet mennyiségének a mérése. Összesen 26 beteget zártunk ki, a kizárás oka az volt, hogy az axiális tengelyű képek kaudális irányban nem terjedtek elég mélyre, és így a periaortikus zsírszövet teljes terjedelmében nem ábrázolódt. Kizárás után a vizsgálatban összesen 342 beteg adatait értékeltük. A CT-felvételek 64-szeletes CT-vel, standard protokoll szerint készültek.

A keringő biomarkerek vizsgálatához perifériás vénás vérmintát alkalmaztunk, a vérvétel a CT-vizsgálat napján történt. Az EDTA-csőben és natív csőben levett vérmintákat a vérvételt követően centrifugáltuk. A plazma és szérum aliquot mintákat -80°C hőmérsékleten tároltuk, a laboratóriumi mérésre a felolvasztás után rögtön sor került. A méréseket független laboratórium (Biomarker Laboratory at the Department of Cardiology, University of Ulm, Germany) végezte úgy, hogy a klinikai adatokat és a CT-vizsgálati eredményeket nem ismerték. A nagy szenzitivitású CRP (hsCRP) értékét nefelometriás módszerrel BN II analizátoron (Dade-Behring, Marburg, Germany) mérték. A TNF- α , PAI-1, MCP-1 és adiponectin értékét ELISA módszerrel (R&D Systems, Wiesbaden, Germany) határozták meg. Az egyes laboratóriumi mérések terén az intra-assay és az inter-assay variációs koefficiens (CV) $\leq 10\%$ volt.

4.3.2 Az epikardiális zsírszövet mennyiségének öröklődése

A klasszikus ikervizsgálatot egy centrumban (Simmelweis Egyetem Szív- és Érgyógyászati Klinika) végeztük. A tanulmányba monozigota (MZ) és azonos nemű dizigota (DZ) ikerpárokat vontunk be, valamennyien kaukázusi etnikumhoz tartozónak vallották magukat. Összesen 202 felnőtt egyént (101 ikerpárt) vizsgáltunk, az önkéntes alapon történő toborzásban a hazai Ikerregiszter (Hungarian Twin Registry) volt segítségünkre. A vizsgált egyének között 122 MZ és 80 azonos nemű DZ iker szerepelt. A vizsgálatot ETT TUKEB engedély alapján végeztük (58401/2012/EKU [828/PI/12], Amendment-1: 12292/2013/EKU [165/2013]). A jelenlegi elemzésben végül 180 egyén (90 ikerpár, 57 MZ és 33 DZ ikerpár) adatai szerepeltek. A vizsgálati elemzésből 11 ikerpár adatait kizártuk, miután esetükben az CT-felvételeken a zsírszöveti kompartment technikailag nem jól, vagy nem teljes terjedelmében ábrázolódt. Az abdominális régióban, a lumbális 3/4 csigolya magasságában egyetlen 5 mm-es szeletvastagságú CT-felvételt készítettünk az abdominális subcutan zsírszövet (SAT: subcutaneous adipose tissue) és visceralis zsírszövet (VAT: visceral adipose tissue) mennyiségének méréséhez. Az epikardilis zsírszövet (EAT: epicardial adipose tissue) mennyiségét erre a célra kifejlesztett szemi-automata módszerrel mértük. Az alapvető antropometriai paramétereket (testsúly, testmagasság, haskörfog) minden vizsgált egyén esetében rögzítettük.

Az öröklődést két egymást követő lépésben határoztuk meg. Először az adott zsírszöveti kompartment értékeit használva megállapítottuk az ikerpárok közötti korrelációt, de az adatokat külön értékeltük az MZ és DZ ikerpárok esetében. Ezt követően

az ún. „structural equation model” alkalmazásának segítségével kvantifikáltuk azoknak a genetikai és a környezeti tényezőknek a nagyságát, amelyek az adott zsírszöveti kompartment fenotípusának (mennyiségének) kialakulásában szerepet kaphattak.

4.4 Strukturált leletkészítés és adatgyűjtés

Az értekezésem negyedik részében annak a munkának az eredményét foglalom össze, amelyet annak érdekében végeztünk, hogy a koronária-CTA vizsgálat során keletkező leletek minősége javuljon és az egységesítés lehetősége megteremtse a megbízható adatgyűjtést, regiszter kialakítását.

4.4.1. *A strukturált leletkészítő platform hatékonyságának vizsgálata*

Az egyetlen helyen (Simmelweis Egyetem Szív- és Érgyógyászati Klinika) zajló vizsgálatba prospektív módon vontunk be 500 beteget 2016 augusztus és december között. A koronária-CTA vizsgálatra stabil mellkasi panaszok intézeti kivizsgálásának részeként került sor. Öt vizsgáló értékelte a koronária-CTA-képeket (100 kép/vizsgáló), majd a talált eltéréseket beírták a strukturált leletkészítő platform menürendszerébe. A számítógépes platform automatikusan megállapítja a CAD-RADS értéket (CAD: coronary artery disease, RADS: reporting and data system). Az egyes vizsgálók a talált eltérések alapján megbecsülték a CAD-RADS értéket (a számítógépes értékelés eredményét ekkor még nem tudták), majd ezt követően meg lehetett nézni, hogy a vizsgáló által megállapított CAD-RADS érték hogyan viszonyult a számítógép által meghatározott értékhez viszonyítva. A vizsgálatot intézeti etikai bizottsági engedéllyel végeztük, a betegek a klinikai adatgyűjtéshez előzetesen – felvilágosítást követően – írásban hozzájárultak.

A koronária-CTA az SCCT (Society of Cardiovascular Computed Tomography) szakmai előírásának megfelelően történt, minden esetben 256-szeletes CT-t használtunk. Minden vizsgáló a nemzetközi szakmai irányelvnek megfelelően a menürendszerbe beírta a talált eltérések helyét, típusát, súlyosságát, ehhez a 18 szegmenst tartalmazó koronária-ágrendszer modelljét használták. Értékeltek a nagy kockázatot jelentő plakk-jellegzetességeket is. Az adatbevitel során egy- vagy több-választós kérdésekre kellett válaszolni, s több esetben számszerű adat megadására is szükség volt. Az adatbevitel zárása után a vizsgálók saját maguk megbecsülték a CAD-RADS stenosis-kategóriát a CAD-RADS konszenzus-dokumentum alapján az alábbiak szerint (0: 0%, 1: 1-24%, 2: 25-49%, 3: 50-69%, 4A 70-99%, 4B: bal főtörzs >50% vagy 3-érbetegség, 5: 100%) és a módosító körülményeket (N: nem diagnosztikus, S: stent jelenléte, V: vulnerabilis vagy nagy kockázatú plakk, G: graft jelenléte). A vizsgálónak lehetősége volt bármilyen szöveget beírni a rendszerbe. A számítógépes platform a CAD-RADS kategóriát automatikusan generálta, ezt az adatot azonban a vizsgáló csak az adatbevitel zárása után, a CAD-RADS becslését követően ismerhette meg. Ha a becsült és a platform által megadott CAD-RADS kategória között eltérés mutatkozott, akkor két gyakorlott vizsgáló az adott esetet megbeszélte és konszenzussal döntöttek a helyes értékről. A statisztikai vizsgálat során meghatároztuk a két értékelési rendszer közötti azonosságot (külön a stenosis-kategóriák és külön a módosító körülmények terén), de meghatároztuk az azonosságot az értékelő rendszer minden egyes összetevőjével kapcsolatban is.

5 Eredmények

5.1 A CT-képkalkotás biztonságossága és a felvételek képminősége

5.1.1 *Ultrarövid hatású β -blokkoló hatása a szívfrekvenciára szív-CT vizsgálat során*

Összesen 650 konszekutív betegnél készült koronária-CTA-vizsgálat 2013 április-szeptember időszakban, a betegek közül 574 beteg teljesítette a beválasztási kritériumokat. Az érkezési szívfrekvencia 162 betegnél alacsonyabb volt 65/min értéknél, ezért náluk nem alkalmaztunk iv. β -blokkolót, így nem kerültek beválasztásra. A vizsgálatba összesen 412 beteget választottunk be (ezeknél a betegeknél az érkezési szívfrekvencia magasabb volt mint 65/min). A betegeket két csoportba randomizáltuk: esmolol csoport (204 beteg) versus metoprolol csoport (208 beteg). A két csoport között nem volt különbség a demográfiai és klinikai paramétereket illetően. Az esmolol csoportban 53 beteg kapott 100 mg esmololt (53/204, 26,0%), 73 beteg 300 mg esmololt (73/204, 35,8%) és 78 beteg kapott 500 mg esmololt (78/204, 38,2%). A metoprolol csoportban 83 beteg kapott 5 mg metoprololt (83/208, 39,9%), 45 beteg kapott 10 mg-ot (45/208, 21,6%), 53 beteg kapott 15 mg-ot (53/208, 25,5%) és 27 beteg 20 mg metoprololt (27/208, 13,0%). A premedikáció részét képező orálisan adagolt metoprolol adagolását illetően a két csoport közt nem volt különbség (esmolol csoport versus metoprolol csoport, $51,2 \pm 33,1$ mg versus $52,4 \pm 33,6$ mg; $p=0,71$). Átlagosan $325,6 \pm 158,4$ mg iv esmolol és $10,7 \pm 6,3$ mg iv metoprolol adtunk a betegeknél. Az átlagos szívfrekvencia az esmolol és a metoprolol csoportban hasonló volt a betegek vizsgálatra érkezésekor (T1: 78 ± 13 vs 77 ± 12 /perc; $p=0,65$) és közvetlenül a koronária-CTA-vizsgálat előtt (T2: 68 ± 7 vs 69 ± 7 /perc; $p=0,60$). Ugyanakkor az esmolol csoportban a CT-vizsgálat közben mért szívfrekvencia szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a metoprolol csoportban (TS: 58 ± 6 vs 61 ± 7 /perc; $p<0,0001$). Közvetlenül a CT-vizsgálatot követően és 30 perccel a CT után az esmolol csoportban mért szívfrekvencia magasabb volt, mint a metoprolol csoportban mért értékek (T3: 68 ± 7 vs 66 ± 7 /perc; $p<0,01$; és T4: 65 ± 8 vs 63 ± 8 /perc; $p<0,0001$). A szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek egyik mérési időpontban sem különböztek a két csoport között. Az optimális 65/perc alatti szívfrekvenciát a betegek 89%-a érte el az esmolol csoportban (182/204) versus a betegek 78%-a a metoprolol csoportban (162/208), $p<0,05$. Megjegyzendő, hogy a 60/perc alatti szívfrekvenciát a betegek 72%-a érte el az esmolol csoportban (147/204) versus a betegek 56%-a a metoprolol csoportban (117/208), $p<0,001$.

5.1.2 *Négy-fázisú kontrasztanyag injektálási protokoll*

A vizsgálatba összesen 2445 konszekutív beteg voltunk be, akik koronária-CTA-vizsgálatra érkeztek stabil angina pectorisnak megfelelő panaszok miatt 2014 január és 2015 augusztus között. Az átlagos életkor $60,6 \pm 12,1$ év volt. A vizsgált betegpopulációban a nők aránya 43,6% volt. A vizsgálatba bevont 2445 beteg közül 1229 (50,3%) betegnél három-fázisú, míg 1216 (49,7%) betegnél négy-fázisú kontrasztanyag injektálási protokollt alkalmaztunk. Összesen 23 betegnél (0,9%) lépett fel kontrasztanyag-extravazáció. A kontrasztanyag-extravazáció a három-fázisú csoportban 1,4% (17/1229) volt, ugyanakkor a négy-fázisú protokoll esetén ez 0,5%-nak (6/1216) bizonyult, $p=0,034$. A négy-fázisú kontrasztinjektálási protokoll tehát 65%-kal csökkentette az extravazáció valószínűségét a három-fázisú protokollhoz képest (esélyhányados: 0,354; CI: 0,139–0,900; $p=0,029$). Külön megvizsgáltuk a négy-fázisú kontrasztprotokoll eredményességét az irodalmi adatok

szerint sérülékeny betegpopulációban. Nők esetében a négy-fázisú protokoll csökkentette az extravazáció előfordulását a három-fázisú protokollhoz képest (5,6% (3/533) vs. 23,2% (12/517), $p=0,02$). Hasonlóképpen, szignifikáns különbséget találtunk a 60 évnél idősebb betegek körében. Idősebb betegeknél a négy-fázisú protokoll szignifikáns módon csökkentette a vénasérülés valószínűségét a három-fázisú protokollhoz képest (4,0% (3/732) vs. 19,4% (14/720), $p=0,007$).

5.1.3 Az iteratív rekonstrukció hatása a mért kalcifikált plakkmennyiségre

A képminőség vizsgálatát 468 koronária-CTA képi tripletten végeztük, amelyeket IMR, HIR, illetve FBP algoritmussal rekonstruáltunk. Összesen 41, részben meszes vagy meszes plakkot azonosítottunk. A plakkok közül 25 a LAD-on, 10 az RCA-an, 5 az LCX-en és 1 a bal közös törzsön helyezkedett el. Diagnosztikus képminőséget (1-3 pontszám közötti érték) 453 koronária-szegmentumban regisztráltunk (96,8%) IMR esetén, 437 (93,4%) szegmentumban HIR esetén és 407 (87,0%) szegmentumban FBP esetén, $p<0,01$. Az általános, szubjektív képminőség szignifikáns módon javult HIR alkalmazásával FBP-hez képest és tovább javult, ha a képek IMR segítségével készültek ($p<0,01$). A kvalitatív analízissel meghatározott kép zaj mértéke kisebb volt IMR esetén, mint HR vagy FBP esetén ($p<0,01$). A koronária-szegmentumok döntő többségénél a vizsgálok igen alacsony (395/468, 84,4%) vagy átlagos mértékű (73/468, 15,6%) zajt találtak az IMR adatokon. A szubjektív mérések reprodukálhatósága jó volt, általános képminőség esetén $\kappa=0,71$, míg kép zaj esetén $\kappa=0,73$. A median CT-attenuációs érték nem különbözött a három rekonstrukciós algoritmussal készült felvételek között 492,3 (442,7-556,8) FBP, 492,8 (443,0-556,8) HIR és 491,3 (442,7-555,0) IMR esetén, $p=1,00$. Ugyanakkor magasabb CT-értékeket mértünk a proximális koronária-szegmentumokban a disztális szegmentumokhoz képest IMR használata mellett. Az aorta ascendensben mért kvantitatív kép zaj (SD) szignifikánsan különbözött a rekonstrukciós algoritmusok között. A legalacsonyabb kép zaj IMR esetén volt mérhető, ez szignifikánsan különbözött a HIR és FBP esetén mért értékektől: 12,4 (11,0-13,8), 29,4 (23,0-33,1) és 42,6 (33,2-48,3), $p<0,01$ minden esetben. A zajcsökkentés mértéke IMR esetén 66,9%, míg HIR esetén 31,5% volt az FBP rekonstrukcióhoz képest. Az IMR és HIR algoritmusok javították a jel/zaj arányt minden koronária-szegmentumban a FBP-hez képest ($p<0,01$). A mért plakkhossz 24,8 [16,0-28,8] mm volt, amely nem mutatott különbséget a rekonstrukciós algoritmusok között. A plakkterfogat az IMR és HIR képeken mérve kisebbnek bizonyult az FBP rekonstrukcióval készült képekhez képest ($p<0,01$). A kalcifikált plakk térfogata az FBP rekonstrukcióval mutatta a legmagasabb értéket, míg a legkisebbet IMR mellett (FBP vs. HIR $p=0,006$; HIR vs. IMR $p=0,017$; és FBP vs. IMR $p<0,001$). A teljes plakkterheltség IMR mellett bizonyult a legkisebbnek és FBP rekonstrukción mérve a legnagyobb (IMR: 0,38 [0,32-0,44], HIR: 0,42 [0,37-0,47] és FBP: 0,44 [0,38-0,50], minden esetben $p<0,05$).

5.1.4 A koronária-CTA képminősége szívtranszplantált betegek körében

A vizsgálatba 50 szívtranszplantált beteget vontunk be. Minden beteghez megfelelően párosított nem-transzplantált beteget rendeltünk kontrollként, így ebben a tanulmányban összesen 100 beteg adatát értékeltük. A szívtranszplantált csoportban [11 nő (22%), transzplantációt követő időtartam 4,3 év] az életkor medián 57,9 év (IQR: 46,7-59,9], a szívfrekvencia medián 74/min (IQR 67,8-79,3] volt. A két csoport között nem mutatkozott értékelhető különbség az antropometriai adatok, ill. képi jellegzetességek terén. Összesen 1270 koronária-szegmentumot értékeltünk (662 a transzplantált és 608 a nem-transzplantált csoportban). A két csoport között szignifikáns különbséget találtunk a

kiváló képminőség előfordulása terén. A transzplantált csoportban több szegmentum mutatott kiváló képminőséget, mint a nem-transzplantált csoportban [442 (67%) vs. 271 (45%), $p < 0,001$]. A transzplantált csoportban a nem-diagnosztikus szegmentumok száma megközelítőleg harmada volt a nem-transzplantált csoportban megfigyelthez viszonyítva [38 (5,8%) vs. 104 (17,1%), $p < 0,001$].

A képminőséget jelző score értékek terén az intra-reader és inter-reader egyezőség jó volt ($\kappa = 0,72$ és $\kappa = 0,62$). A képminőséget jelző score értékeket kiváló és nem-kiváló csoportba sorolva az intra-reader egyezőség kiváló ($\kappa = 0,83$), az inter-reader reprodukálhatóság jó ($\kappa = 0,73$) volt.

5.2 Koronária plakkok azonosításával kapcsolatos vizsgálataink eredményei

5.2.1 Az „asztalkendő-gyűrű” (napkin-ring) jel

Vizsgálataink során - hisztopatológiai elemzéssel alátámasztva - egy új, nagy kockázatra utaló CT-jelet azonosítottunk. Ezt a plakk-jellegzetességet „asztalkendő-gyűrű” (napkin-ring) jelnek neveztük el. A speciális képi megjelenést feltehetően az okozza, hogy különbség van a lipidekben dús centrális, nekrotikus mag és a perifériás fibrotikus szövet attenuációja között.

5.2.2 Attenuációs mintázaton alapuló plakk-klasszifikáció

Az *ex vivo* vizsgálatot 7 donorszív 21 koronária-ágának 611 szövettani metszetét használva végeztük. Az átlagos érhosszúság 67 mm (szélső értékek 25-110 mm) volt. A 611 metszet megoszlása az alábbi volt: AIT 71 (11,6%), PTI 222 (36,3%), Fib 179 (29,3%), EFA 59 (9,7%), LFA 60 (9,8%), TCFA 20 (3,3%). A korai léziók (AIT, PIT, Fib) előfordulási aránya 77,3% ($n=472$), a előrehaladott lézióké (EFA, LFA, TCFA) 22,7% ($n=132$) volt. Minden koronária-metszet ($n=611$) alkalmas volt hisztopatológiai összehasonlításra.

A párhuzamosan regisztrált CT-keresztmetszeteken 134 esetben (21,9%) nem mutatkozott plakk, NCP 254 (41,6%), MP 191 (31,3%), CP 32 (5,2%) esetben fordult elő. Az NCP-t vagy MP-t tartalmazó 445 keresztmetszetben a plakk-attenuáció homogén volt 207 (46,5%) esetben (NCP: 130 [62,8%], MP: 77 [37,2%]), míg heterogén mintázatot 238 (53,5%) esetben találtunk (NCP: 124 [52,1%], MP: 114 [47,9%]). Így homogén mintázatú plakkot valamivel gyakrabban találtunk NCP esetén versus MP esetén ($p=0,03$). A heterogén mintázatú plakkokat tovább klasszifikáltuk mint nem-NRS vagy NRS plakkok. A 238 heterogén mintázatú keresztmetszetben nem-NRS léziót találtunk 200 (84,0%) esetben (NCP: 105 [52,5%], MP: 95 [47,5%]), míg NRS léziót igazoltunk 38 (16,0%) esetben (NCP: 19 [50%], MP: 19 [50%]). Az NRS és nem-NRS plakkok megoszlásában az NCP és MP plakkokat tekintve nem volt szignifikáns különbség ($p=0,86$), ami arra utal, hogy az NRS jelenléte független volt az NCP vagy MP hagyományos kategóriától.

A heterogén mintázatú plakk-kategória szenzitivitása 68,9%, specifitása 67,3%, negatív prediktív értéke 87,7% volt az előrehaladott léziók azonosítása terén. Az NRS kategória mutatta a legjobb specifitást az összes plakk-kategóriák között az előrehaladott léziók felismerésében (98,9%, $p5\%$ CI: 97,6-100,0) és a TCFA azonosításában (94,1%, 95% CI 90,8-97,4). A konveccionális plakk-kategóriák diagnosztikai pontossága általánosságban 61% volt (NCP: 56,0%, MP: 66,8%). Az attenuációs mintázaton alapuló analízis diagnosztikai pontossága 55% és 82% közötti volt (homogén mintázat: 56,0%, heterogén mintázat: 67,7%, NRS plakkok 81,5%). A két különböző diagnosztikai módszert

összehasonlítva, az attenuációs mintázaton alapuló plakk-klasszifikáció diszkriminatív ereje jobbnak bizonyult a konvencionális módszerhez viszonyítva az előrehaladott léziók és a TCFA azonosítása terén (AUC: 0,761 vs. 0,678, $p=0,001$, és 0,769 vs. 0,648, $p=0,02$).

5.2.3 A CT, IVUS és OCT összehasonlítása a nagy kockázatú plakkok azonosítása terén

A vizsgálathoz 3 donorszív 9 koronária-arteriájának 379 hisztopatológiai metszetét használtuk. A hat hisztopatológiai típus között a PIT (patológiás intima-megvastagodás) és a fibrozus plakk fordult elő a leggyakrabban (163 [43,0%] és 94 [24,8%]). Ezt követte az LFA (késői fibroateróma) (38 [10%]), az EFA (korai fibroateróma) (37 [9,8%]), az AIT (adaptív intima megvastagodás) (30 [7,9%]) és a TCFA (vékony sapkájú fibroateróma) (17 [4,5%]). A korai (AIT, PIT, fibrozus plakk) és a késői léziók (EFA, LFA, TCFA) előfordulási aránya közel azonos volt (81%-71% vs. 19%-29%; $p=0,45$). Minden koronária-CTA keresztmetszet ($n=379$) alkalmas volt a hisztopatológiai lelettel való összehasonlításra. Az IVUS leletek 22,7%-át és az OFDI leletek 24,8%-át kizártuk az analízisből az erek nagy átmérője miatt, így 293 IVUS és 285 OFDI keresztmetszet összehasonlítását végeztük el.

A 379 koronária-CTA keresztmetszet közül eltérés nélkülinek minősítettünk 91-et (24,0%), 157 (41,4%) esetben nem-kalcifikált plakk, 123 (32,5%) esetben kevert plakk és 8 (2,1%) esetben kalcifikált plakk képét találtuk. A 293 IVUS kép közül eltérés nélkülinek minősítettünk 8-at (2,1%), 7 (2,4%) esetben fibrotikus plakk, 119 (40,6%) esetben fibrozus-zsíros plakk, 82 (28,0%) esetben zsíros plakk és 79 (27,0%) esetben kalcifikált plakk képét találtuk. A 258 OFDI keresztmetszet közül eltérés nélküli nem volt (0%), 157 (55,1%) esetben fibrotikus plakk, 58 (20,4%) esetben fibrokalcifikált és 70 (24,6%) esetben lipid-dús plakk képét találtuk. Az OFDI jobban elkülönítette a korai léziót az előrehaladott léziótól, mind az IVUS, mind a koronária-CTA technikával összehasonlítva (AUC: 0,858 [95% CI: 0,802-0,913], 0,631 [95% CI: 0,554-0,709] és 0,679 [95% CI: 0,618-0,740]).

5.2.4 A koronária-CTA versus invazív koronarográfia

Koronária-CTA vizsgálattal a plakkok 49%-át (487/1000) azonosítottuk, míg ICA (invazív koronarográfia) során ez az arány 24% (235/1000) volt ($p<0,001$). Az ICA során pozitívnak talált 235 szegmentum közül 94% bizonyult pozitívnak koronária-CTA során. A koronária-CTA vizsgálattal detektált plakkok 35 %-ában (266/765) az ICA eredménye negatív volt. Ha csak a koronária-CTA vizsgálat során látott stenosisok súlyosságát tekintjük, akkor a plakkok 79%-a minimális vagy mérsékelt stenosiszt okozott (211/266). Fordítva, az ICA által detektált plakkoknak csak 3%-ában (14/513) volt a koronária-CTA eredménye negatív. Ha a szegmentum score értékét tekintjük, akkor a koronária-CTA kétszer több szegmentumot azonosított plakkal, mint az ICA és a stenosis súlyossága is közel kétszer nagyobbak bizonyult. Összességében véve a koronária-CTA eredményén nyugvó kategorizálás – az ICA eredményén nyugvó besorolással szemben – 62%-ban (37/71) súlyosabb és 1%-ban (1/71) enyhébb kategória megállapítását eredményezte.

5.2.5 Radiomikai paraméterek a napkin-ring jelet mutató plakkok felismerésében

Nem volt szignifikáns különbség az NRS (napkin-ring sign)-pozitív és NRS-negatív csoportok között a betegek fontosabb klinikai adatait és képi paramétereit tekintve. A konvencionális kvantitatív képi paraméterek terén nem volt szignifikáns különbség az NRS-pozitív és NRS-negatív plakkok között. A konvencionális paramétereket tekintve egyetlen adat esetében sem volt az AUC értéke 0,8 felett. Összességében véve minden

ateroszklerotikus lézióból 4440 radiomikai paramétert kalkuláltunk. Ezek között 20,6% (916/4440) esetben mutatkozott szignifikáns különbség az NRS-pozitív és NRS-negatív csoportok között ($p < 0,0012$ minden esetben). A 44 kalkulált első rendű statisztika paraméter közül 25,0% (11/44) volt szignifikáns. A 3885 kalkulált szürke szintű együtt-előfordulási matrix alapú paraméter (GLCM) közül 20,7%-ban (742/3585) volt különbség a két csoport között. Az 55 szürke szintű távolság matrix alapú paraméter (GLRLM) közül 54,5% (30/55) volt szignifikáns, míg a kalkulált 756 geometriai alapú paraméter 17,6%-a (133/756) bizonyult szignifikánsnak ($p < 0,0012$ minden esetben). A vizsgált 4440 radiomikai paraméter közül 9,9% (440/4440) rendelkezett 0,80-nál nagyobb AUC értékkel. Klaszter-analízis eredménye azt mutatta, hogy az adatbázisunkban fellelhető radiomikai paraméterek közül 44-et érdemes optimális esetben figyelembe venni. A radiomikai paraméterek – a konvencionális kvantitatív jellemzőkhöz viszonyítva – nagyobb AUC értékkel rendelkeznek és jobban azonosítják a NRS-pozitív léziókat a konvencionális meghatározási módszerekhez képest.

5.2.6 *Helyszíni CT-alapú FFR-mérés*

A vizsgálatba 40 beteget (60 lézióval) vontunk be. Az átlagos átmérő-stenosis $43,6 \pm 16,9\%$ volt. Az automatikus lumenssegmentáció generálásáig eltelt átlagos idő 20 másodperc volt. A lumenssegmentáció és a manuális igazítás átlagosan 9 perc (szélső érték: 3-25 perc) alatt megtörtént. A CT-FFR-szimuláció 5 másodperc alatt megtörtént. Az átlagos helyszíni CT-FFR érték $0,77 \pm 0,15$ volt. Bland-Altman analízis rámutatott arra, hogy a CT-FFR 0,07-tel alábecsüli az invazív FFR értéket ($p < 0,001$). A két módszer összehasonlítása során azt találtuk, hogy a torzítás az FFR-értékkel arányos. Alacsony FFR-értékek esetén a torzítás nagyobb, míg magasabb FFR-érték esetén alacsonyabb (standardizált $\beta = -0,48$; $p < 0,001$). A biztosan pozitív CT-FFR aránya 32% (19/60 lézió), a biztosan negatív 47% (28/60) volt, 18 % (11/60) álpozitív és 3% (2/60) álnegatív eset mellett. A CT-FFR $\leq 0,80$ határérték esetén az AUC érték 0,89 (CI: 0,79-0,96) volt, szenzitivitás 91%, specificitás 72%, pozitív prediktív érték 63%, negatív prediktív érték 93%, pontosság 78%, míg $\geq 50\%$ EDS cut-off érték esetén az AUC értéke 0,74 (CI 0,58-0,87), szenzitivitás 52%, specificitás 87%, pozitív prediktív érték 69%, negatív prediktív érték 77%. A helyszíni CT-FFR vizsgálat diagnosztikai teljesítőképessége szignifikánsan jobbnak bizonyult az EDS alapú meghatározással szemben (AUC: 0,89 vs. 0,74; $p < 0,001$). Az inter-reader analízis a CT-FFR kiváló reprodukálhatóságát jelezte (ICC=0,90).

5.3 **Epikardiális zsírszöveti kompartment vizsgálatával kapcsolatos eredmények**

5.3.1 *Intratorakális zsírszövet, biomarkerek és koszorúér-plakkok*

Összesen 342 beteget vizsgáltunk. Minden a négy zsírszöveti kompartment mennyiségének értéke egymással szorosan korrelált, a BMI-vel való pozitív korreláció mérsékeltebb volt. A legnagyobb zsírszöveti depó, az extrakardiális zsír (mennyisége: $99,9 \pm 63,2 \text{ cm}^3$) korrelált a legjobban a BMI értékével ($r = 0,45$, $p < 0,001$). A BMI-értékkel a leggyengébb korrelációt a perikoronáriás zsírszövet (mennyisége $29,9 \pm 17,1 \text{ cm}^3$) mutatta ($r = 0,21$; $p < 0,001$). A koronária-plakkal rendelkező (vs. nem rendelkező) betegek zsírszöveti kompartmentjeinek mennyisége szignifikánsan nagyobb volt (minden esetben $p < 0,01$), noha a BMI-értéket tekintve nem volt értékelhető különbség ($p = 0,18$) a két csoport között. Logisztikus regressziót használva a zsírdepók és a koronária-plakkok közötti összefüggést betegenként is megállapítottuk. Mind a négy zsírszöveti kompartment összefüggést mutatott a koronária-plakkok jelenlétével ($p < 0,001$). Klinikai körülményeket figyelembe vévő (adjusted) analízis során azonban a szignifikáns összefüggés csak a

perikoronáriás zsírszövet esetében maradt meg ($p=0,006$), a többi (epikardiális, periaortikus, extrakardiális) zsírszövet esetében a szignifikáns különbség eltűnt (minden esetben $p\geq 0,08$).

A vizsgálatban a különböző zsírszöveti depók és inflammációs markerek közötti összefüggést is analizáltuk, függetlenül a koronária-betegség jelenlététől. A nagy szenzitivitású CRP és a PAI-1 értéke mérsékelt pozitív korrelációt mutatott a zsírszöveti kompartmentekkel (minden esetben $p\leq 0,003$). A TNF α értéke csak a perivaszkuláris (perikoronáriás és periaortikus) zsírszövet mennyiségével mutatott mérsékelt pozitív összefüggést ($p<0,0001$ és $p=0,02$). Az MCP-1 értéke a szívhez legközelebb elhelyezkedő (perikoronáriás és epikardiális) zsírszövet mennyiségével volt összefüggésben ($p<0,0001$ és $p=0,006$). Az adiponektin értéke nem mutatott összefüggést a perikoronáriás zsírszövettel, de az adiponektin és az epikardiális zsírszövet ($p=0,001$), a periaortikus zsírszövet ($p<0,0001$) és az extrakardilis zsírszövet ($p=0,000$) mennyiségével mérsékelt negatív korrelációt mutatott.

5.3.2 Az epikardiális zsírszövet mennyiségének öröklődése

A BUDAPEST-GLOBAL tanulmány részeként összesen 180 egyént (90 ikerpár; 57 MZ ikerpár, 33 DZ egynemű ikerpár) vizsgáltunk. Az egyes zsírszöveti kompartmentek (EAT, SAT, VAT) volumenének értékei szorosabban korreláltak a MZ vs. DZ ikerpárok körében (EAT: $r_{MZ} = 0.81$, $r_{DZ} = 0.32$; SAT: $r_{MZ} = 0.80$, $r_{DZ} = 0.68$; VAT: $r_{MZ} = 0.79$, $r_{DZ} = 0.48$), ami domináló genetikai meghatározottságra utal. A „structural equation model” szerinti analízis során mindhárom zsírszöveti paraméter esetében az AE modell (kizárva a közös környezeti tényezőket) illeszkedett a legjobban [EAT: A: 73% (95% CI = 56%-83%), E: 27% (95% CI = 16-44%); SAT: A: 77% (95% CI = 64%-85%), E: 23% (95% CI = 15%-35%); VAT: 56% (95% CI = 35%-71%), E: 44% (95% CI = 29%-65%)]. Többváltozós modellt alkalmazva, az egyes zsírszöveti depók mennyiségének meghatározásában a genetikai tényezők jobban domináltak (EAT 80%, SAT 78%, VAT 70%), mint a környezeti tényezők (EAT 20%, SAT 22%, VAT 30%). A többváltozós analízis eredménye arra utalt, hogy az egyes zsírszöveti paraméterek mennyisége egy közös látens fentotípussal is összefügg. Eredményeink alapján ez a közös látens fenotípus a VAT öröklődésének 98%-át (95% CI 77%-100%), a SAT öröklődésének 26%-át (95% CI 13%-42%) és az EAT öröklődésének 49%-át (95% CI 32%-72%) meghatározza. A látens fenotípust 71%-ban (95% CI 54%-81%) genetika, 29%-ban (95% CI 19%-46%) környezeti tényező határozza meg. Eredményeink arra is utalnak, hogy az általunk vizsgált egyetlen fenotípus sem független a másik kettőtől, azaz az EAT vagy SAT vagy VAT fenotípusa összefüggésben van a másik két zsírszöveti kompartment fenotípusával.

5.4 Strukturált leletkészítés és adatgyűjtés

5.4.1 Strukturált leletkészítés

A vizsgálatban 500 felnőtt beteg vett részt (életkor: $59,6\pm 12,5$ év; nők aránya 42%, BMI $28,5\pm 5,0$ kg/m²), valamennyi betegnél rendelkezésre állt a koronária-CTA képanyaga. Összességében véve a vizsgálok által becsült és a platform által meghatározott CAD-RADS klasszifikáció az esetek 80,2%-ában egymásnak megfelelt, a stenosis-kategóriák terén ez a szám 86,8% volt. A módosító körülmények terén a megfelelés az alábbi volt: V: 95,6%; N: 95,8%; S: 96,8%; G: 99,4%. A módosító körülmények megjelenítésének aránya a két csoportban az alábbiak szerint alakult: N: 15,0% vs. 17,2%; S: 6,0% vs. 9,2%; V: 11,8% vs. 15,4%; G: 1,8% vs. 2,4% ($p<0,05$ [N, S, V esetén], $p=0,25$ [G esetén]). A megfelelés

értéke a V esetben számottevően javult a vizsgálók tréningjét követően (V értéke első vs. tréning utáni becslés (n=50): $p=0,047$. A tréning nem volt befolyással a stenosis-kategóriák és a többi módosító körülmény becslésére ($p>0,05$ minden esetben).

6 Megbeszélés

6.1 A szív-CT képminősége

Két randomizált, egy centrumban zajló klinikai tanulmányt végeztünk az esmolol, ill. a jódos kontrasztanyag új injektálási protokolljának használhatóságával kapcsolatban. Két további prospektív vizsgálatban az iteratív képi rekonstrukció képminőségre és plakkvolumen-értékre kifejtett hatását vizsgáltuk, ill. szívtranszplantált betegek körében értékeltük a koronária-CTA képminőségét.

Az első klinikai vizsgálatban az iv esmolol vs. iv metoprolol szívfrekvenciára gyakorolt hatását értékeltük koronária-CTA kapcsán. Igazoltuk, hogy a koronária-CTA-vizsgálatnál optimálisnak tartott szívfrekvencia (<65/min) elérésekor az esmolol lépcsőzetes adagolási szisztémája legalább olyan hatásosan csökkenti a szívfrekvenciát, mint az iv metoprolol. Kimutattuk, hogy az iv esmolol viszonylag nagy dózisok esetén is biztonsággal alkalmazható egy olyan séma szerint, amelynél a dózis független a testsúlytól. Az esmolol gyors hatáskezdeté és hatásának gyors megszűnése további olyan jellegzetesség, amely alkalmassá teszi az esmololt a koronária-CTA napi gyakorlatában, alternatív megoldást jelentve a standard előkezelésként használatos iv metoprolollal szemben.

A kontrasztanyag injektálása a koronária-CTA további fontos mozzanata. Randomizált klinikai vizsgálat során igazoltuk, hogy az általunk kifejlesztett négy-fázisú kontrasztanyag-beviteli protokoll 65%-kal csökkenti a nem-kívánatos extravasatiót, a három-fázisú protokollal szemben. A fiziológiás sóoldat bolus jellegű bevitelét a protokoll során könnyen meg lehet valósítani, s nincs igazán többletköltsége. Az irodalomban elsőként írtuk le a négy fázisúvá fejlesztett kontrasztanyag-beviteli protokoll előnyét koronária-CTA kapcsán.

A jó képminőség a koronária-CTA pontos értékelésének alapvető feltétele. Prospektív vizsgálatban tanulmányoztuk a képi rekonstrukció képminőségre kifejtett hatását. Azt találtuk, hogy az IMR – a HIR és FBP-vel összehasonlítva – jobb kvalitatív és kvantitatív képminőséget eredményez. Kimutattuk, hogy az IMR javítja a CNR értékét mind a proximális, mind a distalis koronária-szegmentumokban. A koronária-plakkok kvantifikálása során azt találtuk, hogy IMR technikával – a HIR és az FBP technikával összehasonlítva – a kalcifikált plakkok teljes térfogata kisebbnek bizonyult. Ez a megfigyelésünk az irodalomban elsőként jelent meg, felhívva a figyelmet arra, hogy a képrekonstrukciós technikák között különbség van, IMR technika mellett – HIR vagy FBP technikával összehasonlítva – a kalcifikált plakk-volumen értéke kisebb.

A szívtranszplantált betegek körében végzett klinikai vizsgálatunk során igazoltuk, hogy e betegcsoportban a koronária-CTA jobb képminőséget biztosít, mint amit azonos szívfrekvencia mellett a megfelelően illesztett, nem transzplantált betegek körében végzett vizsgálat során találtunk. A szívtranszplantált betegek viszonylag magasabb szívfrekvenciája ellenére a nem-diagnosztikus szegmentumok aránya alacsony (5,8%) volt, ami arra utal, hogy a prospektív EKG-triggereléssel végzett koronária-CTA robosztus, megbízható diagnosztikai módszer lehet ebben a speciális betegcsoportban. A vizsgálat alacsony sugárterhelése a koronária-CTA további előnyeként tartható számon, ennek a szív-transzplantált betegek körében kiemelt jelentősége van.

Összefoglalva a négy klinikai vizsgálatot, kimutattuk, hogy

- 1) az ultrarövid hatású β -blokkoló esmolol a koronária-CTA előkészítése során a megfelelő szívfrekvencia biztosítása érdekében biztonságos alternatívát jelenthet a jelenlegi standard β -blokkoló-előkezelés mellett;
- 2) a kontrasztanyag új rendszerű alkalmazási protokollja az extravasatio

- lehetőségét érdemben csökkenti;
- 3) új képi rekonstrukciós algoritmusok javítják a koronária-CTA képminőségét;
 - 4) szívtranszplantált betegek körében a viszonylag magasabb szívfrekvencia ellenére a koronária-CTA képminősége kiváló.

6.2 Ateroszklerotikus plakkok képi megjelenítése

6.2.1 *Ex vivo* vizsgálatok

A legfontosabb eredményünknek a plakkok képalkotó vizsgálatával kapcsolatban egy új radiológiai jel leírását tekinthetjük. Az asztalkendő-gyűrű jel (napkin-ring sign) vulnerábilis plakk jelenlétére utal a koronária-CTA-felvételeken. A napkin-ring jel kvalitatív plakk-jellegzetesség, amelyet nem-kalcifikált vagy részben kalcifikált plakk keresztmetszeti képén az alábbi attenuációs mintázat határoz meg: 1) a plakk középső részében látható alacsony attenuációs terület, amely a koszorúér-lumennel látszólag érintkezik, 2) magasabb CT-attenuációval rendelkező gyűrű alakú terület, amely az alacsony attenuációval rendelkező területet veszi körbe.

A klinikai gyakorlatban jelenleg használt plakk-klasszifikáció az ateroszklerotikus plakkok mésztartalma alapján a következő plakktípusokat különíti el: kalcifikált, részben kalcifikált és nem-kalcifikált plakkok. Fontos körülmény azonban, hogy ezt a plakk-klasszifikációt a koronária-CTA-képalkotás kezdeti időszakában, 4-szeletes CT-készülékekkel elkészített felvételek alapján határozták meg. Számos vizsgálat igazolta, hogy a nem-kalcifikált plakkok nagyobb kardiovaszkuláris kockázattal társulnak a kalcifikált léziókhöz képest. Ugyanakkor, a nem-kalcifikált plakkok közül a nagy lipidtartalmú, nagy kockázattal társuló léziók azonosítására nem volt lehetőség. *Ex vivo* vizsgálatunk következő lépéseként egy új típusú plakk-klasszifikációs nevezéktant hoztunk létre, amely a plakkokat a nem-kalcifikált plakk-komponens mintázata alapján a következő csoportokba sorolja: napkin-ring plakk, heterogén plakk és homogén plakk. Adataink azt mutatják, hogy a plakk attenuációs mintázatára épülő csoportosítás nagyobb pontossággal azonosítja az előrehaladott ateroszklerotikus léziókat és a vékony sapkás fibroaterómát a konvencionális klinikai plakk-csoportosításhoz képest (mindkét esetben $p < 0,05$). A heterogén attenuációs mintázat és a napkin-ring jel egyaránt nagy specificitással rendelkeznek az előrehaladott ateroszklerotikus plakkok és a vékony sapkás fibroateróma azonosítását illetően (specificitás 94,1%-98,9%).

Harmadik *ex vivo* vizsgálatunkban multimodális képalkotást lehetővé tévő kísérletes módszertant írtunk le. A vizsgálatban nem-invazív (koronária-CTA) és invazív (intravaszkuláris ultrahang [IVUS] és optikai frekvencia domén képalkotás [OFDI]) módszerekkel készült képeket koregisztráltuk a referencia standard szövettani képekkel. Igazoltuk, hogy a korai típusú ateroszklerotikus plakkal a következő képi biomarkerek mutatnak összefüggést: normális koronária-CTA keresztmetszeti kép, fibrotikus plakk OFDI képe. Az előrehaladott típusú ateroszklerotikus plakkal a következő jellegzetességek mutatnak összefüggést: részben meszes plakk koronária-CTA-n, bármilyen meszes plakk jelenléte IVUS felvételen és lipiddús plakk OFDI képen. Igazoltuk továbbá, hogy az OFDI szignifikánsabb nagyobb diagnosztikus teljesítménnyel rendelkezik az előrehaladott ateroszklerotikus plakkok azonosítására terén, mint az IVUS vagy a koronária-CTA. A különböző modalitások diagnosztikus teljesítménye tükrözi a képalkotó módszer fizikai tulajdonságait, térbeli és időbeli felbontóképességét.

Vizsgálataink alapján a nagy kockázatú, vulnerábilis plakkok azonosítása lépcsőzetes képalkotó stratégiával valósulhat meg. Koronária-CTA alkalmas lehet az első képalkotó lépésre a plakkok mennyiségének leírására és a nagy rizikóra utaló

jellegzetességek (pl. napkin-ring jel) azonosítására. A CT-vizsgálatot invazív képalkotás követheti (pl. OFDI), amely alkalmas a vékonyasapkás fibroateróma azonosítására és a jövőben akár célzott terápia (pl. felszívódó stent) alkalmazásának megtervezésére is. A lépcsőzetes diagnosztikai stratégia elvezethet a nagy kardiovaszkuláris kockázattal rendelkező betegek azonosításához, amely lehetővé teszi a személyre szabott szívinfarktus-prevenációt.

6.2.2 *In vivo vizsgálatok*

Prospektív klinikai vizsgálatban igazoltuk, hogy az invazív koronária-angiográfia az ateroszklerotikus plakkok felét képes detektálni a koronária-CTA-vizsgálathoz képest. Igazoltuk továbbá, hogy az invazív vizsgálat alulbecsüli a plakkok méretét a koronária-CTA-hoz képest. Ezek a különbségek a betegek kockázat-besorolásában játszhatnak fontos szerepet. A betegek 78%-ánál a koronária-CTA-felvételek alapján látható plakkmennyiség alapján a kockázat-besorolás megváltozott. Amennyiben a koronária-CTA-vizsgálaton több mint négy koronária-szegmentumban plakk volt látható, a betegnél kiterjedt koronária-ateroszklerózist állapítottunk meg. A kockázati kategória változását a betegek 22%-ában a koronária-CTA által túlbecsült koszorúér-szűkület okozta.

Retrospektív eset-kontroll vizsgálatunkban igazoltuk, hogy a CT-felvételeken ábrázolódott plakkok elegendő mennyiségű voxelrel rendelkeznek ahhoz, hogy radiomikai analízis lehessen elvégezhető. Lényeges körülmény, hogy a radiomikai paraméterek 20,6%-a különbséget mutatott a napkin-ring plakkok és az illesztett kontroll csoport hasonlító, de napkin-ring jelet nem mutató plakkjai között. A konvencionális CT-metrikák (plakktérfogat, pozitív remodelling) nem mutattak különbséget a két csoport között. Nagyszámú radiomikai paraméter jobb diagnosztikus pontossággal rendelkezett a napkin-ring jelet mutató plakkok azonosítása terén, mint a konvencionális kvantitatív paraméterek. Klaszter-analízissel igazoltuk, hogy a radiomikai paraméterek között több mutatott egymással korrelációt, de ugyanakkor számos önálló információs klaszter is ábrázolódott. Az önálló klaszterek arra utalnak, hogy számos képi biomarker található a három-dimenziós CT-felvételeken, amelyek önálló információ-tartalommal rendelkeznek és nagy kockázatú plakkra utalnak. A radiomikai analízis lehetővé teszi a kvalitatív plakk-jellegzetességek (pl. napkin-ring jel) reprodukálható azonosítását, ehhez azonban kellő tapasztalat és jártasság szükséges.

Ex vivo és *in vivo* vizsgálatunkban az ateroszklerotikus plakkok morfológiai jellegzetességeit tanulmányoztuk. Fontos körülmény, hogy a plakkok funkcionális jellegzetességei, mint például a lézió-specifikus iszkémia megléte vagy hiánya, terápiás és prognosztikai jelentőséggel bír. Két centrumos prospektív klinikai vizsgálatunkban a helyben számított CT-FFR diagnosztikus pontosságát határoztuk meg. Igazoltuk, hogy a CT-FFR nagy diagnosztikus pontossággal rendelkezik a lézió-specifikus iszkémia azonosítását illetően az invazív FFR-méréshez képest. A CT-FFR-szimuláció kiváló reprodukálhatóságot mutatott, mind egyazon vizsgáló két mérése, mind pedig két vizsgáló mérései terén. Az új CT-FFR technológia széles körű elterjedéséhez lényeges lenne elérni, hogy az megfelelő módon illeszkedjen a jelenlegi diagnosztikai és betegellátási útvonalakba, legyen pontos és jól reprodukálható, könnyen használható és költséghatékony. A helyben számolható CT-FFR-szimuláció előfeltétele a kiváló CT-képminőség, amely lehetővé teszi a koszorúerek pontos, szemi-automatikus szegmentálását.

6.3 Zsírszöveti kompartmentek és koronária-betegség

Az elvégzett két vizsgálatban a zsírszöveti kompartmentek és a koronária-betegség összefüggéséről, ill. a zsírszöveti depók volumenének öröklődéséről nyertünk új adatokat. Az első vizsgálatunkban a mellkasban elhelyezkedő zsírszövetekkel kapcsolatban azt

találtuk, hogy mind a négy (perikoronáriás, epikardiális, periaortikus és extrakardiális) zsírszöveti kompartment mennyisége nagyobb volt a koronária-plakkal rendelkező (vs. nem rendelkező) betegek körében, annak ellenére, hogy a BMI értékében a két csoport között nem volt szignifikáns különbség. A koronária-plakkok és a zsírszöveti kompartmentek közötti összefüggés szorosabb volt akkor, ha az anatómiai közelség kifejezettebb volt. Érdekes módon az anatómiai távolság növekedésével az összefüggés gyengült azt követően, hogy a jelenlévő kardiovaszkuláris kockázati tényezőket figyelembe vettük. Kimutattuk, hogy az inflammációs biomarkerek azokkal a zsírszöveti kompartmentekkel mutatják a legszorosabb korrelációt, amelyek a koronária-rendszerhez legközelebb helyezkednek el. Eredményeink további adatokat szolgáltatnak a szívhez közel elhelyezkedő zsírszöveti kompartmentek mennyisége és a koronária-betegség közötti összefüggésről.

Klasszikus ikervizsgálatunk során igazoltuk, hogy a genetikai tényezők alapvetően, míg a környezeti tényezők csak mérsékelten befolyásolják az EAT, SAT és VAT mennyiségét. Eredményeink arra utalnak, hogy a zsírszöveti kompartmentek fenotípusának megjelenésében (mennyiségében) közös és specifikus genetikai tényezők szerepével számolhatunk. A három vizsgált zsírszöveti kompartment (EAT, SAT és VAT) fenotípusának alakulása (mennyisége) egymással bizonyos mértékben összefügg. Klasszikus ikervizsgálatunk (az EAT volumenének genetikai és környezeti meghatározottságának tanulmányozása a SAT és a VAT alakulásával összefüggésben, ikerpárok körében) az adott területen első megfigyelésnek minősül az irodalomban.

6.4 Strukturált leletkészítés

A koronária-CTA strukturált, számítógépes leletkészítése és az automatikus klasszifikáció nyilvánvalóan csökkenti a humán eredetű hibaforrásokat és így növeli a leletkészítés biztonságát és megbízhatóságát. Napjainkban a legszélesebb körben használt automatikus klasszifikációs rendszer a CAD-RADS sémát követi, kifejlesztését az SCCT (Society of Cardiovascular Computed Tomography) támogatta. Vizsgálatunk során azt találtuk, hogy a képanyag strukturált leletezését követő automatikus klasszifikálás (CAD-RADS kategóriák megállapítása) és a klinikusok leletleírását követő kategória-bebecslése az esetek 80,2%-ában egymásnak megfelelt. Ez azonban azt is jelenti, hogy a klinikusok a CAD-RADS kategóriákat az esetek közel 20%-ában tévesen állapították meg. A napi gyakorlat alapján potenciális hibalehetőségeket tártunk fel, amelyek gyengítik a CAD-RADS rendszer klinikai megbízhatóságát. A strukturált, standardizált leletkészítés ezeket a humán hibaforrásokat csökkenti, következésképpen a leletezés minőségét és megbízhatóságát növeli. A strukturált, standardizált, számítógépes koronária-CTA-leletkészítés és az ahhoz csatlakozó automatikus klasszifikáció a minőség javulása révén hozzájárulhat a klinikai döntés biztonságának növeléséhez.

7 Az új tudományos eredmények összefoglalása

1. Igazoltuk, hogy az intravénásan alkalmazott esmolol növekvő bolusban történő alkalmazási protokollja legalább olyan hatékony, mint a metoprolol standard alkalmazása az optimális szívfrekvencia (<65/min) eléréséhez koronária-CTA során. Az esmolol biztonságos szívfrekvencia-kontrollt biztosít koronária-CTA kapcsán még akkor is, ha viszonylag nagyobb dózisokat alkalmazunk egy olyan séma szerint, amelynél a testsúlyt nem kell figyelembe venni.
2. A koronária-CTA-vizsgálatokhoz kifejlesztettünk egy olyan négy-fázisú

kontrasztanyag injektálási protokollt, amely 65%-kal csökkenti az extravasatio gyakoriságát a hagyományos három-fázisú adagolási rendszerhez képest.

3. Iteratív képi rekonstrukciós technika a koronária-CTA képminőségét javítja, elősegítve a distalis érszakaszok jobb képi ábrázolását.
4. A szívtranszplantált betegek koronária-CTA-vizsgálata megvalósítható, a képminőség ugyanolyan szívfrekvencia mellett jobb, mint a hasonló szívfrekvenciával vizsgált kontroll csoportban. Adataink alapján felmerül, hogy az invazív koronarográfiát gyakorlott centrumokban helyettesítheti a koronária-CTA a szívtranszplantált betegek allograft vaszkulopátiájának felismerése terén.
5. Új képi biomarkert azonosítottunk koronária-CTA-vizsgálat során. Az ateroszklerotikus nagy kockázatot jelentő képi biomarkert „asztalkendő-gyűrű” (napkin-ring) jelnek neveztük el.
6. A „napkin-ring” jel nagy specifitással és magas pozitív prediktív értékkel előrehaladott léziót jelez, ezt hisztopatológiai vizsgálatokkal támasztottuk alá.
7. A nem-kalcifikált plakkok CT-attenuációjának kvalitatív meghatározása javítja a koronária-CTA diagnosztikai pontosságát az előrehaladott ateroszklerotikus léziók és a vékony sapkás fibroateromák felismerése terén – a megfigyelést hisztopatológiai vizsgálatokkal alátámasztottuk.
8. Experimentális *ex vivo* tanulmány során a nem-invazív és invazív képalkotási módszerek, képi modalitások jellegzetességeit, a háttérben lévő hisztopatológiai eltéréseket, azok összehasonlításának eredményeit írtuk le.
9. Kimutattuk, hogy különböző képi jellegzetességek együtt lehetnek jelen korai plakk (normális keresztmetszet koronária-CTA kapcsán és fibrozus plakk OFDI [optical frequency domain imaging] során) és előrehaladott plakk esetében (részben kalcifikált plakk koronária-CTA kapcsán, bármilyen kalcifikált plakk intravaszkuláris ultrahang [IVUS] során és lipidekben gazdag plakk OFDI vizsgálatnál).
10. Az OFDI jobban elkülöníti a korai plakkot az előrehaladott plakktól, mint az intravaszkuláris UH (IVUS) vagy a koronária-CTA.
11. Prospektív klinikai vizsgálatban kimutattuk, hogy az invazív koronarográfia a koronária-CTA-hoz képest mintegy feleannyi koronária-szegmentumot ismer fel plakkal, továbbá a plakkok nagyságát is alábecsüli. Így az invazív koronarográfia a betegek kockázatát alábecsüli a nem-obsztruktív plakkok elégtelen mértékű felismeréséből adóan.
12. A koronária-CTA-képek radiomikai analíziséhez új technikát fejlesztettünk ki, s kimutattuk, hogy a koronária-plakkok elegendő számú voxelrel rendelkeznek ahhoz, hogy radiomikai analízist lehessen végezni.
13. Kimutattuk, hogy az új radiomikai paraméterek nagyobb diagnosztikai pontossággal azonosítják a „napkin-ring” jellel rendelkező plakkokat, mint a konvencionális kvantitatív mérési módszerek.

14. Prospektív, két centrumban zajló vizsgálat során a gyors, helyszíni CT-FFR (CT fractional flow reserv) meghatározás kivitelezhetőségét igazoltuk a koronária-plakkok hemodinamikai következményeinek felmérése terén.
15. Igazoltuk, hogy a helyszíni CT-FFR algoritmus diagnosztikai pontossága jó, a referenciaként használt standard invazív FFR méréshez viszonyítva.
16. Kimutattuk, hogy a CT-FFR szimulációs algoritmusának diagnosztikai teljesítő képessége kellően robusztus és nem függ a vizsgáló személyétől.
17. Igazoltuk, hogy a perikoronáriás zsírszövet mennyisége és a koronária-ateroszklerózis között összefüggés van, függetlenül a BMI értéktől.
18. A perikoronáriás zsírszövet mennyisége és az inflammatorikus biomarkerek közötti összefüggés (az adiponektin kivétel) arra utal, hogy noha a szisztémás gyulladás szerepet kap az ateroszklerózis kialakulásában, további járulékos helyi tényezők szerepével is számolhatunk a patomechanizmusban.
19. Klasszikus ikervizsgálatban igazoltuk, hogy a genetikai tényezőknek jelentős, a környezeti tényezőknek kevésbé markáns szerepe van az epikardiális, a subcutan és a visceralis zsírszövet mennyiségének kialakulásában.
20. Az epikardiális, subcutan és visceralis zsírszövet mennyiségének alakulásában közös és specifikus genetikai tényezők szerepével számolhatunk.
21. Kifejlesztettünk egy strukturált, standardizált, számítógépes alapú leletezési rendszert a koronária-CTA-vizsgálatokhoz. Ezt a rendszert a Semmelweis Egyetem Szív- és Érgyógyászati Klinikáján a napi gyakorlatban használjuk.
22. Igazoltuk, hogy a kifejlesztett strukturált leletkészítés az automatikus klasszifikációt biztosító rendszerhez csatolva csökkenti a humán jellegű hibákat és ennek következtében javítja a koronária-CTA leletkészítésének minőségét.

8 Publikációs lista

8.1 A tézissel összefüggő nemzetközi publikációk

PhD védés (2011) előtti periódusban megjelent közlemények

1. Ferencik M, Nomura CH, **Maurovich-Horvat P**, Hoffmann U, Pena AJ, Cury RC, Abbar S, Nieman K, Fatima U, Achenbach S, Brady TJ
Quantitative parameters of image quality in 64-slice computed tomography angiography of the coronary arteries
EUROPEAN JOURNAL OF RADIOLOGY 57:(3) pp. 373-379. (2006)
Független hivatkozás: 78 Saját hivatkozás: 16 Összes: 94
IF: 1.332
2. **Maurovich-Horvat P**, Hoffmann U, Vorpahl M, Nakano M, Virmani R, Alkadhi H
The napkin-ring sign: CT signature of high-risk coronary plaques?
JACC-CARDIOVASCULAR IMAGING 3:(4) pp. 440-444. (2010)
Független hivatkozás: 66 Saját hivatkozás: 25 Összes: 91
IF: 5.528
3. van der Giessen AG, Toepker MH, Donnelly PM, Bamberg F, Schlett CL, Raffle C, Irlbeck T, Lee H, van Walsum T, **Maurovich-Horvat P**, Gijzen FJ, Wentzel JJ, Hoffmann U
Reproducibility, accuracy, and predictors of accuracy for the detection of coronary atherosclerotic plaque composition by computed tomography: an ex vivo comparison to intravascular ultrasound
INVESTIGATIVE RADIOLOGY 45:(11) pp. 693-701. (2010)
Független hivatkozás: 17 Saját hivatkozás: 18 Összes: 35
IF: 4.670
4. Stolzmann P, Goetti RP, **Maurovich-Horvat P**, Hoffmann U, Flohr TG, Leschka S, Alkadhi H
Predictors of Image Quality in High-Pitch Coronary CT Angiography.
AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY 197:(4) pp. 851-858. (2011)
Független hivatkozás: 17 Saját hivatkozás: 3 Összes: 20
IF: 2.775

PhD védés (2011) után megjelent közlemények

5. **Maurovich-Horvat P**, Schlett CL, Alkadhi H, Nakano M, Otsuka F, Stolzmann P, Scheffel H, Ferencik M, Kriegel MF, Seifarth H, Virmani R, Hoffmann U
The Napkin-Ring Sign Indicates Advanced Atherosclerotic Lesions in Coronary CT Angiography
JACC-CARDIOVASCULAR IMAGING 5:(12) pp. 1243-1252. (2012)
Független hivatkozás: 43 Saját hivatkozás: 16 Összes: 59
IF: 6.164
6. Scheffel H, Stolzmann P, Schlett CL, Engel LC, Major GP, Karolyi M, Do S, **Maurovich-Horvat P**, Hoffmann U
Coronary artery plaques: Cardiac CT with model-based and adaptive-statistical iterative reconstruction technique.

EUROPEAN JOURNAL OF RADIOLOGY 81:(3) pp. e363-e369. (2012)

Független hivatkozás: 80 Saját hivatkozás: 8 Összes: 88

IF: 2.512

7. **Maurovich-Horvat P**, Schlett CL, Alkadhi H, Nakano M, Stolzmann P, Vorpahl M, Scheffel H, Tanaka A, Warger WC nd, Maehara A, Ma S, Kriegel MF, Kaple RK, Seifarth H, Bamberg F, Mintz GS, Tearney GJ, Virmani R, Hoffmann U
Differentiation of early from advanced coronary atherosclerotic lesions: systematic comparison of CT, intravascular US, and optical frequency domain imaging with histopathologic examination in ex vivo human hearts.
RADIOLOGY 265:(2) pp. 393-401. (2012)
Független hivatkozás: 11 Saját hivatkozás: 11 Összes: 22
IF: 6.339

8. Puchner SB, Ferencik M, Karolyi M, Do S, **Maurovich-Horvat P**, Kauczor HU, Hoffmann U, Schlett CL
The effect of iterative image reconstruction algorithms on the feasibility of automated plaque assessment in coronary CT angiography.
INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOVASCULAR IMAGING 29:(8) pp. 1879-1888. (2013)
Független hivatkozás: 5 Saját hivatkozás: 5 Összes: 10
IF: 2.322

9. Schlett CL, **Maurovich-Horvat P**, Ferencik M, Alkadhi H, Stolzmann P, Scheffel H, Seifarth H, Nakano M, Do S, Vorpahl M, Kauczor HU, Bamberg F, Tearney GJ, Virmani R, Hoffmann U
Histogram Analysis of Lipid-Core Plaques in Coronary Computed Tomographic Angiography: Ex Vivo Validation Against Histology.
INVESTIGATIVE RADIOLOGY 48:(9) pp. 646-653. (2013)
Független hivatkozás: 8 Saját hivatkozás: 9 Összes: 17
IF: 4.453

10. **Maurovich-Horvat P**, Ferencik M, Voros S, Merkely B, Hoffmann U
Comprehensive plaque assessment by coronary CT angiography.
NATURE REVIEWS CARDIOLOGY 11:(7) pp. 390-402. (2014)
Független hivatkozás: 84 Saját hivatkozás: 25 Összes: 109
IF: 9.183

11. Ferencik M, Schlett CL, Ghoshhajra BB, Kriegel MF, Joshi SB, **Maurovich-Horvat P**, Rogers IS, Banerji D, Bamberg F, Truong QA, Brady TJ, Nagurney JT, Hoffmann U
A Computed Tomography-Based Coronary Lesion Score to Predict Acute Coronary Syndrome Among Patients With Acute Chest Pain and Significant Coronary Stenosis on Coronary Computed Tomographic Angiogram.
AMERICAN JOURNAL OF RADIOLOGY 110:(2) pp. 183-189. (2012)
Független hivatkozás: 26 Saját hivatkozás: 15 Összes: 41
IF: 3.209

12. Szilard Voros, **Pal Maurovich-Horvat**, Idean B Marvasty, Aruna T Bansal, Michael R Barnes, Gustavo Vazquez, Sarah S Murray, Viktor Voros, Bela Merkely, Bradley O Brown, G Russell Warnick
Precision phenotyping, panomics, and system-level bioinformatics to delineate

complex biologies of atherosclerosis: Rationale and design of the "Genetic Loci and the Burden of Atherosclerotic Lesions" study

JOURNAL OF CARDIOVASCULAR COMPUTED TOMOGRAPHY 8:(6) pp. 442-451. (2014)

Független hivatkozás: 6 Saját hivatkozás: 3 Összes: 9

IF: 2.289

13. **Maurovich-Horvat P**, Karolyi M, Horvath T, Szilveszter B, Bartykowszki A, Jermendy AL, Panajotu A, Celeng C, Suhai FI, Major GP, Csobay-Novak C, Huttl K, Merkely B

Esmolol is noninferior to metoprolol in achieving a target heart rate of 65 beats/min in patients referred to coronary CT angiography: A randomized controlled clinical trial.

JOURNAL OF CARDIOVASC COMPUTED TOMOGRAPHY 9:(2) pp. 139-145. (2015)

Független hivatkozás: 4 Saját hivatkozás: 1 Összes: 5

IF: 2.472

14. **Maurovich-Horvat P**, Kallianos K, Engel LC, Szymonifka J, Schlett CL, Koenig W, Hoffmann U, Truong QA

Relationship of thoracic fat depots with coronary atherosclerosis and circulating inflammatory biomarkers.

OBESITY 23:(6) pp. 1178-1184. (2015)

Független hivatkozás: 11 Saját hivatkozás: 1 Összes: 12

IF: 3.614

15. Szilveszter B, Elzomor H, Karolyi M, Kolossvary M, Raaijmakers R, Benke K, Celeng C, Bartykowszki A, Bagyura Z, Lux A, Merkely B, **Maurovich-Horvat P**

The effect of iterative model reconstruction on coronary artery calcium quantification.

INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOVASCULAR IMAGING 32:(1) pp. 153-160. (2016)

Független hivatkozás: 19 Saját hivatkozás: 2 Összes: 21

IF 1.896

16. Kolossvary M, Szilveszter B, Edes IF, Nardai S, Voros V, Hartyanszky I, Merkely B, Voros S, **Maurovich-Horvat P**

Comparison of Quantity of Coronary Atherosclerotic Plaques Detected by Computed Tomography Versus Angiography

AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY 117:(12) pp. 1863-1867. (2016)

Független hivatkozás: 3 Saját hivatkozás: 5 Összes: 8

IF: 3.398

17. Szilveszter B, Kolossvary M, Karady J, Jermendy AL, Karolyi M, Panajotu A, Bagyura Z, Vecsey-Nagy M, Cury RC, Leipsic JA, Merkely B, **Maurovich-Horvat P**

Structured reporting platform improves CAD-RADS assessment.

JOURNAL OF CARDIOVASCULAR COMPUTED TOMOGRAPHY 11:(6) pp. 449-454. (2017)

IF: 3.095

18. Nagy E, Jermendy ÁL, Merkely B, **Maurovich-Horvat P**

Clinical importance of epicardial adipose tissue
ARCHIVES OF MEDICAL SCIENCE 13:(4) pp. 864-874. (2017)
 Független hivatkozás: 3 Saját hivatkozás: 1 Összes: 4
IF: 2.344

19. Kolossvary M, Karady J, Szilveszter B, Kitslaar P, Hoffmann U, Merkely B, **Maurovich-Horvat P**
 Radiomic Features Are Superior to Conventional Quantitative Computed Tomographic Metrics to Identify Coronary Plaques With Napkin-Ring Sign
CIRCULATION-CARDIOVASCULAR IMAGING 10:(12) Paper e006843. 9 p. (2017)
 Független hivatkozás: 1 Összes: 1
IF: 6.221

20. Kolossvár Márton, Szilveszter Bálint, Merkely Béla, **Maurovich-Horvat Pál**
 Plaque imaging with CT—a comprehensive review on coronary CT angiography based risk assessment
CARDIOVASCULAR DIAGNOSIS AND THERAPY 7:(5) pp. 489-506. (2017)
 Független hivatkozás: 1 Saját hivatkozás: 1 Összes: 2
IF: -

21. Karolyi M, Szilveszter B, Kolossvary M, Takx RA, Celeng C, Bartykowszki A, Jermendy AL, Panajotu A, Karady J, Raaijmakers R, Giepmans W, Merkely B, **Maurovich-Horvat P**
 Iterative model reconstruction reduces calcified plaque volume in coronary CT angiography.
EUROPEAN JOURNAL OF RADIOLOGY 87: pp. 83-89. (2017)
 Független hivatkozás: 3 Összes: 3
IF: 2.843

22. Freiman M, Nickisch H, Prevrhal S, Schmitt H, Vembar M, **Maurovich-Horvat P**, Donnelly P, Goshen L
 Improving CCTA-based lesions' hemodynamic significance assessment by accounting for partial volume modeling in automatic coronary lumen segmentation.
MEDICAL PHYSICS 44:(3) pp. 1040-1049. (2017)
 Független hivatkozás: 3 Saját hivatkozás: 2 Összes: 5
IF: 2.884

23. Karady J, Panajotu A, Kolossvary M, Szilveszter B, Jermendy AL, Bartykowszki A, Karolyi M, Celeng C, Merkely B, **Maurovich-Horvat P**
 The effect of four-phasic versus three-phasic contrast media injection protocols on extravasation rate in coronary CT angiography: a randomized controlled trial.
EUROPEAN RADIOLOGY 27:(11) pp. 4538-4543. (2017)
 Saját hivatkozás: 2 Összes: 2
IF: 4.027

24. Kolossvary M, Kellermayer M, Merkely B, **Maurovich-Horvat P**
 Cardiac Computed Tomography Radiomics: A Comprehensive Review on Radiomic Techniques
JOURNAL OF THORACIC IMAGING 33:(1) pp. 26-34. (2018)
 Független hivatkozás: 5 Saját hivatkozás: 2 Összes: 7
IF: 1.624

25. Jermendy AL, Kolossvary M, Drobni ZD, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Karady J, Voros S, Lamb HJ, Merkely B, Jermendy G, **Maurovich-Horvat P**
Assessing genetic and environmental influences on epicardial and abdominal adipose tissue quantities: A classical twin study.
INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY 42: pp. 163-168. (2018)
IF: 5.151
26. Donnelly PM, Kolossvary M, Karady J, Ball PA, Kelly S, Fitzsimons D, Spence MS, Celeng C, Horvath T, Szilveszter B, van Es HW, Swaans MJ, Merkely B, **Maurovich-Horvat P**
Experience With an On-Site Coronary Computed Tomography-Derived Fractional Flow Reserve Algorithm for the Assessment of Intermediate Coronary Stenoses.
AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY 121:(1) pp. 9-13. (2018)
Független hivatkozás: 2 Összes: 2
IF: 3.171
27. Bartykowszki A, Kolossvary M, Jermendy AL, Karady J, Szilveszter B, Karolyi M, Balogh O, Sax B, Merkely B, **Maurovich-Horvat P**
Image Quality of Prospectively ECG-Triggered Coronary CT Angiography in Heart Transplant Recipients
AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY 210:(2) pp. 314-329. (2018)
Független hivatkozás: 1 Összes: 1
IF: 3.125
28. Giannopoulos AA, Mitsouras D, Bartykowszki A, Merkely B, Chatzizisis YS, Buechel RR, Kaufmann PA, Gaemperli O, **Maurovich-Horvat P**
High-Risk Plaque Regression and Stabilization: Hybrid Noninvasive Morphological and Hemodynamic Assessment.
CIRCULATION-CARDIOVASCULAR IMAGING 11:(7) Paper e007888. (2018) **IF: 6.221**

8.2 Tézissel összefüggő magyar nyelvű publikációk

29. **Maurovich-Horvat P**, Bartykowszki A, Kerecsen G, Thury A, Károlyi M, Balázs G, Várady E, Tóth L, Pintér N, Szukits S, Kolozsári R, Hoffer K, Király I, Nagy L, Hüttl K, Préda I, Palkó A, Kiss RG, Battyány I, Merkely B
A koronária-CT-angiográfia leletezése. A Magyar Kardiológusok Társasága Szív-CT Munkacsoportjának és a Magyar Radiológusok Társasága Szív Képképző Diagnosztikai Szekciójának közös ajánlása.
CARDIOLOGIA HUNGARICA 43:(5) pp. 275-281. (2013)
30. Maurovich-Horvat P
Vulnerábilis koszorúér-plakkok vizsgálata: genomikától a képi markerekig.
ORVOSKÉPZÉS 88:(2) pp. 275-277. (2013)
31. Drobni Zs, Karády J, **Maurovich-Horvat P**
Szív-CT szerepe a cardiovascularis rizikóbecslésben
MAGYAR CSALÁDORVOSOK LAPJA 2015:(5) pp. 40-42. (2015)
32. Bartykowszki A, Tóth L, Kerecsen G, Jermendy AL, Kolossvary M, Karády J,

Szilveszter B, Károlyi M, Suhai FI, Panajotu A, Kolozsvári R, Balázs Gy, Hüttl K, Thury A, Batthyány I, Kiss RG, Merkely B, **Maurovich-Horvat P**
A koronária-CT-angiográfia értelmezése és leletezése. A Magyar Kardiológusok Társasága Kardiovaszkuláris Képalkotó Munkacsoportjának ajánlása.
CARDIOLOGIA HUNGARICA 47:(1) pp. 2-9. (2017)

33. Drobni Zs D, Kolossváry M, Karády J, Jermendy ÁL, Littvay L, Tárnoki Á D , Tárnoki D L , Voros Sz, Jermendy Gy, Merkely B, **Maurovich-Horvat P**
Van-e összefüggés az epikardiális zsírszövet és a koszorúér-betegség között?
CARDIOLOGIA HUNGARICA 47:(1) pp. 25-29. (2017)
34. Bagyura Z, Kolossvary M, Merkely B, **Maurovich-Horvat P**
A coronariarendszer komputertomográfiás vizsgálata - Országos Plakk Regiszter és Adatbázis (OPeRA)
ORVOSI HETILAP 158:(3) pp. 106-110. (2017)
IF: 0.322

8.3 Szerkesztőségi közlemények (editorials) a tézissel összefüggésben

35. **Maurovich-Horvat P**
The whole is more than the sum of its parts-Aristotle.
EUROPEAN HEART JOURNAL-CARDIOVASC IMAGING 18:(3) pp. 294-295. (2017)
36. **Maurovich-Horvat P**
The left main stem: The barometer of coronary artery disease severity?
JOURNAL OF CARDIOVASC COMPUTED TOMOGRAPHY 12:(3) pp. 238-239. (2018)

8.4 Tudománymetriai adatok

Összes impakt faktor: **488.411**

Első és utolsó szerző közlemények impakt faktora: **183.28**

Összes hivatkozás: **3100**

Független hivatkozás: **2601**

Hirsch index: **19**

A jelenlegi tézisekben szereplő közlemények impakt faktora: **103.184**

Első és utolsó szerzős közlemények impakt faktora: **76.738**

A jelenlegi tézisekben szereplő összes és független hivatkozások száma: **668/497**

Maurovich-Horvat Pál tudományos és oktatási munkásságának összefoglalása
MTA V. Orvostudományi Osztály (2018.10.18.)

Tudományos és oktatási közlemények	Száma		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk²	125	---	---	---
szakcikk, nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű	---	75	2307	2707
szakcikk, hazai idegen nyelvű	---	1	1	1
szakcikk, magyar nyelvű	---	10	4	6
szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként ³	---	4	66	80
összefoglaló közlemény	---	22	125	172
rövid közlemény	---	13	92	123
II. Könyv	0	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
b) Szakkönyv, tankönyv szerkesztőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
bb) Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	8	---	---	---
idegen nyelvű	---	3	0	0
magyar nyelvű	---	1	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	4	0	0
IV. Konferenciaközlemény⁴	2	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)		4	0	0
Tudományos közlemények összesen (I-IV.)	---	131	2595	3089
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	135	---	2595	3089

V. További tudományos művek	21	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikket is	---	14	2	3
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	7	1	1

VI. Idézett absztraktok⁵	4	---	3	7
--	---	-----	---	---

Idézettség száma¹	---	---	2601	3100
-------------------------------------	-----	-----	------	------

Hirsch index⁶	19	---	---	---
g index⁶	56	---	---	---

Speciális tudományometriai adatok	Száma	Összes hivatkozás
Első szerzős folyóiratcikkek száma ^{2*}	19	499
Utolsó szerzős folyóiratcikkek száma ^{2*}	30	79
Az utolsó tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2011 -) teljes tudományos folyóiratcikkek	95	783
Az utolsó 10 év (2008-2018) tudományos, teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	115	1019
A legmagasabb idézettségű közlemény idézettsége (az összes idézettség százalékában)	1265	40,81%
További, az MTMT-ben nyilvántartott idézetek száma, amelyek nem szerepelnek a WOS és/vagy Scopus rendszerben	151	
Jelentés, guideline	4	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő ⁷	0	0

*Az MTMT nem tudja szolgáltatni a megosztott első és megosztott utolsó szerzőség adatokat. Ezeket a kérelmezőnek a doktori eljárás folyamán a 3. sz. adatlapon kell feltüntetnie.

Megjegyzések:

¹ kizárólag a WOS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott idézetek száma az egyéb adatbázisokból, egyéb típusú idézőkből, valamint disszertációkból az MTMT-be feltöltött, azonosítószámmal rendelkező idézők nélkül

² lektorált, tudományos folyóiratban

³ a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja

⁴ konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben

⁵ nem idézett absztrakt itt nem kerül az összesítésbe

⁶ a disszertáció és egyéb típusú idéző nélküli összes idézővel számolva

⁷ közreműködés esetén a csoportos szerzőségű közlemények idézettsége külön értékelendő, és nem számítható be az összesített idézetek közé

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt **Merkely Béla** professzor úrnak szeretnék köszönetet mondani, aki klinikai kutató pályámon orvostanhallgatóként elindított, mentori segítségére, tanácsaira mindig számíthattam a későbbiekben, fiatal orvosként, majd PhD hallgatóként is. Bátorítása, hívó szava alapvető volt akkor, amikor rövidebb ideig külföldi intézetekben dolgozhattam, de leginkább akkor, amikor Bostonban töltött kutatásaim végeztével a jövőről kellett elgondolkoznom. A hazatérés melletti döntésben alapvető volt, hogy a vezetése alatt álló Szív- és Érgyógyászati Klinikán akkor újult meg a CT-vizsgálatok lehetősége, s így nyilvánvalóvá vált, hogy klinikai kutatómunkám folytatásának itthon is adottak a feltételei.

Köszönettel tartozom **Udo Hoffmann** professzor úrnak, aki a Bostonban eltöltött időszak alatt a mentorom volt. Szakmai kapcsolatunk az idők során a barátság szintjére emelkedett. Három évet volt lehetőségem mellette kutatómunkát végezni a Massachussets General Hospital és a Harvard University keretein belül működő, vezetése alatt álló munkacsoport tagjaként. A kardiológiai korszerű képzést ekkor sajátíthattam el, lehetőségem volt nemzetközi kollaborációkba is bekapcsolódni. Támogatott abban, hogy nyári szemeszterek során, a Harvard University School of Public Health keretein belül MPH (Master of Public Health) diplomát szerezzek.

Mentoromnak tekintem **Jermendy György** professzor urat, akitől kitartást, türelmet, szakmai fegyelmet tanulhattam. Ha fáradtam, biztatása, miszerint a kitartó munka mindig célra vezet, sokat segített.

Köszönetet mondok korábbi és jelenlegi munkatársaimnak, akiktől a Szív- és Érgyógyászati Klinikán sok segítséget kaptam az évek során. Különösen köszönöm **Soós Pál** és **Kékesi Violetta** támogatását, akik pályám kezdetén, majd PhD hallgatói éveimben bátorítottak, támogattak.

Kutatómunkám során kiváló, külföldön élő/dolgozó szakemberekkel volt alkalmam együttműködni. Különösen hálás vagyok **Maros Ferencik**, **Koen Nieman**, **Brian Ghoshharja** és **Szilard Voros** segítségéért.

A klinikai kutatómunkám nem lett volna sikeres, ha azok kivitelezése során nem segítettek volna orvostanhallgatók, PhD hallgatók, rezidensek, munkatársak. Különösen sok segítséget kaptam a jelenlegi PhD hallgatóktól és rezidensektől: **Kolossváry Márton**, **Szilveszter Bálint**, **Karády Júlia**, **Drobní Zsófia**, **Jermendy Ádám**, **Bartykowszki Andrea**, **Simon Judit**. Köszönöm segítségüket. Korábban velem dolgoztak, s munkájukat köszönöm az alábbi PhD hallgatóknak: **Károlyi Mihály**, **Celeng Csilla**, **Horváth Tamás**, **Bagyura Zsolt**. A CT-labor sikeres munkájához az ott dolgozó vezetők, kollégák is alapvetően hozzájárultak, köszönöm **Panajotu Alexis**, **Suhai Ferenc**, **Csobay-Novák Csaba**, **Balázs György** és **Hüttl Kálmán** professzor úr segítségét. A közös munkában sokat segítettek az **asszisztensek** és **radiografikusok** is, fáradozásukat köszönöm.

A kutatómunka nem valósulhatott volna meg kutatási támogatások nélkül. Köszönöm az NKFIH és a Magyar Tudományos Akadémia támogatását. A „Lendület” programban elnyert támogatás adta meg igazán annak lehetőségét, hogy saját munkacsoportot hozzak létre. Köszönöm **Haranginé Ildikó**, **Berzéné Péntes Ilona** és **Idei Miklós** segítségét. Az adminisztrációs terhek átvételével számomra sok segítséget adott asszisztensnőm, **Cselovszky Rozina**, köszönöm fáradozását.

Végezetül hálás vagyok **családomnak**, **szüleimnek**, **két testvéremnek** és **feleségem édesanyjának** – sokat segítettek, rendszeresen. Feleségem, **Ágnes** és két gyönyörű fiunk, **Benedek** és **Domonkos** a legnehezebb periódusokban is átlendítettek minden nehézségen, ezért örök hálával tartozom nekik.