

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI

Autoreferát dizertační práce

MUDr. Jan Baxa

**Význam zobrazení koronární aterosklerózy
pomocí CT angiografie u osob se zvýšeným
rizikem rozvoje ischemické choroby srdeční**

KLINIKA ZOBRAZOVACÍCH METOD

Doktorský studijní program

Radiologie a zobrazovací metody

Plzeň 2011

Dizertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného postgraduálního doktorandského studia na Klinice zobrazovacích metod LF UK v Plzni.

Uchazeč: MUDr. Jan Baxa
Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN v Plzni
alej Svobody 80
306 40 Plzeň

Školitel: doc. MUDr. Jiří Ferda, PhD.
Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN v Plzni
alej Svobody 80
306 40 Plzeň

Oponenti: prof. MUDr. Josef Vymazal, PhD.
Radiodiagnostické oddělení, Nemocnice na Homolce

doc. MUDr. Marek Mechl, PhD.
Radiologická klinika LF MU a FN v Brně

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba dizertační práce před komisí pro obhajobu dizertačních prací v oboru Radiologie a zobrazovací metody se koná dne 21.4.2011 v 11:00.

Místo obhajoby: Seminární místnost Kliniky zobrazovacích metod, FN Plzeň.

S dizertační prací je možno se seznámit na děkanátě Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni, Husova 3, Plzeň.

doc. MUDr. Boris Kreuzberg, CSc.

předseda komise pro obhajobu dizertačních prací

v oboru Radiologie a zobrazovací metody

Souhrn:

Ischemická choroba srdeční patří mezi nejčastější onemocnění v lidské populaci, v ekonomicky vyspělých zemích je nejčastější příčinou úmrtí. Přestože je výpočetní tomografie velmi komplexní metodou v diagnostice ICHS, není v oblasti primární prevence rozvoje ischemické choroby srdeční významně využívána.

Cílem předkládané práce bylo ověřit možnosti CT angiografie v diagnostice koronární aterosklerózy v preklinickém stádiu. Kromě stanovení prevalence aterosklerózy ve zvoleném souboru, bylo hlavním cílem porovnání vlivu přítomnosti různých rizikových faktorů na stupeň postižení a také výskyt kardiálních příhod ve sledovaném období. Při analýze výsledků jsme se zaměřili na rozdíly nálezů ve skupině diabetiků 2. typu a osob bez diabetu.

Soubor 205 osob se zvýšeným rizikem vzniku ischemické choroby srdeční podstoupil vyšetření CT angiografie koronárních tepen. Nálezy byly posuzovány z hlediska charakteru a stupně aterosklerotického postižení, statisticky byl zhodnocen vliv přítomnosti rizikových faktorů na zjištěných změnách. Osoby souboru byly sledovány v období průměrně 24 měsíců po vyšetření.

Celková prevalence aterosklerózy v našem souboru byla 73 %, kalcifikace různého stupně se vyskytovaly u 63,9 % osob, nekalcifikované měkké pláty u 9,3 %. Jako nejvýznamnější rizikový faktor pro stupeň aterosklerotického postižení byl prokázán diabetes mellitus 2. typu. Následné sledování souboru prokázalo obecně nízký výskyt kardiálních příhod a vysokou prediktivní hodnotu negativního nálezu při CT angiografii.

Hlavním výstupem naší práce je potvrzení přínosu CT angiografie v rámci časného záchytu koronární aterosklerózy u osob se zvýšeným rizikem rozvoje ischemické choroby srdeční. V souladu se doposud publikovanými pracemi lze specifikovat osoby vhodné k nasazení či úpravě preventivních a terapeutických opatření.

Summary:

Coronary atherosclerosis imaging using CT coronary angiography in patients with high risk of coronary heart disease

Coronary heart disease (CHD) belongs to most frequent disorders and in industrial countries is responsible for most deaths in population. The costs of treatment of the clinical manifested CHD are high, so there is tendency to detect this disease in early phase and ideally before development of clinical symptoms.

Aim of our study was to evaluate the value of coronary CT angiography (CCTA) in detecting of coronary atherosclerosis in early (preclinical) phase. Our goals were estimation of prevalence of atherosclerosis in group, influence of main risk factors on grade and character of atherosclerotic changes. In follow-up we concerned on occurrence of cardiac events.

205 patients with increased cardiovascular risk underwent CCTA using dual-source CT. Coronary findings were analyzed by character of atherosclerotic changes and degree of event. stenosis. Statistical evaluation of influence of risk factors was made using the odds ratio. The statistically important differences were tested between subgroup of type 2 diabetics and non-diabetics. All patients were under follow-up for two years.

Overall prevalence of atherosclerosis in analyzed group was 73 %, calcified lesions were found in 63.9 % persons, non-calcified plaques in 9.3 %.. Type 2 diabetes mellitus was evidenced as most significant risk factor and diabetic patients suffered from more advanced coronary atherosclerosis. There was low rate of the cardiac events during follow-up in general, CT coronary angiography without significant atherosclerotic changes proved high negative predictive value.

The main conclusion of our study is confirmation, that CT coronary angiography is beneficial to patients with higher risk of development of CHD. Accordingly to up to now published texts is possible to identify persons suitable for setting or intensify therapeutic effort.

Úvod do problematiky:

V současné době se u osob s vysokým a středním rizikem vzniku ICHS prosazuje vysoce aktivní léčebný postup s cílem předejít akutním formám ICHS a oddálit formy ostatní. Problematika screeningu pacientů na přítomnost ICHS před její klinickou manifestací je velmi kontroverzní a diskutované téma. V této diskusi hraje roli velké množství faktorů, ale jistě jedním z nejzávažnějších je ekonomická stránka. Prevalence i mortalita ICHS je vyšší v porovnání např. s nádorovými onemocněními, u kterých systematický screening již probíhá (např. karcinom prsu) nebo se o něm uvažuje (kolorektální karcinom či karcinom plic). Na druhou stranu by systematický screening ICHS v populaci znamenal extrémní ekonomické náklady s jistě dopředu nejasným výsledkem. Proto je stále zásadní a nevyřešenou otázkou, jakým způsobem získat vhodnou skupinu osob, u kterých by bylo vhodné včasné zjištění ICHS s možností nastavení aktivní terapie.

Z terminologického i klinického hlediska lze odlišit tzv. preklinickou formu aterosklerózy a asymptomatickou formu ICHS, kdy významy těchto termínů se z velké části překrývají, ale ne ve všech případech je možné je zaměnit. Například v případě, kdy klinické příznaky ICHS jsou přítomny, ale nejsou správně rozpoznány. Již bylo uvedeno, že ateroskleróza je dlouhodobý proces, kdy v časných fázích nemusí docházet k žádným nebo minimálním změnám lumina koronárních tepen. V dalších fázích již dochází z makroskopického hlediska k rozvoji hemodynamicky nevýznamným změnám průsvitu, které v klidovém stavu nemají vliv na zásobení srdečního svalu. Tyto změny však již mohou mít závažné důsledky a v případě ruptury nestabilního aterosklerotického plátu vést k akutnímu koronárnímu syndromu s mnohem závažnějším postižením než v případě osoby s chronickými změnami, u které došlo k vytvoření kolaterálního řečiště. Tímto způsobem může dojít ke klinické manifestaci preklinické aterosklerózy, aniž by předtím byly známy jakékoliv změny na koronárním řečišti. V případě, že k této manifestaci nedojde a stenozující změny způsobené pláty se blíží hranici hemodynamické významnosti, která se běžně udává na hranici 50% zúžení lumina tepny, může v případě zvýšené zátěže myokardu dojít ke klinickým projevům ICHS.

V případě, že nedojde k zaznamenání klinických projevů ICHS a přesto dojde k verifikaci významných stenotických změn na koronárních tepnách nebo přítomnosti postischemických změn v myokardu, jedná se o tzv. asymptomatickou formu ICHS, běžně v literatuře označovanou jako „němá“ ICHS (*silent coronary artery disease*). Někdy ICHS je tedy obecný termín popisující ICHS nebo ischemii myokardu s absencí bolestí na hrudi nebo anginózními potíženími, ale prokazatelnou přítomností ischemie myokardu nebo významně stenozující formy koronární aterosklerózy. V některých publikacích se o něm ischemii hovoříme v případě, že již došlo k významnému omezení perfúze a ke vzniku drobných ischemických okrsků, což se však klinicky vůbec neprojevovalo nebo nebylo důvodem návštěvy zdravotnického zařízení a podrobného vyšetření nebo se pomocí standardním vyšetřovacím postupem neprokázalo. Preklinická forma koronární aterosklerózy naproti tomu nemá vliv na klidovou perfúzi myokardu. Tato terminologie je do značné míry závislá i na zobrazovacích metodách a způsobu

zobrazení. Z výše uvedeného je každopádně patrné, že odlišení němé ischemie a preklinické formy aterosklerózy je často nemožné.

Prevalenci němé ischemie myokardu v celé populaci je velmi obtížné stanovit., Obecně platí, že je závislá na výběru testované populace a technice vyšetřování. U osob bez známé anamnézy ICHS se prevalence němé ischemie myokardu pohybuje od 2,5% do 23%, s tím, že je významný rozdíl v prevalenci u diabetiků (6,4-23%) a ne-diabetiků (2,5-11%). (12, 26) V tabulce 4 je uveden seznam možných faktorů podporujících vznik němé ischemie.

Přítomnost vápníku ve stěně koronárních tepen je prokázaným patognomonickým příznakem aterosklerózy. (4) Na základě histopatologických studií byla prokázána úzká souvislost mezi množstvím kalcifikací a celkovým zatížením aterosklerotickými pláty. (3)

Stanovení této hodnoty je dnes nejběžněji užívaným způsobem stanovení rizika vzniku kardiovaskulární příhody, zejména u vysoce rizikových osob. Největší dosavadní studie zabývající se prognostickou hodnotou rizikových faktorů a kalciového skóre ve vztahu k mortalitě prokázala několik důležitých faktů. (28) Zejména byla prokázána stoupající mortalita v závislosti na hodnotách kalciového skóre.

Z uvedené studie dále vyplývá, že u osob s kalciovým skóre 11-100 bylo relativní riziko 2,47krát vyšší než u osob s hodnotou kalciového skóre 0-10. U osob s kalciovým skóre 101-400 3,55krát vyšší, u osob s hodnotou 400-1000 6,15krát vyšší a u osob s hodnotou 1000 a více pak 12,29krát vyšší. V závěrech této rozsáhlé práce je také konstatováno, že stanovení kalciového skóre má vysokou prediktivní hodnotu ve stanovení celkové mortality a kombinace kalciového skóre a rizikových faktorů významně zvyšuje prediktivní hodnotu obou metod. Také byl pozorován významný vztah mezi hodnotou kalciového skóre a diabetem s významně vyšším rizikem u diabetiků u každé sledované oblasti hodnot kalciového skóre. Limitací studie je fakt, že se zabývá celkovou mortalitou a obecným problémem stanovení hodnoty kalciového skóre je, že přestože byla prokázána jeho souvislost s celkovým aterosklerotickým zatížením, jedná se pouze o jednu materiálovou entitu aterosklerotického plátu. Nejčastější příčinou akutního koronárního syndromu je přítom ruptura plátu, který často nemusí kalcifikace obsahovat. Na základě celkového kalciového skóre také nelze hodnotit postižení jednotlivých částí koronárního řečiště. Zároveň není přesně stanoven algoritmus dalšího postupu u osob po zjištění vyšších hladin kalciového skóre. (6)

V minulosti byla na mnoha studiích prokázána vysoká využitelnost CT angiografie v zobrazení hemodynamicky významného postižení koronárních tepen v porovnání s invazivní koronarografií. (12) Doposud však byl publikován relativně malý počet prací zabývajících se možnostmi využití CT angiografie při vyšetřování rizikových asymptomatických osob z hlediska ICHS. V jedné z těchto prací je porovnávána prognostická schopnost CT angiografie koronárních tepen u diabetiků a ne-diabetiků. (34) V souboru 328 diabetiků a 318 nediabetiků bylo v každé skupině 67 % osob bez anamnézy ICHS. Ve studii byly prokázány signifikantní rozdíly v prevalenci koronární aterosklerózy v obou skupinách. Ve skupině diabetiků byly přítomny hemodynamicky významné změny v 51 %, zatímco u osob bez diabetu v 37 %. Při následném sledování (průměrně 5,5 roku) měli signifikantně vyšší riziko výskytu kardiální příhody diabetici a také osoby s již diagnostikovanou ICHS. Naopak pacienti zcela bez známek koronární

aterosklerózy na CT angiografii měli nulový výskyt kardiálních příhod v sledovacím období a to jak u diabetiků tak nediabetiků. Dalším možností využití této metody je věnována významná část v praktické části předkládané práce.

Cíl dizertační práce:

V následující části předkládané práce je představen soubor osob, které se v letech 2007-2008 účastnily prospektivní studie ve spolupráci s privátním kardiologickým specialistou a II. interní klinikou. Cílem bylo stanovit prevalenci aterosklerotického postižení osob se zvýšeným rizikem z hlediska rozvoje ICHS, u kterých doposud tato choroba nebyla diagnostikována. Do souboru byly zařazeny osoby sledované v kardiologické ambulanci se středním až vysokým rizikem (dle Framinghamského skóre), dosud jim nebyla objektivně stanovena žádná forma ICHS a nebyly s tímto podezřením cíleně vyšetřovány pomocí zobrazovacích metod. Zařazeným osobám byla provedena CT angiografie koronárních tepen a pouze na základě konkrétního nálezu a klinického stavu pacienta byla prováděna případná další vyšetření (perfúzní scintigrafie myokardu nebo invazivní koronarografie). Studie byla schválenou Etickou komisí Fakultní nemocnice v Plzni, účast byla dobrovolná a všichni účastníci před zařazením do studie podepsali informované souhlasy.

Všechny osoby byly následně sledovány v kardiologické ambulanci po minimální dobu 2 let z hlediska případného rozvoje klinické manifestace ICHS.

V rámci studie byly stanoveny následující cíle:

- 1) Stanovení prevalence různých typů koronární aterosklerózy v souboru pomocí CT angiografie.
- 2) Porovnání výskytu a rozsahu koronární aterosklerózy se sledovanými rizikovými faktory.
- 3) Porovnání vlivu přítomnosti klinických symptomů na výskyt koronární aterosklerózy.
- 4) Stanovení výskytu koronárních příhod ve sledovaném období v závislosti na zjištěném postižení při CTA.
- 5) Navržení užší skupiny rizikových osob vhodné k provedení CT angiografie koronárních tepen.

Materiál a metodika:

Celkem bylo provedeno CT vyšetření u 205 osob (průměrný věk 66,2 let; věkové rozmezí 45-82 let), které byly v době zařazení do souboru zcela bez akutních projevů ICHS. Největší zastoupení měly osoby bez jakékoliv symptomatologie ICHS (120). U části souboru byl zaznamenán v minulosti ojedinělý výskyt bolestí na hrudi atypického nebo námahového charakteru (72) nebo epizody zátěžové dušnosti (13). 34 osob trpělo poruchou srdečního rytmu, nejčastěji fibrilací síní, u 22 osob byl na EKG patrný blok levého Tawarova raménka. U všech osob v souboru byla zaznamenána přítomnost hlavních rizikových faktorů aterosklerózy: diabetes mellitus 2. typu, arteriální hypertenze, obezita a dyslipidémie. Nejčastěji se v souboru vyskytovala arteriální hypertenze, přesné počty jednotlivých rizikových faktorů vyskytujících se v souboru jsou uvedeny v tabulce 1.

Výskyt rizikových faktorů v souboru					
	muži	%	ženy	%	celkem
soubor (celkem)	129	62,9	76	37,1	205
arteriální hypertenze	116	64,4	64	35,6	180
dyslipidémie	91	65,0	49	35,0	140
obezita	58	63,7	33	36,3	91
diabetes mellitus 2. typu	37	66,1	19	33,9	56

Tabulka 1. Výskyt rizikových faktorů u jednotlivých pohlaví.

Kvůli nutnosti intravenózního podání jodové kontrastní látky nebyly do souboru zařazeny osoby se známou alergií na jód a osoby se zhoršenými renálními funkcemi. Všichni pacienti byli plně informováni o rizicích CT vyšetření s podáním kontrastní látky a podepsali standardní informovaný souhlas před CT vyšetřením.

Všechna vyšetření byla provedena na dvouzdrojovém multidetektorovém výpočetním tomografu Somatom Definition (Siemens, Erlangen, Německo). Byl použit standardní protokol pro vyšetření srdce uvedený v tabulce 11 s použitím retrospektivního gatingu. Kontrastní látka v množství 80 ml (Iomeron 400, Bracco) byla podána přetlakovým injektorem rychlostí 5 ml/s a se záplachem 40 ml fyziologického roztoku. Vyšetření byla hodnocena na pracovních stanicích Wizard nebo Leonardo (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Německo) z multiplanárních rekonstrukcí (MPR) v různých rovinách a dále v prostorovém zobrazení pomocí Volume rendering technique (VRT).

Při všech vyšetřeních byla použita proudová modulace dle EKG s cílem snížení radiační zátěže vyšetřovaných osob. Na základě hodnot DLP z protokolu jednotlivých vyšetření byla stanovena průměrná hodnota radiační zátěže v hodnotě 6,5 mSv.

Technické parametry vyšetření	
kV	120
mAs/rotace	320
perioda rotace gantry	0,33
šíře datové stopy	0,6
počet datových stop za otáčku	2x64
pitch	0,2 – 0,5
směr skenování	kaudokraniální
šíře rekonstruovaných obrazů (mm)	3,0 resp. 0,6
rekonstrukční increment (mm)	3,0 resp. 0,4

Tabulka 2. Technické parametry akvizice dat a rekonstrukcí.

Nález na koronárním řečišti byl hodnocen z hlediska přítomnosti různých forem aterosklerotických změn – kalcifikované noduly, kalcifikované pláty, měkké (ne-kalcifikované) a smíšené pláty. Z hlediska stenotických změn byli pacienti rozděleni na skupinu s nevýznamnými změnami (zúžení lumina tepny přibližně do 40%), s hraničními změnami (zúžení lumina 40-55%) a významnými změnami (zúžení lumina tepny více než 55% až úplný uzávěr).

Výskyt výše uvedených aterosklerotických změn byl porovnán s výskytem vybraných rizikových faktorů – arteriální hypertenze, dyslipidémie, obezita a diabetes mellitus 2. typu. Zároveň bylo stanoveno riziko významných aterosklerotických změn u jednotlivých rizikových faktorů a tedy.

Všechny vyšetřené osoby byly následně sledovány ve specializované kardiologické ambulanci. Na základě výsledků provedené CT angiografie a klinických symptomů indikovány k dalším vyšetřením – perfúzní scintigrafie myokardu, invazivní koronarografie. Všechny osoby byly sledovány po minimální dobu 24 měsíců a maximálně až 30 měsíců pro případný výskyt akutního koronárního syndromu či jiných projevů ICHS.

Výsledky jsou vyjádřeny v tabulkách absolutními hodnotami a procentuálně. U sledovaných parametrů byla stanovena hladina relativního rizika a tzv. odds ratio na 95% hladině významnosti. Statistická významnost v tabulce x byla ověřena pomocí χ^2 testu. Pro hodnocení byl použit program MedCalc (MedCalc Software, Belgie) a MS Excel (Microsoft system, USA).

Výsledky:

Celkem 55 (26,8 %) osob ze souboru bylo zcela bez známk přítomnosti aterosklerózy dle CTA. Naopak u 150 pacientů (73,7 %) byla nalezena nějaká forma aterosklerózy - kalcifikované noduly v 65 případech (31,7%), kalcifikované pláty v 27 případech (13,2 %), měkké pláty v 19 případech (9,3 %) a smíšené pláty v 39 případech (19,0 %).

V případě přítomnosti více typů aterosklerózy na jednom vyšetření byla konkrétní osoba zařazena do skupiny podle typu aterosklerotického plátu, který způsoboval nejzávažnější postižení z hlediska významnosti způsobené stenózy. Dalším kritériem byla závažnost charakteru přítomného plátu z hlediska rizikovosti rozvoje akutního koronárního syndromu, jako nejzávažnější byl považován měkký plát.

V našem souboru bylo celkově výraznější zastoupení mužského pohlaví. V jednotlivých skupinách významnosti aterosklerotického postižení se však poměry mužů a žen významně liší a je evidentní vyšší podíl žen ve skupinách s mírným stupněm postižení v porovnání s celkovým poměrem a zejména se skupinami s pokročilejšími stupni. (Tabulka 3)

Zastoupení pohlaví a průměrný věk							
	počet	muži	%	ženy	%	průměrný věk	věkové rozmezí
negativní	120	66	55,0	54	45,0	64,3	35-82
nevýznamné	38	27	67,5	11	27,5	63,1	42-80
hraniční	19	14	73,7	5	26,3	64,1	43-77
významné	28	22	84,6	6	23,1	68,5	54-88
<i>celkem</i>	205	129	62,9	76	37,1	64,8	35-88

Tabulka 3. Podíl pohlaví a průměrný věk vzhledem ke stupni postižení.

Kalcifikované noduly pouze v pěti případech způsobily mírné stenozující změny nevýznamného hemodynamického charakteru. Je patrna tendence zvyšujícího se zastoupení smíšených plátů se stoupajícím stupněm stenózy.

Porovnání charakteru a závažnosti aterosklerózy					
	negativní	nevýznamné	hraniční	významné	<i>celkem</i>
bez aterosklerózy	55	0	0	0	55
kalcifikované noduly	59	5	0	0	64
kalcifikované pláty	5	12	4	6	27
měkké pláty	0	10	5	4	19
smíšené pláty	0	12	10	18	40

Tabulka 4. Podíl typů aterosklerózy na stupni stenotických změn.

Z hlediska lokalizace byl nejvíce postiženou částí koronárního řečiště ramus interventricularis anterior (RIA). Ve většině případů se jednalo o postižení jedné větve (*single vessel disease*).

Podle očekávání byl ve skupině osob zcela bez klinické symptomatologie vysoký počet negativních nálezů při CT angiografii, na druhou stranu byl zaznamenán relativně nízký počet významných nálezů u pacientů s anamnézou bolestí na hrudi. (Tabulka 5)

Porovnání klinických příznaků a významnosti postižení						
	"bolest" na hrudi	%	zátěžová dušnost	%	zcela bez příznaků	%
negativní	35	48,6	3	23,1	82	68,3
nevýznamný	16	22,2	2	15,4	20	16,7
hraniční	8	11,1	1	7,7	10	8,3
významný	13	18,1	7	53,8	8	6,7
celkem	72		13		120	

Tabulka 5. Výskyt stupně postižení v závislosti na klinických symptomech.

Hodnocení rizikových faktorů

V tabulce 6 je znázorněn výskyt rizikových faktorů v jednotlivých skupinách aterosklerotických změn.

Porovnání významnosti stenotických změn a rizikových faktorů									
	počet	AH	%	dyslipid.	%	obezita	%	DM2	%
celkem	205	180	87,8	144	70,2	91	44,4	56	27,3
negativní	120	106	87,5	86	71,7	52	43,3	25	20,8
nevýznamný	38	32	84,2	25	65,8	14	36,8	10	26,3
hraniční	19	18	94,7	15	78,9	10	53,6	4	21,1
významný	28	25	89,3	18	64,3	15	53,6	17	60,7
negativní + nevýznamné	160	137	85,6	111	69,4	66	41,3	35	21,9
hraniční + významné	45	43	95,6	33	73,3	25	55,6	21	46,7

Tabulka 6. Výskyt stupně postižení v závislosti na klinických symptomech.

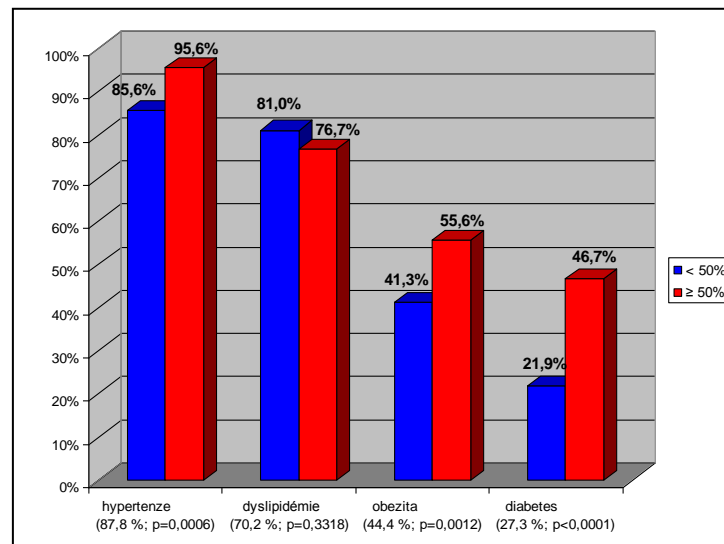
Jednoznačně nejvyšší riziko přítomnosti hraniční nebo hemodynamicky významné okluzivní formy aterosklerózy bylo zjištěno u pacientů s diabetem 2. typu, kdy bylo potvrzeno statisticky významné zvýšení pravděpodobnosti přítomnosti hraničního či významného postižení aterosklerózou u diabetiků proti nediabetikům na 5% hladině významnosti (odds ratio 3,13). Statisticky významný rozdíl v prevalenci hraničních či významných změn byl potvrzen i pomocí χ^2 testu

(Tabulka 7). Zvýšené riziko výskytu hraničních či významných okluzivních změn bylo zjištěno i u arteriální hypertenze a obezity, nikoliv však statisticky významně.

Hodnocení rizika výskytu hraničních a významných stenotických změn						
	relativní riziko	95% CI	odds ratio	95% CI	+2	
hypertenze	2,99	0,771-11,57	3,6	0,818-15,93	2,43	p=0,123
dyslipidémie	0,67	0,387-1,156	0,57	0,256-1,267	1,37	p=0,241
obezita	1,57	0,932-2,633	1,78	0,914-3,469	2,36	p=0,125
diabetes	2,33	1,414-3,833	3,13	1,559-6,264	9,72	p=0,001

Tabulka 7. Hodnocení rizika jednotlivých rizikových faktorů na výskyt závažných změn.

V grafu 1 jsou uvedeny poměry výskytu jednotlivých rizikových faktorů u osob s hemodynamicky nevýznamnou (méně než 50 %) a významnou stenózou (50 % a více). Hodnoty *p* udávají významnost rozdílu poměru výskytu konkrétního faktoru u osob s významnými změnami v porovnání s celkovým výskytem v soboru (uvedeno v titulku osy x) pomocí proporčního Z testu.



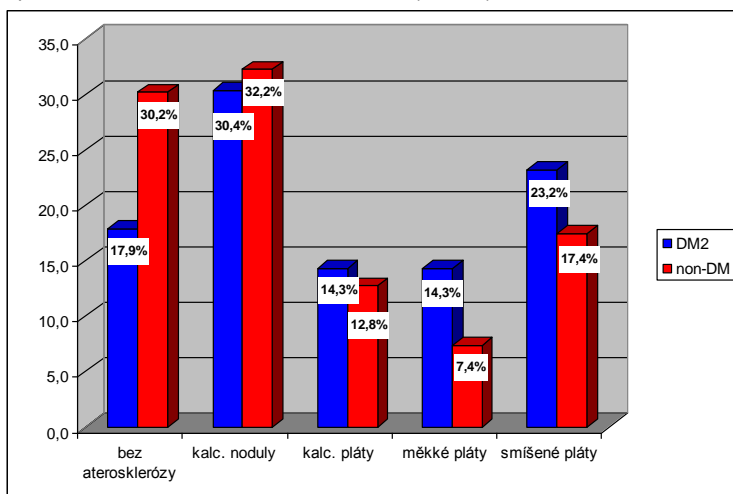
Graf 1. Poměry výskytu rizikových faktorů u stenóz do a nad 50 %.

V tabulce 8 je uveden podíl jednotlivých typů aterosklerotického postižení u pacientů s diabetem 2. typu v porovnání s nediabetickou částí souboru.

Typy aterosklerózy vs. diabetes 2. typu					
	DM2	%	non-DM	%	celkem
zcela bez	10	18,2	45	81,8	55
kalcifikované noduly	17	26,2	48	73,8	65
kalcifikované pláty	8	29,6	19	70,4	27
měkké pláty	8	42,1	11	57,9	19
smíšené pláty	13	33,3	26	66,7	39
celkem	56	27,3	149	72,7	205

Tabulka 8. Porovnání diabetické a nediabetické části souboru.

V diabetické části souboru byl patrný častější výskyt měkkých a smíšených plátů v porovnání s nediabetickou částí souboru. (Graf 2.)



Graf 2. Porovnání výskytu typů aterosklerózy u diabetické a nediabetické části souboru

Pokusili jsme se porovnat výskyt hemodynamicky hraničních a významných změn u skupin osob s kombinací vzájemně etiologicky souvisejících rizikových faktorů. Jako nejrizikovější byla prokázána kombinace diabetu 2. typu, dyslipidémie a obezity.

Při hodnocení rozsahu aterosklerotického postižení jsme porovnali počet segmentů (standardní 17 segmentový model koronárního řečiště dle upravené AHA klasifikace) postižených aterosklerotickým plátem způsobujícím hemodynamicky hraniční či významnou stenózu v diabetické a nediabetické části

souboru. Rozsah postižení u diabetiků byl větší, dle chí-kvadrát testu na hranici statistické významnosti ($p=0,046$).

Počet stenotických segmentů						
	celkem	DM (21 osob)	%	nonDM (24 osob)	%	
stenotické segm.	66	39	59,1	27	40,9	$p<0,05$
segmenty bez stenóz	699	318	45,5	381	54,5	
celkem segmentů	765	357	46,7	408	53,3	

Tabulka 9. Porovnání rozsahu postižených segmentů u diabetiků a nediabetiků.

Vyšetření v návaznosti na CTA

Vyšetřené osoby v souboru byly nadále vyšetřovány pouze na základě nálezu při CTA a klinických příznaků posuzovaných specialistou kardiologem, případně na základě konzultace intervenčního kardiologa. Počet jednotlivých vyšetření provedených v krátké době (1 měsíce) po CT angiografii je uveden v tabulce 10.

Počet následných vyšetření u jednotlivých typů postižení			
	nevýznamné	hraniční	významné
zátěžová scintigrafie myokardu (klid/zátěž)			
pozitivní	3	5	3
negativní	1	0	1
selektivní koronarografie	2	5	2
PTCA	1	2	6
CABG	0	0	5
	0	0	2

Tabulka 10. Typ a počet vyšetření, endovaskulárních a chirurgických výkonů na základě provedené CTA.

Sledované období (follow-up)

Všechny osoby ze souboru byly sledovány minimálně 24 měsíců po vyšetření, maximálně 30 měsíců. Během tohoto sledování nedošlo u vyšetřovaných osob s negativním či nevýznamným nálezem k rozvoji nějaké formy ICHS. U dvou osob s významným nálezem, které nebyly po provedené CT angiografii nijak dále vyšetřovány, došlo během sledovaného období k rozvoji příznaků nestabilní anginy pectoris a následnému provedení SKG. V obou případech byla potvrzena progresse koronární aterosklerózy v porovnání s nálezem při CT angiografii, v jednom případě byl stav řešen PTA a implantací stentu, ve druhém případě byl pacient bez pokusu o intervenční výkon indikován k provedení urgentní kardiokirurgické revaskularizace. (Tabulka 22)

Follow-up				
	rozvoj příznaků ICHS	SKG	PTA	CABG
negativní	0	0	0	0
nevýznamný	1	1	0	0
hraniční a významný	3	3	2	1

Tabulka 11. Výskyt koronárních příhod způsobů řešení u jednotlivých stupňů postižení ve sledovaném období.

Celková mortalita v našem souboru byla 0,98 %, z toho žádné úmrtí nebylo způsobeno kardiovaskulárním onemocněním. Zhoršení nebo výskyt nových kardiálních potíží se objevil u 2,0 %. Ve skupině osob bez stenotických změn nebyla pozorována žádná koronární příhoda.

Mortalita a morbidita ve sledovaném období			
	úmrtí	koronární příhody	nekoronární
negativní	1	0	4
nevýznamný	0	1	1
hraniční + významný	1	3	1
celkem	2 (0,98%)	4 (2,0 %)	6 (2,9%)

Tabulka 12. Porovnání morbidity a jednotlivých stupňů aterosklerózy.

Diskuze:

Výskyt jednotlivých typů aterosklerózy

Osoby bez stenotických změn na koronárním řečišti byly buď zcela bez známek aterosklerózy, nebo u nich byly přítomny ojedinělé či vícečetné kalcifikované noduly, které neprominovaly do lumina tepny. Kalcifikované noduly byly zároveň nejčastějším projevem koronární aterosklerózy v našem souboru, i na základě našich zkušeností však tyto změny ve většině případů nezpůsobí žádné nebo maximálně nevýznamné změny lumen tepny. V kategorii nevýznamných stenotických změn pak byly poměrně rovnoměrně zastoupeny ostatní typy aterosklerotických plátů. Mírná převaha je však patrná u kalcifikovaných plátů, které se považují za relativně bezpečné z hlediska rozvoje akutní komplikace charakteru ruptury a zároveň stenózy jimi způsobené nedosahují hemodynamické významnosti. Tento jev pravděpodobně souvisí s doposud ne zcela jasným procesem ukládání vápníku v plátech. Rychlost a intenzita tohoto procesu souvisí s dalšími metabolickými procesy v organismu, ale proč některé pláty kalcifikují dříve a výrazněji než jiné se zatím nepodařilo spolehlivě objasnit. V kategorii hraničních a hemodynamicky významných stenotických změn je naopak patrná

zřetelná převaha smíšených aterosklerotických plátů, což odpovídá uvedenému procesu vývoje aterosklerotického plátu. V současnosti se začínají objevovat práce zabývající se vlivem charakteru aterosklerotických změn u asymptomatických osob na riziko klinické manifestace ICHS. Doposud se však nepodařilo spolehlivě prokázat u asymptomatických osob zvýšené riziko klinické manifestace ICHS na charakteru plátu. Existují však práce potvrzující tuto závislost u osob s akutní bolestí na hrudi, kdy měkké pláty představují signifikantně nejvyšší riziko kardiální příhody. (23)

Vliv klinické symptomatologie

Při porovnání výskytu jednotlivých stupňů aterosklerózy a klinických příznaků byl jednoznačně nejvyšší podíl negativních nálezů u zcela bezpříznakových osob, kdy ale u 15 % osob byly nalezeny hraniční či významné stenotické změny. Poměr významných stenotických změn u pacientů se syndromem bolestí na hrudi sice byl vyšší, nicméně ne tolik jako náš předpoklad před začátkem studie. Přes poměrně malou skupinu byl nejvýraznější výskyt významných stenotických změn u pacientů s námahovou dušností. Tento fakt koresponduje se studií, která konkrétně u diabetiků potvrdila námahovou dušnost za jednoznačně nejhorší prognostický faktor němé ischemie. U diabetiků je tento jev dán zhoršeným vnímáním anginózních bolestí a dušnost je jediným projevem proběhlé nedidiagnostikované ischemie myokardu. (34, 40)

Následná vyšetření a sledování souboru

Pouze u 9 pacientů byla v návaznosti na nález při CT angiografii provedena invazivní koronarografie, v 11 případech byla provedena zátěžová scintigrafie myokardu. Vzhledem k velmi malému počtu následných vyšetření není možné statistické zhodnocení. Jak již bylo uvedeno, indikace následných vyšetření byly striktně posuzovány ošetřujícím kardiologem. Scintigrafie byla pozitivní z hlediska detekce zátěží podmíněné poruchy perfúze pouze ve 2 případech, u osoby s nevýznamným postižením dle CT angiografie byl tento nález potvrzen i na invazivní koronarografii. Osoba s významným nálezem na CT angiografii a pozitivním nálezem na scintigrafii provedení invazivního vyšetření odmítla. Při následném sledování došlo u jedné osoby s nevýznamným nálezem na CT angiografii k rozvoji anginózních bolestí s následnou indikací invazivní koronarografie, která ovšem nepotvrdila významné stenotické změny, tedy byla ve shodě s předchozím nálezem na CT angiografii.

Celková mortalita v souboru byla velmi nízká, v obou případech v souvislosti s maligním onemocněním (lymfom a bronchogenní karcinom). Nízká frekvence koronárních příhod ve sledovaném období je významně ovlivněna provedením vyšetření a terapeutickými výkony v návaznosti na CT angiografii.

Vzhledem k úplné absenci rozvoje koronární příhody ve skupině osob s negativním nálezem byla prokázána výborná negativní prediktivní hodnota CT angiografie při hodnocení rizika rozvoje klinické formy ICHS. Prozatímní sledované období je však poměrně krátké.

Problematika screeningu rizikových osob

V posledních letech stále probíhá debata ohledně možností screeningu v oblasti kardiovaskulárních onemocnění. Vzhledem stále stoupající incidenci ICHS si lze však těžko představit nějakou formu plošného vyšetřování. Na základě dosavadních údajů by se jistě nabízela skupina mužů nad 60 let, ale počet takovýchto osob by stále představoval extrémní finanční zátěž. Navíc profit z takového typu screeningu by byl velmi nejistý, což dokazují např. nové poznatky kolem vlivu screeningu na snížení mortality u karcinomu prsní žlázy. U kardiovaskulárních chorob se tedy spíše hovoří o tzv. hodnocení rizika (*risk stratification*), při kterém je společnost rozdělena na osoby s různým stupněm rizika rozvoje či recidivy kardiovaskulárního onemocnění. Zcela přirozeně se nejvíce studií ohledně hodnocení rizika zabývá koronární aterosklerózou a ischemickou chorobou srdeční. Existuje velké množství různých metod a postupů od těch technicky nejjednodušších jako jsou např. rizikové faktory, přes náročnější, ale nezátěžové pro pacienta (např. echokardiografie nebo měření poměru tloušťky vrstvy intimy a medie ve vnitřní krční tepně pomocí ultrazvuku) až po zobrazovací metody zatěžující pacienta ionizujícím zářením. V blízké budoucnosti dojde v této oblasti pravděpodobně také k rozvoji nových biochemických a genetických metod. V teoretické části mé práce je uveden přehled zobrazovacích metod užívaných i s jejich dosavadními výsledky v oblasti hodnocení rizika aterosklerózy a ICHS. (20)

V oblasti hodnocení rizika rozvoje ICHS je třeba si položit 3 zásadní otázky: koho, jak a kdy vyšetřovat?. Jedna z největších studií retrospektivně hodnotila 8 153 osob bez diagnostikované ICHS, které podstoupily zátěžová vyšetření pomocí EKG a perfúzní scintigrafie potvrdila přítomnost ischemických změn celkem u 21 % osob. Z hlediska výskytu kardiálních příhod ve sledovaném období po vyšetření bylo významně zvýšeno riziko u osob s ischemickými změnami na více než 7,5 % myokardu levé srdeční komory. Hlavními faktory ovlivňující výskyt vysoce rizikové ischemie na perfúzní scintigrafii byly kromě věku a mužského pohlaví také diabetes a hypertenze. U diabetiků v souboru byly změny na perfúzní scintigrafii přítomny až v 59 %. (39) Také další dvě rozsáhlé studie prokázaly prognostický význam nález němé ischemie. (18, 26)

Osoby trpící diabetem 2. typu jsou považovány za nejrizikovější a jsou také nejčastěji vyšetřovanou a sledovanou skupinou. Existuje poměrně velké množství odborných prací z posledních 5 let, které se problematikou výskytu a rizikem rozvoje ICHS u diabetiků zabývají. Jak již bylo uvedeno, osoby trpící zároveň diabetem a ICHS mají signifikantně horší prognózu než diabetici bez ICHS. (8) Na základě výsledků 3 nejnovějších multicentrických studií (MISAD, North London a DIAD) byl prokázán významný vliv diabetu 2. typu na manifestaci ICHS s předpokladem na pozitivní efekt časně diagnostiky ICHS. Tyto osoby mohou výrazně profitovat z následného terapeutického postupu, ať je to revaskularizace (endovaskulární či chirurgická) či farmakologická léčba. U diabetiků s prokázanou ICHS je např. doporučeno zvýšit dávku podávaných beta-blokátorů, nasazení statinů nebo ACE inhibitorů. (13, 24) Také existuje mnohem tvrdší doporučení ohledně hladiny LDL cholesterolu u diabetiků s ICHS (méně než 70mg/dl) než u ostatních diabetiků (méně než 100 mg/dl). (32) Při záchytu časně fáze ICHS respektive preklinické fáze aterosklerózy může osoba s diabetem významně

profitovat ze změny stanovené léčby. Zároveň byl prokázán příznivý efekt pouhé informovanosti o přítomnosti ischemických změn na motivaci k dodržování léčebného režimu. (14)

Pomocí kalciového skóre byla u asymptomatických diabetiků prokázána přítomnost aterosklerózy u 46,3% (Agatstonovo skóre nad 10). (1) Přítomnost postischemických změn v myokardu u klinicky asymptomatických osob s diabetem byla prokázána na pitevních studiích a také pomocí zobrazovacích metod, nejčastěji perfúzní scintigrafie. (37) Současné doporučení ACC, AHA i ADA umožňují provedení perfúzní scintigrafii myokardu u přesně určené skupiny diabetiků, kteří plánují vyvíjet náročnější fyzickou činnost.

Dále bylo prokázáno, že zobrazení němé ischemie u diabetiků je významný prognostickým faktorem pro další vývoj ICHS. (18) Zátěžová scintigrafie myokardu je jednoznačně nejrozšířenější zobrazovací metodou používanou k diagnostice němé ischemie se senzitivitou 88 % a specificitou 74%. V jedné ze studií byl prokázán výskyt němé ischemie u 22 % testovaných osob s diabetem 2. typu a z toho přes 40% nespadlo do doporučených kritérií dle ADA z roku 1998. Hlavní nevýhodou scintigrafických metod je náročnost provedení a také relativně nízká rozlišovací schopnost. Zátěžová echokardiografie je naproti tomu jednoduchá metoda, nicméně její výsledky nedosahují úrovně ostatních metod. Nejméně využívanou metodou k diagnostice němé ischemie je magnetická rezonance s podáním gadoliniové kontrastní látky. Její potenciál v této oblasti je však významný a velkou výhodou je absence ionizujícího záření. (15) Lze předpokládat významný rozvoj této metody v budoucnosti například v kombinaci se zátěžovým vyšetřením pomocí dobutaminu či adenosinu. Stálým problémem je stále ještě omezená dostupnost metody vzhledem k relativní časové náročnosti samotného vyšetření.

V literatuře existuje shoda na skutečnosti, že většina infarktů myokardu vzniká na základě aterosklerotických plátů, které nezpůsobují hemodynamicky významné změny a proto je nelze odhalit např. pomocí scintigrafie myokardu nebo echokardiografie. Navíc i přes normální nález při scintigrafii myokardu mají diabetici 2. typu větší riziko než ostatní populace. Z tohoto důvodu je vhodné využít možností zobrazovacích metod schopných přímého zobrazení koronární aterosklerózy. (29) Na několika studiích byla pomocí invazivní koronarografie prokázána vysoká prevalence koronární aterosklerózy u klinicky asymptomatických diabetiků. V jedné z prací byly pomocí invazivní koronarografie známky hemodynamicky významné aterosklerózy (nad 50%) u 736 z 1946 zkoumaných diabetiků, tedy přibližně 37%. (27) Prakticky totožný poměr významných nálezů byl výsledkem i naší studie. Tato práce navíc neprokázala signifikantní vliv přítomnosti dalších rizikových faktorů na přítomnost aterosklerotických změn. Problémem invazivní koronarografie je její náročnost a s ní spojená rizika, dále také nemožnost hodnocení nestenozujících změn ve stěně tepen. Z tohoto pohledu představuje CT angiografie významný přínos pro tento typ rizikových osob. Prognostická schopnost CT angiografie byla doposud posuzována pouze na několika studiích a další výzkum v této oblasti je nutný. (7) V jedné z nich byl vyšetřován soubor více než 2000 osob s podezřením na ICHS bez předchozí diagnózy pomocí CT se zobrazením jak koronárních tepen, tak stanovením kalciového skóre. Zcela normální nález byl u 24 % osob a hemodynamicky významné změny u 28,5 %, což je obdobný výsledek jako

v našem souboru (26,8 % a 22,9 %). Zásadním poznatkem z hlediska výskytu kardiálních příhod ve sledovaném období bylo, stejně jako v našem souboru, velmi nízké riziko ve skupině s negativním nálezem na CT angiografii. Zároveň byla potvrzena závislost rizika rozvoje ICHS na stupni hemodynamické významnosti postižení. Hodnocení podle stupně stenózy měl signifikantně vyšší prediktivní hodnotu než rozsah postižení dle počtu segmentů. V několika dalších studiích bylo prokázáno signifikantně zvýšené riziko výskytu kardiálních příhod u osob v závislosti na hemodynamické významnosti stenotických změn a jedná se tedy o významný prediktivní faktor s vysokou senzitivitou. (5, 10, 24)

Na základě doporučení skupiny amerických společností včetně American College of Cardiology nebo American College of Radiology není použití CT angiografie pro hodnocení rizikových osob vhodné. (30) U diabetiků se v současnosti na základě upravených pravidel ADA stále doporučuje provádět v rámci screeningu ICHS perfúzní scintigrafii u osob s abnormálním nálezem při zátěžovém EKG vyšetření.

V pozadí zůstává otázka, kdy vhodné osoby vyšetřovat. Některé práce u diabetiků doporučují cíleně vyšetřovat již osoby starší 40 let s trváním diabetu 10-15 let, tyto hranice se však u jednotlivých autorů liší. (2) Z hlediska ekonomického významu je také velmi důležité posouzení efektu zmiňované diagnostiky na další osud těchto osob. Většina popisovaných metod prokázala dobrou prognostickou schopnost u osob, které měly negativní nález, včetně naší práce. (7) Důležitým tématem do budoucna je, co s osobami, které měly pozitivní nález. Některé práce např. prokázaly pozitivní vliv časně revaskularizace, většina se však zabývala možnostmi změny či navýšení farmakologické terapie. Tato problematika je velmi komplikovaná, je však jednoznačně, že pokud by měl být zaveden systém screeningu určité skupiny osob, je nutné potvrdit celkově pozitivní ekonomický efekt.

Závěr:

Význam dosažených výsledků je rozdělen na základě jednotlivých a předem položených cílů. Hlavním výstupem naší práce v kombinaci s výsledky obdobných studií je potvrzení významu CT angiografie v rámci prevence ICHS u osob se zvýšeným rizikem. Při správném využití této metody v rámci vyšetřovacího algoritmu lze úspěšně specifikovat osoby vhodné k nasazení či úpravě preventivních a terapeutických opatření. Z hlediska dlouhodobé výpovědní hodnoty byla dále prokázána velmi vysoká negativní prediktivní hodnota u osob s negativním či minimálním nálezem při CT angiografii.

1) Stanovení prevalence různých typů koronární aterosklerózy v souboru pomocí CT angiografie

Podářilo se prokázat poměrně vysokou prevalenci přítomnosti preklinické formy aterosklerózy i ICHS v našem souboru. Byla ověřena schopnost CT angiografie zobrazit nejen stenozující formu koronární aterosklerózy, ale také změny v cévní stěně nezpůsobující zúžení lumen tepny. Celková prevalence aterosklerózy v našem souboru byla 73 %, kalcifikace různého stupně se vyskytovaly u 63,9 %

osob, nekalcifikované měkké pláty u 9,3 %. Dosažené výsledky odpovídají hodnotám dosaženým v ostatních srovnatelných studiích

2) Porovnání výskytu koronární aterosklerózy se sledovanými rizikovými faktory

Bylo prokázáno zvýšené riziko přítomnosti stenozující formy aterosklerózy u těchto rizikových faktorů: arteriální hypertenzí, obezitou a diabetem 2. typu. Pouze diabetes 2. typu představoval signifikantně významný faktor zvyšující riziko výskytu stenozující formy koronární aterosklerózy. U diabetické části souboru byl signifikantně větší rozsah stenozujícího postižení a také se odlišovalo zastoupení jednotlivých forem aterosklerotických změn. V porovnání s nediabetickou částí byl u těchto osob výraznější podíl měkké složky aterosklerotických plátů, což omezuje možnost hodnocení rizika pomocí stanovení celkové hodnoty kalciového skóre.

3) Porovnání vlivu přítomnosti klinických symptomů na výskyt koronární aterosklerózy.

Vyšší výskyt hemodynamicky závažných aterosklerotických změn u osob se syndromem bolestí na hrudi nebyl statisticky významný. Vysoký výskyt byl pozorován u osob s námahou dušností, tato skupina však byla velmi malá pro možnost statistického zhodnocení, ale tyto výsledky jsou v souladu s výsledky publikovanými v literatuře. Pravděpodobnou příčinou dosažených výsledků je fakt, že hodnocení nezcela typických námahových bolestí na hrudi je velmi subjektivní, nicméně je vhodné tyto osoby považovat za rizikové.

4) Stanovení výskytu koronárních příhod ve sledovaném období v závislosti na zjištěném postižení při CTA.

Ve sledovaném období byla prokázána nízká frekvence výskytu koronárních příhod. Celkem 4 koronární příhody byly pozorovány u osob s hemodynamicky závažným stupněm aterosklerózy. U žádné osoby s negativním nálezem nebyla zjištěna koronární příhoda. Přes malý soubor je pozorovatelný vyšší výskyt kardiálních příhod u osob s hemodynamicky významným postižením.

4) Navržení užší skupiny rizikových osob vhodné k provedení CT angiografie koronárních tepen.

Na základě našich zkušeností jsou diabetici 2. typu vhodnou skupinou ke zvážení provedení CT angiografie koronárních tepen pro zobrazení preklinické fáze aterosklerózy. Z hlediska přítomnosti klinických příznaků se jako nejrizikovější ukázala přítomnost námahové dušnosti, což odpovídá současným poznatkům o vývoji klinické symptomatologie ICHS u diabetiků.

Naše výsledky jsou v korelaci s nejnovějšími literárními zdroji, které označují diabetiky 2. typu jako nejrizikovější skupinu nejen z hlediska vyšší prevalence ICHS, ale také přítomnosti němě ischemie či preklinického stádia koronární aterosklerózy.

Literatura:

- 1) Anand DV, Lim E, Hopkins D, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006; 27: 713-721.
- 2) Bax JJ, Young LH, Frye RL, et al. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(10): 2729-36.
- 3) Budoff MJ, Gul K. Computed tomographic cardiovascular imaging. *Semin Ultrasound CT MR*. 2006; 27(1): 32-41.
- 4) Budoff MJ. Prevalence of soft plaque detection with computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(2): 319-21.
- 5) Gaemperli O, Schepis T, Valenta I, et al. Functionally relevant coronary artery disease: comparison of 64-section CT angiography with myocardial perfusion SPECT. *Radiology* 2008; 248(2): 414-423.
- 6) Hadamitzky M, Distler R, Meyer T, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in comparison with calcium scoring and clinical risk scores. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011; 4(1): 16-23.
- 7) Hadamitzky M, Meyer T, Hein F, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in asymptomatic patients. *Am J Cardiol*. 2010; 105(12): 1746-51.
- 8) Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339(4): 229-34.
- 9) Hausleiter J, Martinoff S, Hadamitzky M, et al. Image quality and radiation exposure with a low tube voltage protocol for coronary CT angiography results of the PROTECTION II Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010; 3(11): 1113-23.
- 10) Chow BJ, Wells GA, Chen L, et al. Prognostic value of 64-slice cardiac computed tomography severity of coronary artery disease, coronary atherosclerosis, and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(10): 1017-28.
- 11) Chung G, Krishnamani R, Senior R. Prognostic value of normal stress echocardiogram in patients with suspected coronary artery disease--a British general hospital experience. *Int J Cardiol*. 2004; 94(2-3): 181-6.
- 12) Janand-Delenne B, Savin B, et al. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen? *Diabetes Care*. 1999; 22(9): 1396-400.
- 13) Johnson TR, Nikolaou K, Busch S, et al. Diagnostic accuracy of dual-source computed tomography in the diagnosis of coronary artery disease. *Invest Radiol*. 2007; 42(10): 684-91.
- 14) Kalia NK, Miller LG, et al. Visualizing coronary calcium is associated with improvements in adherence to statin therapy. *Atherosclerosis*. 2006; 185(2): 394-9.
- 15) Kaptoge S, White IR, Thomson SG, et al. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics. *A J Epidemiol*. 2007; 166: 867-879.
- 16) Kitagawa K, Sakuma H, Nagata M, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion MRI and late gadolinium-enhanced MRI for detecting low-limiting coronary artery disease: a multicenter study. *Eur Radiol* 2008; 18(12): 2808-2816.
- 17) Klener P. Vnitřní lékařství. Galén Praha, 2006. 1158 s.
- 18) Laukkanen JA, Kurl S, Lakka TA, et al. Exercise-induced silent myocardial ischemia and coronary morbidity and mortality in middle-aged men. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38(1): 72-9.
- 19) Leschka S, Seitun S, Dettmer M, et al. Ex vivo evaluation of coronary atherosclerotic plaques: characterization with dual-source CT in comparison with histopathology. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2010; 4(5): 301-8.
- 20) Mittal TK, Barbir M, Rubens M. Role of computed tomography in risk assessment for coronary heart disease. *Postgrad Med J*. 2006; 82(972): 664-71.
- 21) Mokdad AD, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes and obesity-related risk factors. *JAMA* 2003; 289: 76-79.
- 22) Nair CK, Khan IA, Esterbrooks DJ, Ryschon KL, Hilleman DE. Diagnostic and prognostic value of Holter-detected ST-segment deviation in unselected patients with chest pain referred for coronary angiography: a long-term follow-up analysis. *Chest*. 2001; 20(3): 834-9.
- 23) Nance JW, et al. CT characterization of coronary atherosclerosis: prognostic value in patients with acute chest pain. *ECR 2011; Book of abstracts: S112*.
- 24) Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, et al. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(16): 1335-43.
- 25) Rocha-Filtho JA, Blankenstein R, Shturman LD, et al. Incremental value of adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging with dual-source CT angiography. *Radiology*. 2010; 254(2): 410-9.
- 26) Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Hansen JF. Prevalence and prognostic significance of daily-life silent myocardial ischaemia in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J*. 2005; 26(14): 1402-9.
- 27) Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(1): 65-71.

- 28) Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology* 2003; 228: 826-833.
- 29) Schoenhagen P, White RD, Nissen SE, Tuzcu EM. Coronary imaging: angiography shows the stenosis, but IVUS, CT, and MRI show plaque. *Cleve Clin J Med.* 2003; 70(8): 713-9.
- 30) Taylor AJ, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. *Circulation* 2010; 23: 1-31.
- 31) Thilo C, Auler M, Werner P, Costello P, Schoepf UJ. Coronary CTA: indications, patient selection and clinical implications. *J Thorac Imaging.* 2007; 22(1): 35-9.
- 32) Turrini F, Messori R, Giovanardi P, et al. Screening asymptomatic patients with diabetes for unknown coronary artery disease: does it reduce risk? An open-label randomized trial comparing a strategy based on exercise testing aimed at revascularization with management based on pharmacological/behavioural treatment of traditional risk factors. *DADDY-D Trial. Trials.* 2009; 10: 119.
- 33) van Werkhoven JM, Cademartiri F, Seitun S, et al. Diabetes: prognostic value of CT coronary angiography--comparison with a nondiabetic population. *Radiology.* 2010; 256(1):83-92.
- 34) van Werkhoven JM, Schuijf JD, Gaemperli O, et al. Prognostic value of multislice computed tomography and gated single-photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(7): 623-32.
- 35) Velzen JE, Schuijf JD, de Graaf FR, et al. Diagnostic performance of non-invasive multidetector computed tomography coronary angiography to detect coronary artery disease using different endpoints: detection of significant stenosis vs. detection of atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2010; Epub.
- 36) Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *JACC* 2006; 47 (Suppl C): 13-18.
- 37) Wacker FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al. Detection of silent ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004; 27: 1954-1961.
- 38) Winocour PH, Fisher M. Prediction of cardiovascular risk in people with diabetes. *Diabet Med.* 2003; 20(7): 515-27.
- 39) Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, et al. Threshold, incidence, and predictors of prognostically high-risk silent ischemia in asymptomatic patients without prior diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2009; 16(2): 193-200.
- 40) Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J* 2004; 25: 543-550.

Seznam publikací:

Monografie:

Ferda J, Mírka H, Baxa J. Multidetektorová výpočetní tomografie. Galén Praha, 2009.

Publikace v zahraničních časopisech s IF (impact factor):

Ferda J, Hora M, Hes O, Reischig T, Kreuzberg B, Mírka H, Ferdová E, Ohlídalová K, **Baxa J**, Urge T. Computed tomography of renal cell carcinoma in patients with terminal renal impairment. *Eur J Radiol.* 2007 Aug; 63 (2): 295-301 (ISSN: 0720-048X) **IF – 2,645**

Molacek J, Treska V, **Baxa J**, Duras P, Vesely V. Phlegmasia cerulea dolens as a complication of a severe form of acute hemorrhagic-necrotizing pancreatitis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008 Jan;19(1):98-100 (ISSN: 0957-5235) **IF – 1,246**

Smid M, Ferda J, **Baxa J**, Cech J, Hájek T, Kreuzberg B, Rokyta R. Aortic annulus and ascending aorta: Comparison of preoperative and perioperative measurement in patients with aortic stenosis. *Eur J Radiol.* 2009 Feb;20 (ISSN: 0957-5235) **IF – 2,645**

Ferda J, Novák M, Mírka H, **Baxa J**, Ferdová E, Bednářová A, Flohr T, Schmidt B, Klotz E, Kreuzberg B. The assessment of intracranial bleeding with virtual unenhanced imaging by means of dual-energy CT angiography. *Eur Radiol.* 2009 Oct;19(10):2518-22. **IF – 3,589**

Ferda J, Ferdová E, Mírka H, **Baxa J**, Bednářová A, Flohr T, Schmidt B, Matějovič M, Kreuzberg B. Pulmonary imaging using dual-energy CT, a role of the assessment of iodine and air distribution. *Eur J Radiol.* 2011; 77: 287-293. **IF – 2,645**

Molacek J, **Baxa J**, Houdek K, Ferda J, Treska V. Bilateral post-traumatic carotid dissection as a result of a strangulation injury. *Ann Vasc Surg.* 2010; 24: 1133.e9 – 1133.e11. **IF – 1,169**

Publikace v domácích časopisech bez IF:

- Baxa J**, Ferda J, Mírka H, Koželuhová J, Nosek J, Třeška V, Kreuzberg B. Zkušenosti s enteroklýzou pomocí multidetektorové výpočetní tomografie. *Ces Radiol* 2007; 61(1): 37 – 43.
- Baxa J**, Ferda J, Pešek J, Ohlidalová K, Mírka H, Kreuzberg B, Rokyta R, Hájek T. Zobrazení aortokoronárních bypassů pomocí multidetektorové CT-angiografie: retrospektivní analýza 250 vyšetření. *Ces Radiol* 2007; 61(1): 97 – 104.
- Baxa J**, Ferda J, Baumruk J et al. Možnosti využití multidetektorového CT v ortodoncii. *Ces Radiol* 2007; 61(3): 321 – 326.
- Baxa J**, Ferda J, Novák P, Moláček J, Mírka H, Bednářová A, Koželuhová J. Úloha CT-enterografie v zobrazení obstrukce tenkého střeva. *Ces Radiol* 2008; 62(1): 66-73.
- Baxa J**, Ferda J, Bednářová A, Vondráková R, Mírka H, Baxová L, Kreuzberg B. Automatická detekce (CAD) v CT diagnostice plicní embolizace: Jaký je přínos pro mladého radiologa. *Ces Radiol* 2008; 62(3): 270-276.
- Baxa J**, Ferda J, Rokyta R, Baxová L, Kreuzberg B. Úloha magnetické rezonance srdce v diagnostice akutní myokarditidy. *Ces Radiol* 2009; 63(1): 577-583.
- Baxa J**, Ferda J, Walter J, Andrie P, Skálová A, Kreuzberg B. CT zobrazení benigních nádorových a nádorům podobných lézí čelistí. *Ces Radiol* 2009; 63(4): 327 – 335.
- Baxa J**, Ferda J, Mírka H, Moláček J, Novák P, Třeška V, Kreuzberg B. Diagnostika akutní střevní obstrukce – prostý snímek, pasáže nebo MDCT? *Ces Radiol* 2010; 64(4): 269 – 275.
- Baxa J**, Ferda J, Zikmund M, Kratochvíl J, Pešek J, Kreuzberg B. CT angiografie koronárních tepen u pacientů se zvýšeným rizikem vzniku ischemické choroby srdeční – prospektivní studie s dvouletým sledováním. *Ces Radiol* 2010; 64(4): 301 – 306.
- Ferda J, Kreuzberg B, Hes O, Hora M, Ferdová E, **Baxa J**, Mírka H, Ohlidalová K. Dvofázová multidetektorová CT-angiografie renálního karcinomu. *Ces Radiol* 2007; 61(1): 11 – 19.
- Ferda J, Vymazal J, Šmíd M, Slípková D, **Baxa J**, Bernát I, Rokyta R, Kreuzberg B. Levoprává zkratová cirkulace s prvními klinickými příznaky v dospělém věku, hodnocení magnetickou rezonancí pomocí fázového kontrastu. *Ces Radiol* 2007; 61(4): 370-379.
- Ohlidalová K, Mareš J, Ferda J, Mírka H, **Baxa J**. Hodnocení kalciového skóre u hemodialyzovaných pacientů. *Ces Radiol* 2007; 61(4): 380-386.
- Ferda J, **Baxa J**, Mírka H, Flohr T, Schmidt B, Bednářová A, Kreuzberg B. „Ventilačně-perfúzní“ zobrazení plic pomocí CT s duální energií záření. *Ces Radiol* 2008; 62(3): 277-284.

Mírka H, Bednářová A, Ferda J, Ohlidalová K, **Baxa J**. Přínos počítačem asistované detekce malých plicních uzlu pro klinickou praxi. *Ces Radiol* 2008; 62(3): 264-269.

Ferda J, Flohr T, Schmidt B, Novák M, Šlauf F, Mírka H, **Baxa J**, Horemužová J, Bednářová A, Ferdová E, Kreuzberg B. Detekce intrakraniálního krvácení: srovnání virtuálního nativního zobrazení při CT-angiografii mozku pomocí duální energie záření a „konvenčního“ nativního CT. *Ces Radiol* 2008; 62(4): 395-402.

Ferda J, **Baxa J**, Schmidt B et al. Technické aspekty dynamického perfúzního zobrazení myokardu pomocí CT. *Ces Radiol* 2009; 63(1): 20 -27.

Ferda J, **Baxa J**, Flohr T, Schmidt B, Kreuzberg B. Zobrazení srdce výpočetní tomografií s duální energií záření X. *Ces Radiol* 2009; 63(1): 28 -33.

Ferda J, **Baxa J**. Hodnocení aterosklerotických plátů koronárních tepen při CT-angiografii. *Ces Radiol* 2009; 63(4): 281 – 289.

Ferda J, Mírka H, Koželuhová J, Kastner J, **Baxa J**, Ferdová E, Daum O, Třeška V, Kreuzberg B. MR-enterografie s využitím ustálené fáze intravaskulární distribuce gadofosfesetu. *Ces Radiol* 2009; 63(4): 315 – 321.

Ferda J, **Baxa J**, Ferdová E, Kreuzberg B. CT s duální energií záření: zobrazení muskuloskeletálního systému. *Ces Radiol* 2010; 64(1): 44 – 51.

Mírka H, Ferda J, **Baxa J**, Třeška V, Liška V, Schmidt B, Flohr T. Perfúzní CT jater. *Ces Radiol* 2010; 64(4): 281 – 289.

Ferda J, **Baxa J**, Hora M, Hes O, Kreuzberg B. Zobrazení uroteliálního karcinomu pomocí CT s duální energií záření. *Ces Radiol* 2010; 64(4): 276 – 280.

Přednášky na odborných setkáních:

MDCT enteroklýza: historie, současnost a budoucnost vyšetření TK na RDG klinice. Plzeňský lednový den 2006

Perorální příprava střeva pro MDCT, MRI a PET/CT. II. Multidetektorová výpočetní tomografie, Srní 2006

MDCT-angiografie koronárních bypassů: retrospektivní analýza 250 vyšetření. XXXV. český radiologický kongres, Český Krumlov 2006 – vědecké sdělení

Zkušenosti s perorální přípravou 2,5% roztokem manitolu při MDCT, MRI a PET/CT. XXXV. Český radiologický kongres, Český Krumlov 2006 – poster (ocenění)

CT a MRI – moderní zobrazení trávicího traktu. 5. intenzivní kurz IBD, Praha 2006

Využití MDCT v ortodoncii. Plzeňský lednový den 2007

MDCT aortokoronárních bypassů. III. Multidetektorová výpočetní tomografie, Darová 2007

MDCT benigních útvarů čelistí. Summer fórum, Tále 2007

MDCT v diagnostice endokrinních nádorů GIT. Summer fórum, Tále 2007

MDCT benigních útvarů čelistí. II. český neuroradiologický kongres, Srní 2007 – vědecké sdělení

MDCT v ortodontii. II. český neuroradiologický kongres, Srní 2007 – vyzvané sdělení

Imaging of coronary artery bypass grafts with multidetector-row CT angiography an compraison with ICA: retrospective study of 250 examinations. ESCR congress 2007, Rome (Italy) – e-poster

Přínos automatické detekce (CAD) v CT diagnostice plicní embolizace. Plzeňský lednový den 2008

Automatická detekce (CAD) a její potenciál v CT diagnostice plicní embolizace. IV. Multidetektorová výpočetní tomografie, Darovanský resort 2008

MDCT srdce – hodnocení morfolgie a funkce. IV. Multidetektorová výpočetní tomografie, Darovanský resort 2008

MDCT v zobrazení střevní obstrukce. IV. Multidetektorová výpočetní tomografie, Darovanský resort 2008

Computer-aided detection of pulmonary embolism (CAD: can junior radiologist benefit from consensus with CAD in detection of segmental and subsegmental pulmonary embolism? ESTI congress 2008, Nice (France) – scientific session

Zobrazení prostoru: jak využívat všechny technické možnosti přístroje. XXXVI. český radiologický kongres, Špindlerův mlýn 2008 – vyzvané sdělení

Automatická detekce (CAD) v CT diagnostice plicní embolizace: jaký je přínos pro mladého radiologa. XXXVI. český radiologický kongres, Špindlerův mlýn 2008 – vědecké sdělení

MDCTA aortokoronárních bypassů u pacientů s akutní kardiální symptomatologií. XXXVI. český radiologický kongres, Špindlerův mlýn 2008 – vědecké sdělení (ocenění)

Diagnostika akutní střevní obstrukce: prostý snímek, pasáž či MDCT? XXXVI. český radiologický kongres, Špindlerův mlýn 2008 – vědecké sdělení

Zobrazení akutní myokarditidy pomocí magnetické rezonance. Plzeňský lednový den 2009

Úloha magnetické rezonance srdce v diagnostice akutní myokarditidy. 13. vědecké zasedání MR sekce RS ČLS JEP, Harrachov 2009 – vědecké sdělení

MDCT: základní technické principy, skenování a obrazové parametry. IX. Krakonošský CT kurz, Harrachov 2009 – vyzvané sdělení

Hlava a krk: skalní kost, VDN, splanchnokranium a krk, larynx. IX. Krakonošský CT kurz, Harrachov 2009 – vyzvané sdělení

Computer-aided diagnosis of pulmonary embolism: feasibility of dual-energy optimum contrast algorithm. 2nd World Congress of Thoraci Imaging and Diagnosis in Chest Disease 2009. Valencia (Spain) – scientific session

Diagnostic efficiency of cardiac CT angiography in patients after bypass graftsurgery (CABG) with recurrence of cardiac symptoms. ESCR congress 2009, Leipzig (Germany) – e-poster a ECR 2010.

Comparison of coronary CTA and stress/rest myocardial perfusion scan in patients with recurrent coronary artery disease: retrospective analysis. ECR 2011, Vienna (Austria) – e-poster.