

Εξελίξεις στην αξονική στεφανιογραφία

➡ Γεώργιος Ν. Μπενέτος, MD, MSc, PhD

Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, "Ιπποκράτειο" Γ.Ν.Α.
Υπεύθυνος τμήματος Cardiac CT, Κλινική Λευκός Σταυρός, Αθήνα

Εισαγωγή

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας στο δυτικό κόσμο. Μετά την πρόληψη, η πρόωμη διάγνωσή της καθίσταται επιτακτική ανάγκη, με όλο και περισσότερες μη επεμβατικές απεικονιστικές τεχνικές να είναι πλέον διαθέσιμες. Η αξονική στεφανιογραφία (coronary computed tomography angiography – CCTA) είναι μια σχετικά νέα τεχνική μη επεμβατικής απεικόνισης του αυλού των στεφανιαίων αρτηριών. Οι πρόσφατες τεχνολογικές εξελίξεις επιτρέπουν πλέον την αξιόπιστη διενέργεια της εξέτασης ακόμα και στους πιο απαιτητικούς ασθενείς (παχυσάρκια, εκτεταμένες ασβεστώσεις, αρρυθμίες). Στο παρόν άρθρο ανασκόπησης περιγράφονται οι πιο πρόσφατες εξελίξεις σχετικά με την CCTA, αναφορικά με τον εξοπλισμό και τα λογισμικά, τις κλινικές εφαρμογές, αλλά και τις μελλοντικές προοπτικές αυτής της πολλά υποσχόμενης εξέτασης.

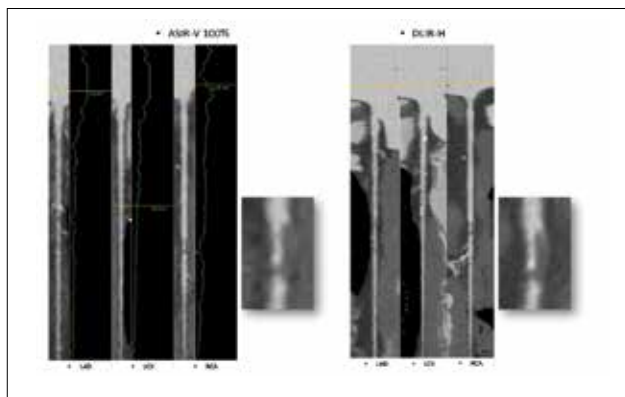
Εξελίξεις στον τεχνολογικό εξοπλισμό

Οι τρεις βασικές τεχνικές προκλήσεις της CCTA είναι: 1. Η διάρκεια σάρωσης, 2. Η χωρική διακριτική ικανότητα, και 3. Η χρονική διακριτική ικανότητα προκειμένου να απεικονιστούν μικρά κινούμενα αντικείμενα με ακρίβεια, όπως είναι οι στεφανιαίες αρτηρίες.

Από την πρώτη εφαρμογή της αξονικής τομο-

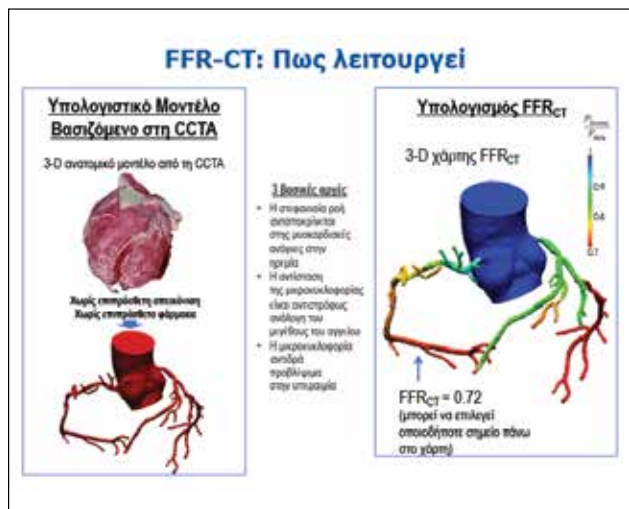
γραφίας με δέσμη ηλεκτρονίων (electron beam computed tomography – EBCT) στην απεικόνιση των στεφανιαίων αρτηριών και στον υπολογισμό του σκορ ασβεστίου, οι εξελίξεις στον τεχνολογικό εξοπλισμό είναι ραγδαίες. Η ανάπτυξη αξονικών τομογράφων πολλαπλών τομών (multidetector computed tomography), με μεγάλο εύρος ανιχνευτών, αλλά και διπλής λυχνίας (dual source computed tomography), επιτρέπουν την επιτέλεση CCTA σε ένα καρδιακό παλμό με πολύ χαμηλή δόση ακτινοβολίας. Παράλληλα, η χωρική διακριτική ικανότητα είναι στα επίπεδα του 0,5mm και η χρονική διακριτική ικανότητα στα επίπεδα των 80ms (με αξονικούς τομογράφους διπλής λυχνίας). Έτσι, στην κλινική πράξη καθίσταται πλέον δυνατό να απεικονιστούν με μεγάλη ακρίβεια τα στεφανιαία αγγεία και σε εκείνους τους ασθενείς που παλαιότερα αποτελούσαν πρόκληση (παχύσαρκοι, με αρρυθμία, με μεγάλο φορτίο ασβεστίου, με πολλαπλές ενδοστεφανιαίες προθέσεις).

Η διαθέσιμη τεχνολογία αιχμής επιτρέπει πλέον τη διπλής ενέργειας ή φασματική απεικόνιση (spectral imaging).^{1,2} Αυτή επιτυγχάνεται είτε με διπλό στρώμα ανιχνευτών με διαφορετική σύνθεση υλικού, είτε με ταχεία μεταβολή της ενέργειας εκπομπής φωτονίων μίας λυχνίας είτε, τέλος, με εκπομπή δύο δεσμών διαφορετικής ενέργειας από συσκευή διπλής λυχνίας. Η τεχνολογία αυτή επιτρέπει την εικονική ανασύνθεση εικόνων σε πολλές



Εικόνα 1. Σύγκριση ποιότητας εικόνας μετά από ανασύνθεση των στεφανιαίων αγγείων με iterative reconstruction (ASIRV-100) και με αλγόριθμο τεχνητής νοημοσύνης (Deep Learning Image Reconstruction, DLIR).

διαφορετικές ενέργειες (virtual monoenergetic reconstruction). Έτσι, οι ανασυνθέσεις σε χαμηλά επίπεδα keV αυξάνουν τα επίπεδα πυκνότητας του ιωδιούχου σκιαγραφικού (ιδιαίτερα χρήσιμο για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, όπου χορηγούνται μικρές ποσότητες σκιαγραφικού),



Εικόνα 2. Μέθοδος υπολογισμού FFR_{CT}. Τα δεδομένα της CCTA μεταφέρονται σε ειδικό σταθμό εργασίας, υπόκεινται σε επεξεργασία με εφαρμογή πολύπλοκων αλγορίθμων ρευστοδυναμικής και με κάποιες παραδοχές προκύπτει ο χάρτης FFR_{CT}. Στο χάρτη αυτό μπορεί να αποδοθεί τιμή FFR σε οποιοδήποτε σημείο του αγγειακού δέντρου.

ενώ η ανασύνθεση σε υψηλές ενέργειες μειώνει τα επίπεδα θορύβου και βελτιώνει την ποιότητα της εικόνας (ιδιαίτερα χρήσιμο σε περιπτώσεις εκτεταμένων ασβεστώσεων ή παρουσίας stent). Τέλος, η spectral απεικόνιση μέσω ακριβούς μέτρησης φωτονίων (photon counting) επιτρέπει πλέον το χαρακτηρισμό ιστών³ και στην αξονική τομογραφία καρδιάς.

Εξελίξεις στο λογισμικό

Οι προαναφερθείσες εξελίξεις στον εξοπλισμό έχουν βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα της εικόνας και τη διαγνωστική ακρίβεια της CCTA. Εξίσου σημαντικά, όμως, στην ανάπτυξη της τεχνικής είναι και τα νέα λογισμικά επεξεργασίας και ανασύνθεσης εικόνας, όπως και οι νέοι μαθηματικοί αλγόριθμοι επεξεργασίας δεδομένων.

Μετά τη δίοδο της δέσμης φωτονίων από τον ανθρώπινο ιστό, τα φωτόνια που δεν απορροφώνται προσπίπτουν στον ανιχνευτή, εκλύοντας ένα ηλεκτρικό σήμα για την παραγωγή της αρχικής εικόνας (τοπόγραμμα). Η επεξεργασία και ενίσχυση του σήματος εκτελείται ως τώρα με τη χρήση του επαναληπτικού αλγορίθμου (iterative reconstruction). Πιο συγκεκριμένα, κάθε εταιρεία (Philips, Siemens, Toshiba, GE) έχει αναπτύξει δικό της λογισμικό για iterative reconstruction που στόχο έχει την ανασύνθεση εικόνων με όσο το δυνατόν λιγότερο θόρυβο, με τη χαμηλότερη δυνατή ακτινοβολία.⁴ Παρόλα αυτά, υψηλά επίπεδα iterative reconstruction έχουν ως συνέπεια την πλασματική παραμόρφωση της εικόνας. Νέες τεχνικές ανασύνθεσης, βασισμένες στην τεχνητή νοημοσύνη, επιτρέπουν την υπερκέρραση των παραπάνω αδυναμιών και την περαιτέρω βελτίωση της ποιότητας εικόνας, με ακόμα χαμηλότερα επίπεδα θορύβου⁵ (Εικόνα 1).

Επανάσταση στον τομέα της αξονικής στεφανιογραφίας έφερε η εφαρμογή των αλγορίθμων υπολογιστικής ρευστοδυναμικής. Οι αλγόριθμοι αυτοί έχουν βρει ευρεία εφαρμογή στην καρδιαγγειακή απεικόνιση, κυρίως μέσω του υπολογισμού της CT κλασματικής στεφανιαίας εφεδρείας (CT-Fractional Flow Reserve, CT-FFR, Εικόνα 2). Το λογισμικό από την Heartflow έχει

πάρει έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA) και το Βρετανικό οργανισμό NICE. Απαιτεί όμως, μεγάλη διάρκεια στην επεξεργασία των δεδομένων, με αποστολή τους σε κέντρο εξωτερικού. Συγχρόνως, νέοι αλγόριθμοι συνεχώς αναπτύσσονται, κυρίως με τη χρήση τεχνικών τεχνητής νοημοσύνης, που επιτρέπουν τον γρηγορότερο υπολογισμό στον ίδιο χώρο (on site) της κλασματικής στεφανιαίας εφεδρείας.

Με τις προαναφερθείσες τεχνολογικές εξελίξεις έχει μειωθεί σημαντικά η επιβάρυνση του ασθενούς με ακτινοβολία (σε επίπεδα <1 mSv). Να σημειωθεί, βέβαια, ότι το εύρος τιμών, με τη διαθέσιμη τεχνολογία στην Ελλάδα, την παρούσα στιγμή, είναι μεταξύ 3-15 mSv. Συγκριτικά η ακτινοβολία σε επεμβατική διαγνωστική στεφανιογραφία κυμαίνεται σε επίπεδα 2,3-22,7mSv. Παράλληλα, έχει βελτιωθεί σημαντικά η ποιότητα της εικόνας. Συνεπώς, η CCTA επιδεικνύει πλέον ιδιαίτερα υψηλή διαγνωστική ακρίβεια, ευαισθησία και ειδικότητα, συγκρινόμενη με την εξέταση αναφοράς, την επεμβατική στεφανιογραφία.

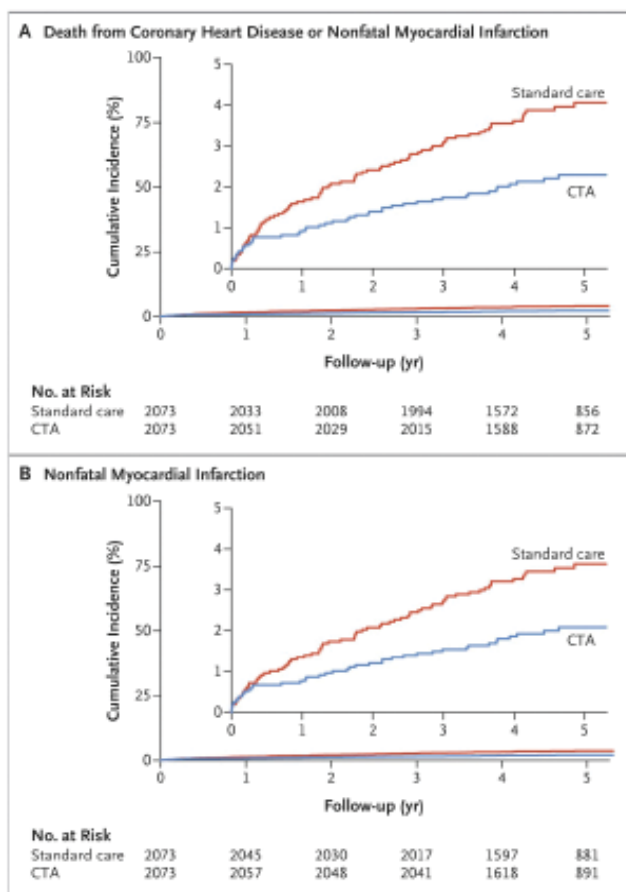
Εξελίξεις στις κλινικές εφαρμογές

Οξύ θωρακικό άλγος: Σειρά τυχαιοποιημένων μελετών έχει διερευνήσει τη διαγνωστική και προγνωστική αξία της αξονικής καρδιάς στο οξύ θωρακικό άλγος, στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ).⁶⁻⁸ Φάνηκε ότι η CCTA στα ΤΕΠ επιτρέπει τον ασφαλή αποκλεισμό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου σε ασθενείς με θωρακικό άλγος, φυσιολογικό ή αμφίβολο ηλεκτροκαρδιογράφημα και αρνητικά καρδιακά ένζυμα. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη ROMICAT-II, η CCTA μείωσε σημαντικά τη διάρκεια παραμονής αυτών των ασθενών στα ΤΕΠ, σε σχέση με τη κλασική διερεύνηση (π.χ. με ραδιοϊσοτοπικές δοκιμασίες κόπωσης).⁸ Παρόλα αυτά, το ποσοστό των ασθενών που υποβλήθηκαν τελικά σε διαγνωστική στεφανιογραφία ήταν μεγαλύτερο στο σκέλος της CCTA. Τέλος, στη μελέτη BEACON, η διάρκεια παραμονής στα ΤΕΠ δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο προσεγγίσεων⁹. Αξιοσημείωτο είναι, ότι δεν υπήρξε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, που να διέφυγε της διάγνωσης, σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη

CCTA. Σε αυτές τις μελέτες το διάστημα παρακολούθησης ήταν 30 ημέρες. Η μελέτη CATCH παρείχε μακροπρόθεσμα δεδομένα παρακολούθησης για τη χρήση της CCTA στο οξύ θωρακικό άλγος. Πιο συγκεκριμένα, φάνηκε ότι σε ασθενείς με οξύ πόνο στο στήθος, φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα και φυσιολογικές τιμές τροπονίνης, η χρήση της CCTA μείωσε σημαντικά το ποσοστό των καρδιακών συμβαμάτων, σε ένα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 18,7 μηνών.¹⁰ Παρά τα ευνοϊκά αποτελέσματα των παραπάνω μελετών, η χρήση της CCTA στο οξύ θωρακικό άλγος εξακολουθεί να είναι περιορισμένη, με μεγάλες διακυμάνσεις στη συχνότητα χρήσης της για αυτή την ένδειξη μεταξύ διαφορετικών κέντρων.

Η αξονική καρδιάς μπορεί, επίσης, να εφαρμοστεί για ταυτόχρονο αποκλεισμό και σημαντικών διαφορικών διαγνώσεων του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου και δη, της πνευμονικής εμβολής και των οξέων αορτικών συνδρόμων, στα πλαίσια του πρωτοκόλλου τριπλού αποκλεισμού (triple rule out protocol). Πιο συγκεκριμένα, έχουν αναπτυχθεί πρωτόκολλα για ταυτόχρονη σκιαγράφιση του δεξιού και αριστερού αγγειακού δικτύου, επιτρέποντας τον ταυτόχρονο αποκλεισμό και των τριών διαγνώσεων με μία εξέταση. Παρόλα αυτά οι τεχνικές απαιτήσεις της συγκεκριμένης εξέτασης, η μεγάλη επιβάρυνση σε ακτινοβολία και οι αυξημένοι χορηγούμενοι όγκοι σκιαγραφικού έχουν καταστήσει περιορισμένη τη χρήση της.¹¹

Σταθερή στηθάγχη: Η CCTA έχει εξαιρετική διαγνωστική ακρίβεια στην ανίχνευση αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη. Πρόσφατες μετα-αναλύσεις, με συσκευές αξονικών τομογράφων τουλάχιστον 64 τομών, αναφέρουν διάμεσες τιμές ευαισθησίας 98% και ειδικότητας 90%.¹² Στη μεγάλη ευαισθησία οφείλεται κυρίως η εξαιρετική αρνητική προγνωστική αξία της τεχνικής σε ασθενείς χαμηλής πιθανότητας για στεφανιαία νόσο, καθώς μια αρνητική CCTA αποκλείει με μεγάλη βεβαιότητα (95-100%) την ύπαρξη αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου. Με δεδομένο ότι λιγότερες από τις μισές επεμβατικές στεφανιογραφίες συνοδεύονται από



Εικόνα 3. Χαμηλότερη επίπτωση θανάτου ή εμφράγματος μυοκαρδίου στη μελέτη SCOT-Heart μετά από εφαρμογή της αξονικής στεφανιογραφίας στο διαγνωστικό αλγόριθμο. (Από βιβλιογραφική αναφορά (16))

αγγειοπλαστική, έχει καταστεί σαφής ο ρόλος της CCTA σαν φύλακας (gatekeeper) προ της επεμβατικής διερεύνησης.¹³

Η προγνωστική αξία της CCTA για καρδιαγγειακά συμβάματα έχει επιβεβαιωθεί και από μεγάλες μελέτες καταγραφής (registry), αλλά και σε τυχαίοποιημένες μελέτες. Πιο συγκεκριμένα, η προοπτική μελέτη καταγραφής CONFIRM επιβεβαίωσε την προγνωστική αξία της CCTA σε 24.775 συμπτωματικούς ασθενείς χωρίς γνωστή στεφανιαία νόσο. Αξιοσημείωτο είναι, ότι τόσο η αποφρακτική (>50% στένωση) όσο και η μη αποφρακτική στεφανιαία νόσος ήταν προβλεπτικές θνητότητας σε ένα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 2,3 ετών.¹⁴

Η πρώτη μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη, που συνέκρινε την προγνωστική αξία της διερεύνησης της σταθερής στηθάγχης με CCTA έναντι λειτουργικών δοκιμασιών, ήταν η PROMISE.¹⁵ Ειδικότερα, 10.000 ασθενείς με σταθερή στηθάγχη τυχαίοποιήθηκαν είτε σε διερεύνηση με CCTA είτε με λειτουργικές δοκιμασίες ισχαιμίας. Το τελικό καταληκτικό σημείο ήταν θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου, νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη ή περιεπεμβατική επιπλοκή. Μετά από ένα διάστημα παρακολούθησης 2 ετών δεν υπήρχε διαφορά στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο μεταξύ των δύο προσεγγίσεων. Παρόλα αυτά, το διάστημα παρακολούθησης ήταν σχετικά βραχύ, με μικρό αριθμό τεκμηριωμένων συμβάντων στα δύο σκέλη (3,3% έναντι 3%, αντίστοιχα), πιθανότατα λόγω και του σχετικά χαμηλού ρίσκου ασθενών που συμπεριελήφθησαν.

Αντίθετα, η σημαντική προγνωστική αξία της CCTA επιβεβαιώθηκε για πρώτη φορά σε τυχαίοποιημένη μελέτη στη μακροχρόνια παρακολούθηση της μελέτης SCOT-HEART.¹⁶ Ειδικότερα, 4.146 ασθενείς με σταθερή στηθάγχη τυχαίοποιήθηκαν είτε σε κλασική διερεύνηση είτε σε κλασική διερεύνηση + CCTA. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν θάνατος ή έμφραγμα μυοκαρδίου. Μετά από ένα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 5 ετών, το σκέλος της CCTA εμφάνιζε μικρότερη επίπτωση του καταληκτικού σημείου, επιβεβαιώνοντας έτσι τη σημαντική προγνωστική αξία της χρήσης της CCTA στη διαγνωστική προσέγγιση αυτών των ασθενών (Εικόνα 3). Η διαφορά στο καταληκτικό σημείο οφειλόταν κυρίως στη μείωση του εμφράγματος, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη θνητότητα. Η ερμηνεία του αποτελέσματος, σύμφωνα με τους ερευνητές, ήταν αφενός η γρηγορότερη εφαρμογή θεραπειών πρόληψης (συμπεριλαμβανομένων στατίνης και ασπιρίνης) στους ασθενείς με αθηρωμάτωση στη CCTA και αφετέρου η εγκαίριότερη καταφυγή σε επεμβατική στεφανιογραφία των ασθενών με κριτική στένωση στη CCTA.

Τέλος, αναμένονται και τα αποτελέσματα της πολυκεντρικής τυχαίοποιημένης μελέτης DISCHARGE, που έχει στρατολογήσει 3.500 ασθενείς με θω-

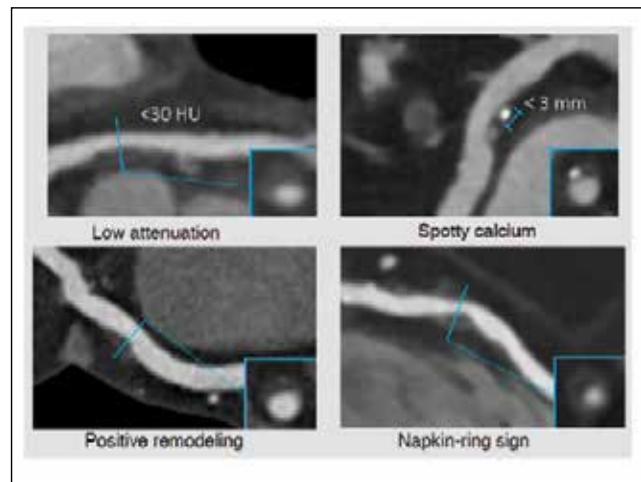
ρακικό άλγος και συγκρίνει άμεσα την CCTA με την επεμβατική στεφανιογραφία.¹⁷

Ανάλυση και ποσοτικοποίηση της αθηρωματικής πλάκας

Ένα μεγάλο πλεονέκτημα της CCTA είναι η δυνατότητα της απεικόνισης των χαρακτηριστικών της αθηρωματικής πλάκας εντός του αυλού, χωρίς να περιορίζεται σε μια απλή αυλογραφία. Καθώς η μεγάλη πλειοψηφία των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων οφείλεται σε ρήξη ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας, ο προσδιορισμός χαρακτηριστικών 'ευάλωτης' έχει επιτευχθεί και στην CCTA. Ειδικότερα, αθηρωματικές πλάκες με χαμηλή πυκνότητα (<30 HU), στικτή ασβέστωση, θετική αναδιαμόρφωση ή με σημείο napkin ring (πλάκα χαμηλών πυκνοτήτων προς τον αυλό με ελαφρώς μεγαλύτερες πυκνότητες περιφερικότερα) έχουν συσχετιστεί με τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της ευάλωτης πλάκας^{18,19} (Εικόνα 4). Η απουσία αυτών των χαρακτηριστικών σχετίζεται με πολύ καλή πρόγνωση, ανεξάρτητα μάλιστα από το βαθμό στένωσης.^{20,21} Η παρουσία αθηρωματικών πλακών χαμηλών πυκνοτήτων και θετικής αναδιαμόρφωσης συσχετίστηκε με δυσμενή πρόγνωση και στην προσφάτως δημοσιευμένη 5ετή παρακολούθηση της μελέτης SCOT-HEART.²²

Παρόλα αυτά, στην πολυπαραγοντική ανάλυση, ο μοναδικός ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας συμβαμάτων ήταν το σκορ ασβεστίου (προσαρμογή ως προς αποφρακτική ή μη αποφρακτική στεφανιαία νόσο, παράγοντες κινδύνου και χαρακτηριστικά πλάκας).

Η ποσοτικοποίηση και η παρακολούθηση της εξέλιξης του αθηρωματικού φορτίου αποτελούν επιπλέον σημαντικές εφαρμογές της CCTA. Ο πιο απλός και αναπαραγωγίμος τρόπος είναι η παρακολούθηση της μεταβολής του σκορ ασβεστίου βασιζόμενο στο Agatston σκορ. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, στη μελέτη SCOT-HEART ήταν ο πιο ισχυρός προγνωστικός παράγων συμβαμάτων, συγκριτικά με τα λοιπά χαρακτηριστικά της πλάκας. Παράλληλα, έχουν αναπτυχθεί και επικυρωθεί και στη CCTA και άλλες τεχνικές ποσοτικοποίησης αλλά και ανίχνευσης μεταβολών στην έκταση και



Εικόνα 4. Παραδείγματα απεικόνισης χαρακτηριστικών ευάλωτης πλάκας στη CCTA: Χαμηλών πυκνοτήτων πλάκα (low attenuation plaque), στικτή ασβέστωση (spotty calcium), θετική αναδιαμόρφωση (positive remodeling), σημείο Napkin Ring. (Από βιβλιογραφική αναφορά (19))

στη σύσταση της αθηρωμάτωσης.²³

Πρόσφατα έχει αποδειχθεί και η προγνωστική σημασία της εκτίμησης όχι μόνο των χαρακτηριστικών των αθηρωματικών πλακών, αλλά και του περιαγγειακού και του επικαρδιακού λίπους.^{24, 25} Πράγματι, έχει αποδειχθεί με σειρά πειραματικών μελετών η αλληλεπίδραση μεταξύ του περιαγγειακού λίπους και της φλεγμονής της αθηρωματικής πλάκας εντός των στεφανιαίων αγγείων. Μάλιστα, σε μια πρόσφατη μελέτη, η παρουσία χαρακτηριστικών στο περιαγγειακό λίπος ενδεικτικών παρουσίας φλεγμονής στα στεφανιαία είχε προγνωστική αξία στη θνητότητα.²⁵

Λειτουργική εκτίμηση στενώσεων

Η παρουσία μιας ανατομικής στένωσης στην CCTA δεν συνεπάγεται ότι είναι αιμοδυναμικά σημαντική, ότι δηλαδή προκαλεί ισχαιμία υπεύθυνη για τα συμπτώματα του ασθενούς. Σχεδόν το 65% των στενώσεων, 50-70% από τη CCTA, δεν προκαλούν ισχαιμία. Η επιβεβαίωση λοιπόν της αιμοδυναμικής σημασίας των στενώσεων με τη CCTA αποτελεί πρόκληση. Οι πρόσφατες εξελίξεις στην τεχνολογία και στα λογισμικά έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη σειράς μεθόδων εκτίμησης των

λειτουργικών χαρακτηριστικών της στένωσης, αυξάνοντας έτσι περαιτέρω τις διαγνωστικές και προγνωστικές πληροφορίες που παρέχει η CCTA.

A. Εκτίμηση του CT-FFR: Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η εφαρμογή αλγορίθμων υπολογιστικής ρευστοδυναμικής στην CCTA έχει επιτρέψει τον υπολογισμό του CT-FFR όλων των στεφανιαίων τμημάτων με τη χρήση μόνο της CCTA σε ηρεμία. Η μέθοδος αναφοράς, για την επικύρωση της μη επεμβατικής αυτής μέτρησης, είναι το επεμβατικό FFR, που υπολογίζεται από το λόγο της πίεσης άπω της στένωσης προς την πίεση στην αορτή, σε συνθήκες μέγιστης υπεραιμίας (δηλαδή μετά χορήγησης αδενοσίνης). Σε τρεις μελέτες έως τώρα (NXT, Discover-Flow και Defacto)²⁶⁻²⁸ το CT-FFR εμφανίζει πολύ καλή διαγνωστική ακρίβεια και συσχέτιση με το επεμβατικό FFR. Επιπρόσθετα, πρόσφατη υπομελέτη της PACIFIC ανέδειξε το CT-FFR ως την πιο ακριβή μέθοδο για τη διάγνωση βλάβης προκαλούσα ισχαιμία, συγκριτικά με την απλή CCTA, το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης και το PET αιμάτωσης καρδιάς (Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη-AUC 0.94 έναντι 0.83, 0.70 και 0.87, αντίστοιχα).²⁹ Αντίστοιχα, στη μελέτη καταγραφής ADVANCE φάνηκε ότι η χρήση του FFR-CT στην καθημερινή κλινική πρακτική επιπρόσθετα της CCTA είχε ως αποτέλεσμα την αλλαγή της τακτικής για επεμβατική στεφανιογραφία στα 2/3 των ασθενών, λιγότερες αρνητικές στεφανιογραφίες και περισσότερες επεμβάσεις επαναιμάτωσης.³⁰

Βασικά μειονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι προϋποθέτει πολύ καλή ποιότητα απεικόνισης των στεφανιαίων αγγείων, ενώ δεν λαμβάνει υπ' όψιν το αθηρωματικό φορτίο, που, όπως προαναφέρθηκε, αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα.

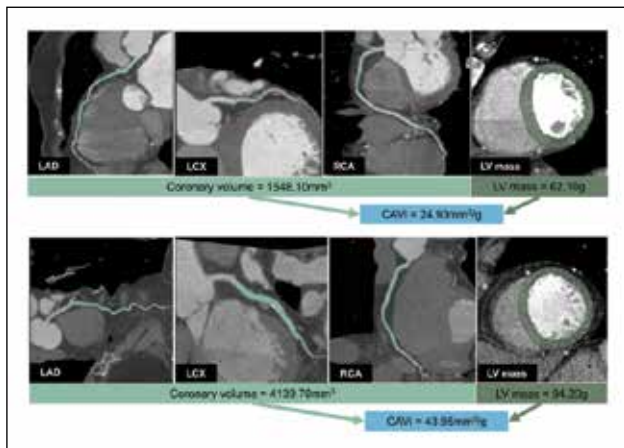
B. Αξονική τομογραφία μυοκαρδιακής αιμάτωσης (CT-perfusion): Η αξονική τομογραφία αιμάτωσης πραγματοποιείται αμέσως μετά την CCTA ηρεμίας σε περίπτωση ύπαρξης στενώσεων, με την εφαρμογή φαρμακευτικής δοκιμασίας κοπώσεως με αγγειοδιασταλτικό παράγοντα. Αξιολογείται η

πρώτη δίοδος του σκιαγραφικού παράγοντα από το μυοκάρδιο. Τα ελλείματα αιμάτωσης μπορούν να εκτιμηθούν είτε με μία σάρωση κατά τη μέγιστη σκιαγραφική ενίσχυση (στατική μέθοδος) είτε με διαδοχικές σαρώσεις κατά τη δίοδο του σκιαγραφικού μέσου από τις καρδιακές κοιλότητες (δυναμική μέθοδος).³¹ Με την τελευταία δίνεται και η δυνατότητα, με την ανάλυση καμπυλών σκιαγραφικής ενίσχυσης σε συνάρτηση με το χρόνο, να εκτιμηθούν και οι μυοκαρδιακές ροές. Με τον τρόπο αυτό, στα πλαίσια μιας εξέτασης μπορούν να ληφθούν σημαντικές τόσο ανατομικές όσο και λειτουργικές πληροφορίες για τη στεφανιαία αθηρωματική νόσο.

Τέλος, σε πρόσφατη μελέτη έχει φανεί και η προγνωστική αξία της αξονικής μυοκαρδιακής αιμάτωσης.³² Παρόλα αυτά, η επιβάρυνση σε ακτινοβολία αλλά και η ύπαρξη άλλων επικυρωμένων τεχνικών εκτίμησης μυοκαρδιακής αιμάτωσης (όπως π.χ. η μαγνητική τομογραφία καρδιάς) περιορίζουν επί του παρόντος τη χρήση της αξονικής μυοκαρδιακής αιμάτωσης μόνο σε επίπεδο κλινικών μελετών.

Γ. Εκτίμηση του λόγου όγκος στεφανιαίων αγγείων/μυοκαρδιακή μάζα: Ένας νέος δείκτης, που υπολογίζεται εύκολα με τη βοήθεια λογισμικού από την CCTA, είναι ο λόγος του όγκου του αυλού των στεφανιαίων αγγείων προς τη μυοκαρδιακή μάζα (coronary artery volume index – CAVi). Ο δείκτης αυτός βασίζεται στην παραδοχή, ότι ο όγκος των στεφανιαίων αγγείων είναι ανάλογος της μυοκαρδιακής μάζας που αρδεύει. Έτσι, ο περιορισμός του όγκου αυτού, λόγω διάχυτης αθηρωμάτωσης κατά μήκος του αγγείου, μπορεί να περιορίζει τη μυοκαρδιακή παροχή, οδηγώντας σε ισχαιμία ακόμα και σε απουσία κριτικής στένωσης. Πράγματι, σε πρόσφατη μελέτη, χαμηλές τιμές CAVi συσχετίστηκαν με θετικό FFR ακόμα και σε αγγεία χωρίς στένωση >50%.³³

Αντίστοιχα, χαμηλές τιμές CAVi συσχετίστηκαν με δυσμενή πρόγνωση, σε μακροπρόθεσμη παρακολούθηση 7 ετών, ανεξάρτητα από το αθηρωματικό φορτίο και την παρουσία κριτικής στένωσης³⁴ (Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Παράδειγμα υπολογισμού του λόγου όγκου στεφανιαίων αγγείων/μυοκαρδιακή μάζα (CAVI). Στο πάνω μέρος της εικόνας ασθενής με χαμηλό CAVI και δυσμενέστερη πρόγνωση. Στο κάτω μέρος ασθενής με υψηλό CAVI. (Από βιβλιογραφική αναφορά (34))

Εξελίξεις στις κατευθυντήριες οδηγίες

Οι ραγδαίες εξελίξεις στην τεχνολογία και στις εφαρμογές της CCTA οδήγησαν στην αναβάθμιση του ρόλου της στη διερεύνηση της σταθερής στηθάγχης, στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας.³⁵ Πράγματι, σε ασθενείς χαμηλού έως ενδιάμεσου κινδύνου για αποφρακτική στεφανιαία νόσο, η CCTA αποτελεί εξέταση πρώτης εκλογής για τη διερεύνηση του θωρακικού άλγους, με την προϋπόθεση της διαθεσιμότητας κατάλληλης τεχνολογίας και αντίστοιχης εξειδίκευσης. Οι βρετανικές οδηγίες NICE, αντίστοιχα, έχουν ήδη από το 2016 εντάξει τη CCTA ως πρώτη επιλογή στο διαγνωστικό αλγόριθμο της σταθερής στηθάγχης.³⁶ Από την άλλη πλευρά, έχει υποβαθμιστεί σημαντικά η θέση

της απλής δοκιμασίας κοπώσεως σε κυλιόμενο τάπητα για τη διάγνωση στεφανιαίας νόσου λόγω, σχετικά χαμηλής ευαισθησίας και ειδικότητας.

Μελλοντικές προοπτικές

Οι συσκευές αξονικών τομογράφων τελευταίας τεχνολογίας, με μεγάλους ανιχνευτές και πολύ υψηλή χρονική διακριτική ικανότητα, επιτρέπουν την εκτίμηση της μυοκαρδιακής παραμόρφωσης (strain) σε τριδιάστατες βάσεις δεδομένων. Επιπλέον, η απεικόνιση με ανιχνευτές διπλής ενέργειας επιτρέπει τον υπολογισμό του εξωκυττάριου όγκου και στην αξονική καρδιά με καλή συσχέτιση με τη μαγνητική τομογραφία.^{37,38} Έτσι, η αξονική καρδιά με εφαρμογή της νέας τεχνολογίας και λογισμικών θα επιτρέψει σε μία 'one stop shop' εξέταση την ανατομική εκτίμηση των στεφανιαίων αγγείων, τη λειτουργική εκτίμηση των στενώσεων, αλλά και το χαρακτηρισμό του μυοκαρδιακού ιστού και του εξωκυττάριου όγκου.

Επίλογος

Οι εξελίξεις στην CCTA είναι αλματώδεις, ίσως σημαντικότερες από οποιαδήποτε άλλη απεικονιστική τεχνική. Η πρόοδος στον εξοπλισμό και στα λογισμικά έχουν μειώσει την ακτινοβολία σε σημαντικό βαθμό και έχουν καταστήσει την τεχνική πλέον εφαρμόσιμη σε μεγάλη ομάδα ασθενών. Προϋπόθεση, όμως, για την πλήρη αξιοποίηση του δυναμικού αυτής της τεχνολογίας είναι αφενός να γίνει ευρέως διαθέσιμη και αφετέρου να εισαχθεί η εκπαίδευση στην CCTA στα προγράμματα εκπαίδευσης των προηγμένων απεικονιστικών τεχνικών. ■

► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Danad I, Fayad ZA, Willeminck MJ, Min JK. New Applications of Cardiac Computed Tomography: Dual-Energy, Spectral, and Molecular CT Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(6):710-23.
2. Kalisz K, Halliburton S, Abbata S, Leipsic JA, Albrecht MH, Schoepf UJ, et al. Update on Cardiovascular Applications of Multienergy CT. *Radiographics*. 2017;37(7):1955-74.
3. Mannil M, Hickethier T, von Spiczak J, Baer M, Henning A, Hertel M, et al. Photon-Counting CT: High-Resolution Imaging of Coronary Stents. *Invest Radiol*. 2018;53(3):143-9.
4. Renker M, Ramachandra A, Schoepf UJ, Raupach R, Apfaltrer P, Rowe GW, et al. Iterative image reconstruction techniques: Applications for cardiac CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2011;5(4):225-30.
5. Tatsugami F, Higaki T, Nakamura Y, Yu Z, Zhou J, Lu Y, et al. Deep learning-based image restoration algorithm for

- coronary CT angiography. *Eur Radiol.* 2019;29(10):5322-9.
6. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1393-403.
 7. Goldstein JA, Chinnaiyan KM, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Hayes SW, et al. The CT-STAT (Coronary Computed Tomographic Angiography for Systematic Triage of Acute Chest Pain Patients to Treatment) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(14):1414-22.
 8. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med.* 2012;367(4):299-308.
 9. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, Lammers J, Lamfers EJ, Rensing BJ, et al. Coronary CT Angiography for Suspected ACS in the Era of High-Sensitivity Troponins: Randomized Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(1):16-26.
 10. Linde JJ, Hove JD, Sorgaard M, Kelbaek H, Jensen GB, Kuhl JT, et al. Long-Term Clinical Impact of Coronary CT Angiography in Patients With Recent Acute-Onset Chest Pain: The Randomized Controlled CATCH Trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(12):1404-13.
 11. Marwan M, Achenbach S, Korosoglou G, Schmermund A, Schneider S, Bruder O, et al. German cardiac CT registry: indications, procedural data and clinical consequences in 7061 patients undergoing cardiac computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018;34(5):807-19.
 12. Menke J, Unterberg-Buchwald C, Staab W, Sohns JM, Seif Amir Hosseini A, Schwarz A. Head-to-head comparison of prospectively triggered vs retrospectively gated coronary computed tomography angiography: Meta-analysis of diagnostic accuracy, image quality, and radiation dose. *Am Heart J.* 2013;165(2):154-63 e3.
 13. Shaw LJ, Hausleiter J, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, et al. Coronary computed tomographic angiography as a gatekeeper to invasive diagnostic and surgical procedures: results from the multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(20):2103-14.
 14. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(8):849-60.
 15. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1291-300.
 16. Investigators S-H, Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2018;379(10):924-33.
 17. Napp AE, Haase R, Laule M, Schuetz GM, Rief M, Dreger H, et al. Computed tomography versus invasive coronary angiography: design and methods of the pragmatic randomised multicentre DISCHARGE trial. *Eur Radiol.* 2017;27(7):2957-68.
 18. Narula J, Nakano M, Virmani R, Kolodgie FD, Petersen R, Newcomb R, et al. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(10):1041-51.
 19. Kolossvary M, Szilveszter B, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Plaque imaging with CT-a comprehensive review on coronary CT angiography based risk assessment. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(5):489-506.
 20. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1):49-57.
 21. Motoyama S, Ito H, Sarai M, Kondo T, Kawai H, Nagahara Y, et al. Plaque Characterization by Coronary Computed Tomography Angiography and the Likelihood of Acute Coronary Events in Mid-Term Follow-Up. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(4):337-46.
 22. Williams MC, Moss AJ, Dweck M, Adamson PD, Alam S, Hunter A, et al. Coronary Artery Plaque Characteristics Associated With Adverse Outcomes in the SCOT-HEART Study. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(3):291-301.
 23. Kim U, Leipsic JA, Sellers SL, Shao M, Blanke P, Hadamitzky M, et al. Natural History of Diabetic Coronary Atherosclerosis by Quantitative Measurement of Serial Coronary Computed Tomographic Angiography: Results of the PARADIGM Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(10):1461-71.
 24. Goeller M, Achenbach S, Marwan M, Doris MK, Cadet S, Commandeur F, et al. Epicardial adipose tissue density and volume are related to subclinical atherosclerosis, inflammation and major adverse cardiac events in asymptomatic subjects. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2018;12(1):67-73.
 25. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, Mancio J, Alashi A, Hutt Centeno E, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet.* 2018;392(10151):929-39.
 26. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo BK, van Mieghem C, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from

- anatomic CT angiography. *JAMA*. 2012;308(12):1237-45.
27. Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, Jegere S, Kim HS, et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(19):1989-97.
 28. Norgaard BL, Leipsic J, Gaur S, Seneviratne S, Ko BS, Ito H, et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1145-55.
 29. Driessen RS, Danad I, Stuijzand WJ, Rajmakers PG, Schumacher SP, van Diemen PA, et al. Comparison of Coronary Computed Tomography Angiography, Fractional Flow Reserve, and Perfusion Imaging for Ischemia Diagnosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(2):161-73.
 30. Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, Norgaard BL, Berman DS, Raff G, et al. Real-world clinical utility and impact on clinical decision-making of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve: lessons from the ADVANCE Registry. *Eur Heart J*. 2018;39(41):3701-11.
 31. Ko BS, Cameron JD, Meredith IT, Leung M, Antonis PR, Nasis A, et al. Computed tomography stress myocardial perfusion imaging in patients considered for revascularization: a comparison with fractional flow reserve. *Eur Heart J*. 2012;33(1):67-77.
 32. Meinel FG, Pugliese F, Schoepf UJ, Ebersberger U, Wichmann JL, Lo GG, et al. Prognostic Value of Stress Dynamic Myocardial Perfusion CT in a Multicenter Population With Known or Suspected Coronary Artery Disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(4):761-9.
 33. Taylor CA, Gaur S, Leipsic J, Achenbach S, Berman DS, Jensen JM, et al. Effect of the ratio of coronary arterial lumen volume to left ventricle myocardial mass derived from coronary CT angiography on fractional flow reserve. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017;11(6):429-36.
 34. Benetos G, Buechel R, Goncalves M, Benz D, von Felten E, Rampidis G, et al. Coronary artery volume index – a novel CCTA-derived predictor for cardiovascular events. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019.
 35. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2019.
 36. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg95>.
 37. Wang R, Liu X, Schoepf UJ, van Assen M, Alimohamed I, Griffith LP, et al. Extracellular volume quantitation using dual-energy CT in patients with heart failure: Comparison with 3T cardiac MR. *Int J Cardiol*. 2018;268:236-40.
 38. Lee HJ, Im DJ, Youn JC, Chang S, Suh YJ, Hong YJ, et al. Myocardial Extracellular Volume Fraction with Dual-Energy Equilibrium Contrast-enhanced Cardiac CT in Nonischemic Cardiomyopathy: A Prospective Comparison with Cardiac MR Imaging. *Radiology*. 2016;280(1):49-57.
- 