



Magnetnoresonančno slikanje srca pri bolnikih s presajenim srcem

Cardiac magnetic resonance in heart transplant recipients

Laura Poljančič,¹ Gregor Poglajen,^{2,3} Rok Zbačnik¹

Izveček

Omejujoči dejavnik kratkoročnega preživetja pri bolnikih po presaditvi srca je zavrnitev presadka, dolgoročno preživetje pa omejuje predvsem vaskulopatija presadka. Za bolnike po presaditvi srca je ključnega pomena, da morebitno zavrnitveno reakcijo ali pa vaskulopatijo presadka odkrijemo v zgodnji fazi bolezni, ko so terapevtski ukrepi še učinkoviti in presadek še ni nepovratno poškodovan. Danes je prva izbira pri diagnosticiranju vaskulopatije koronarografija, zlati standard pri diagnosticiranju zavrnitvene reakcije pa je endomiokardna biopsija. Zaradi invazivnosti, potrebe po hospitalni obravnavi in suboptimalni občutljivosti obeh preiskav se vse več raziskav usmerja v neinvazivne diagnostične pristope, med katerimi se je kot obetajoča preiskava izkazalo zlasti magnetnoresonančno slikanje srca. V preglednem članku bomo predstavili uporabnost magnetnoresonančnega slikanja srca pri bolnikih s presajenim srcem, njegove prednosti in izhodišča za razvoj pri zgodnjem diagnosticiranju zavrnitvenih reakcij in vaskulopatije presadka v prihodnosti.

Abstract

Allograft rejection is a limiting factor of short-term survival after heart transplantation; the long-term survival of this patient population is limited mainly by cardiac allograft vasculopathy. It is crucial that cardiac allograft rejections and/or vasculopathy are detected in the early stages of the disease when successful treatment is still possible and the allograft is not yet irreversibly damaged. Currently, the routine technique for vasculopathy detection is coronary angiography, and the gold standard for the detection of cardiac allograft rejection remains endomyocardial biopsy. The invasiveness, necessity of hospitalization, and suboptimal sensitivity of both diagnostic techniques led the researchers to evaluate other non-invasive diagnostic methods for early detection of cardiac allograft rejection and vasculopathy, among which cardiac magnetic resonance is considered to have the highest potential to replace the invasive methods. In this review, we aim to summarize current knowledge on the use of cardiac magnetic resonance in patients after heart transplantation and to outline the future perspectives of this imaging modality in the early diagnosis of cardiac allograft vasculopathy and allograft rejection.

¹ Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Program za napredovalo srčno popuščanje in transplantacije srca, Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

³ Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Laura Poljančič, e: poljancic.laura@gmail.com

Ključne besede: magnetnoresonančno slikanje; presajeno srce; zavrnitvena reakcija; vaskulopatija

Key words: magnetic resonance; heart transplant; cardiac allograft rejection; cardiac allograft vasculopathy

Prispelo / Received: 9. 3. 2023 | **Sprejeto / Accepted:** 3. 7. 2023

Citirajte kot/Cite as: Poljančič L, Poglajen G, Zbačnik R. Magnetnoresonančno slikanje srca pri bolnikih s presajenim srcem. Zdrav Vestn. 2023;92(9–10):398–408. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3433>



Avtorske pravice (c) 2023 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

1 Uvod

Presaditev srca je še vedno najbolj uspešna dolgoročno oblika zdravljenja napredovalega srčnega popuščanja (1). Zgodnje preživetje bolnikov po presaditvi srca poleg okužb omejujejo zlasti zavrnitvene reakcije, ključna omejitev dolgoročnega preživetja teh bolnikov pa je vaskulopatija presadka (*angl.* cardiac allograft vasculopathy, CAV). Po podatkih registra ISHLT (*angl.* International Society of Heart and Lung Transplantation) znaša 5-letno preživetje bolnikov po presaditvi srca približno 70 %, 10-letno pa 65 % (2). Dolgoročno preživetje bolnikov po presaditvi srca ostaja v zadnjih letih nespremenjeno ravno zaradi nespremenjene incidence in prevalence CAV ter njenih omejenih možnosti zdravljenja (3).

Zavrnitvena reakcija presadka nastane zaradi odziva prejemnikovega imunskega sistema na telesu tuje antigene darovalca. Glede na vrsto imunskega odziva ločimo celično in s protitelesi povzročeno (humoralno) zavrnitveno reakcijo, obe obliki pa v obdobju po presaditvi srca preprečujemo z doživljenjskim imunosupresivnim zdravljenjem. Pri bolnikih po presaditvi srca zavrnitvene reakcije najpogosteje srečamo v prvih 6–12 mesecih po presaditvi (4), saj ima v tem obdobju vsaj eno epizodo akutne celične zavrnitve 20–40 % prejemnikov, po prvem letu po presaditvi pa se incidenca zavrnitvene reakcije pomembno zmanjša (5).

Za CAV sta značilna difuzna zadebelitev intime in zožitev svetline vzdolž celotnega poteka koronarnih arterij presajenega srca. CAV se lahko pojavi tako na epikardialnih koronarnih arterijah kot tudi na ravni mikrocirkulacije (5) in ni vezana na klasične patofiziološke procese, ki jih srečamo pri nastanku in napredovanju ateroskleroze (6). Ishemija miokarda je pri bolnikih po presaditvi srca zaradi neoživčenega presadka klinično nema, zato CAV navadno ugotovimo šele v napredovali fazi, ko se lahko pojavijo pomembne prekatne motnje ritma ali pa klinična slika srčnega popuščanja. V tej fazi CAV so spremembe stene koronarnih arterij največkrat že nepovratne. Tako je edina dokončna oblika zdravljenja CAV ponovna presaditev srca. CAV je povezana z visoko stopnjo obolevnosti in umrljivosti prejemnikov ter je vodilni vzrok pozne odpovedi presajenega srca (5,7). Incidenca smrti med prvim in tretjim letom po presaditvi zaradi CAV znaša 10 % ter z vsakim letom narašča (5,7). V prvih 5 letih po presaditvi najdemo CAV pri približno 30 % prejemnikov, 10 let po presaditvi srca pa že pri vsakem drugem bolniku s presajenim srcem (5). Patofiziološki mehanizmi nastanka CAV niso še natančno poznani, podatki pa kažejo, da se pri nastanku in

napredovanju CAV prepletajo imunološki in neimunološki mehanizmi, pri čemer so pomemben dejavnik za razvoj CAV ponavljajoče se (tudi klinično neme) zavrnitvene reakcije (8). Zgodnje odkrivanje obeh patofizioloških entitet je tako ključnega pomena za izboljšanje dolgoročnega izida pri tej skupini bolnikov.

Danes je zlati standard pri diagnosticiranju zavrnitvene reakcije še vedno endomiokardna biopsija (*angl.* endomyocardial biopsy, EMB), pri diagnosticiranju CAV pa je preiskava izbire koronarografija. Zaradi omejitev koronarografije in EMB, zlasti zaradi njune invazivnosti, potrebe po hospitalni obravnavi in suboptimalni občutljivosti obeh možnosti, se danes raziskave usmerjajo v razvoj neinvazivnih, dostopnejših in bolj občutljivih diagnostičnih metod, ki bi hkrati tudi omogočale zgodnejše odkritje zavrnitvenih reakcij in CAV. Med novimi diagnostičnimi modalitetami izstopa predvsem magnetnoresonančno slikanje srca (*angl.* Cardiac magnetic resonance, CMR) (9–12).

V prispevku želimo predstaviti trenutno stanje, dileme in izhodišča prihodnjega razvoja CMR pri vodenju bolnikov po presaditvi srca ter lastne rezultate pri uporabi CMR in diagnosticiranju zavrnitvene reakcije presadka v UKC Ljubljana.

2 Magnetnoresonančno slikanje srca in diagnosticiranje zavrnitvene reakcije presadka

Trenutni zlati standard za diagnosticiranje zavrnitvene reakcije presadka je EMB, ki je invaziven poseg, povezan s hospitalizacijo bolnika, ki temelji po rentgenski metodologiji. Izvajamo ga v katetrskem laboratoriju. Pri EMB s posebnim biptomom odvezamemo 3–5 kosov 1 mm³ velikih koščkov srčne mišice za histološko analizo. Stopnjo zavrnitvene reakcije opisujemo glede na merila ISHLT (Tabela 1). Temeljna omejitev EMB je napaka vzorčenja, saj histološke spremembe, ki nastanejo v sklopu zavrnitvene reakcije, v miokardu niso razporejene enakomerno, zato jih z EMB lahko zgrešimo (13). Tako je ravno zaradi napake pri vzorčenju EMB lahko MRI lažno negativna pri 10–20 % bolnikov (14). Zapleti pri EMB so razmeroma redki, pojavljajo pa se pri 0,5–3 % posegov (15,16); med resne zaplete sodijo perforiranje srca s tamponado osrčnika, prekatne aritmije in poškodbe trikuspidalnega aparata s posledično hudo trikuspidalno regurgitacijo, kar je neodvisni napovedni dejavnik za večjo umrljivost pri bolnikih po presaditvi srca (17).

Tabela 1: Merila ISHLT (*angl.* International Society of Heart and Lung Transplantation) za zavrnitveno reakcijo presadka. Povzeto po Stewart S, et al., 2005 (19).

Akutna celična zavrnitev	Histološki vzorec	Stopnja po ISHLT
Ni zavrnitvene reakcije	Ni prisotnih znakov zavrnitvene reakcije.	R0
Blaga	Intersticijski in/ali perivaskularni infiltrati z največ enim žariščem poškodovanih miocitov.	R1
Zmerna	Dve ali več infiltrativnih žarišč s poškodovanimi miociti.	R2
Izrazita	Difuzni infiltrati z večžariščnimi poškodbami miocitov, lahko prisoten edem, krvavitev in znaki vaskulitisa.	R3

Legenda: ISHLT – *angl.* International Society of Heart and Lung Transplantation; R0 – ni zavrnitvene reakcije (*ang.* rejection 0); R1 – blaga zavrnitvena reakcija; R2 – zmerna zavrnitvena reakcija; R3 – izrazita zavrnitvena reakcija presadka.

Enotne sheme pogostosti opravljanja EMB pri bolnikih po presaditvi srca ni (18). Večina centrov pri vsakem bolniku po presaditvi srca v prvem letu opravi približno 10–15 EMB, namenjenih rutinskemu presejanju zavrnitvenih reakcij (18), kasneje pa se EMB večinoma opravlja le ob kliničnem sumu na zavrnitev presadka. Zaradi teh omejitev EMB vedno več centrov uvaja alternativne, neinvazivne metodologije diagnosticiranja zavrnitvenih reakcij presadka.

CMR je danes preiskava izbire za neinvazivno oceno strukture in funkcije miokarda (20). V primerjavi z EMB so glavne prednosti CMR neinvazivnost, prikaz celotnega miokarda presadka, odsotnost rentgenskega sevanja ter možnost ambulantne izvedbe preiskave. Z intenziteto signala na različnih sekvencah in z oceno pokontrastne okrepitve signala v tkivu ocenjujemo prisotnost miokardnega edema, hiperemije in nepovratnih poškodb miokarda (fibroza, nekroza) (21–23), ki jih lahko srečamo tudi v sklopu zavrnitvene reakcije presadka.

Za dodatno karakterizacijo miokarda, še posebej pri difuznih patoloških procesih, lahko uporabimo tehniko mapiranja, ki prikaže čas T1, T2 ali T2* za vsako izbrano točko v miokardu. Mapiranje je tehnika slikanja, ki preračuna specifične relaksacijske čase v tkivu in jih prikaže kot volumski element (*angl.* voxel) na parametrični karti. Rezultate mapiranja lahko predstavimo v obliki barvne mape, kar omogoča oceno izraženosti, obsega in

razporeditve patološkega procesa.

CMR omogoča tudi oceno obsega zunajcelične prostornine (*angl.* extracellular volume, ECV), ki predstavlja intersticijski prostor. Ta je poleg edema povišan tudi pri prisotnosti fibroze v miokardu in pri infiltrativni okvari srca (npr. pri amiloidozi). Zato kot samostojen parameter v diagnostiki zavrnitvene reakcije presajenega srca ni dovolj specifičen in ga je potrebno kombinirati z ostalimi parametri CMR ter s klinično sliko bolnika (24).

Miokardni edem sicer ni specifičen za zavrnitveno reakcijo presadka, saj ga srečamo tudi pri drugih oblikah poškodbe miokarda, npr. pri akutnem miokardnem infarktu in virusnem miokarditisu. Ker pa sta slednja v prvem letu po presaditvi redka, miokardni edem v zgodnjem obdobju po presaditvi srca navadno nakazuje prisotnost zavrnitvene reakcije (25,26). V področjih prisotnosti miokardnega edema na CMR zaradi povišane vsebnosti vode v tkivu (21) prikažemo hiperintenzivni signal v miokardu na obteženih sekvencah T2 oziroma ugotavljamo povišane vrednosti relaksacijskega časa T2 na tehniki mapiranja.

Poleg edema je pri zavrnitveni reakciji prisotna tudi hiperemija miokarda, ki kaže na aktivno vnetno dogajanje v miokardu. Znaki hiperemije na CMR se kažejo kot zgodnje obarvanje miokarda s kontrastnim sredstvom na obteženi sekvenci T1.

Parametri CMR, ki karakterizirajo miokard, so spodbudili preučevanje specifičnosti in občutljivosti CMR pri odkrivanju zavrnitvene reakcije bolnikov po presaditvi srca. Primerjave slednjih študij povzema Tabela 2.

Marie s sodelavci je opravila eno prvih študij ocene občutljivosti in specifičnosti CMR pri ugotavljanju zavrnitvene reakcije pri bolnikih po presaditvi srca. V študijo so vključili 123 bolnikov s presajenim srcem, pri katerih so na EMB ugotavljali akutno zavrnitveno reakcijo. Pri vrednosti T2 ≥ 56 ms so s 89-odstotno občutljivostjo in 70-odstotno specifičnostjo zaznali zmerno akutno zavrnitveno reakcijo presadka (ISHLT stopnje $\geq 2R$). Rezultati te študije so pokazali, da je CMR lahko varna in učinkovita neinvazivna metoda za ugotavljanje zavrnitvene reakcije pri tej populaciji bolnikov (27).

Te zaključke so s svojo prospektivno študijo podprli tudi Usman in sodelavci. Vključili so 53 bolnikov v prvem letu po presaditvi srca, pri katerih so analizirali 68 CMR. Izvidi CMR so pri 8 bolnikih potrdili akutno zavrnitveno reakcijo presadka. Akutno zavrnitveno reakcijo so opredelili kot histološko potrjeno akutno humoralno zavrnitveno reakcijo, akutno celično zavrnitveno reakcijo ISHLT stopnje $\geq 2R$ ter klinično poslabšanje delovanja presadka z negativno biopsijo, ki pa se je izboljšalo po spremembi imunosupresivne terapije.

Tabela 2: Primerjava raziskav Dolan, Vermes, Usman in Marie, kjer so v sklopu diagnosticiranja akutnih zavrnitvenih reakcij presadka parametre magnetnoresonančnega slikanja srca primerjali z rezultati biopsije endomiokarda. Povzeto po (9,10,27,28).

Ime raziskovalca	Dolan (27)	Vermes (9)	Usman (10)	Marie (26)
Leto raziskave	2019	2018	2012	2001
Št. bolnikov	58	20	53	68
Št. CMR	83	31	68	123
Št. akutnih zavrnitvenih reakcij/ Št. brez aktivnih zavrnitvenih reakcij	23 (28 %) 60 (72 %)	7 (23 %) 24 (77 %)	8 (12 %) 60 (88 %)	19 (15 %) 104 (85 %)
Mejna vrednost T2 Občutljivost Specifičnost	T2 ≥ 51,5 ms: 75 % 60 %	T2 ≥ 57,7 ms: 71 % 96 %	T2 ≥ 56,4 ms: 86,5 % 94,6 %	T2 ≥ 56 ms: 89 % 70 %
Mejna vrednost ECV Občutljivost Specifičnost	ECV ≥ 26,8 %: 100 % 60 %	ECV ≥ 32 %: 86 % 85 %	ni podatka	ni podatka
Definicija pomembne zavrnitvene reakcije po Merilih ISHLT	≥ R1	≥ R1	≥ R2	≥ R2

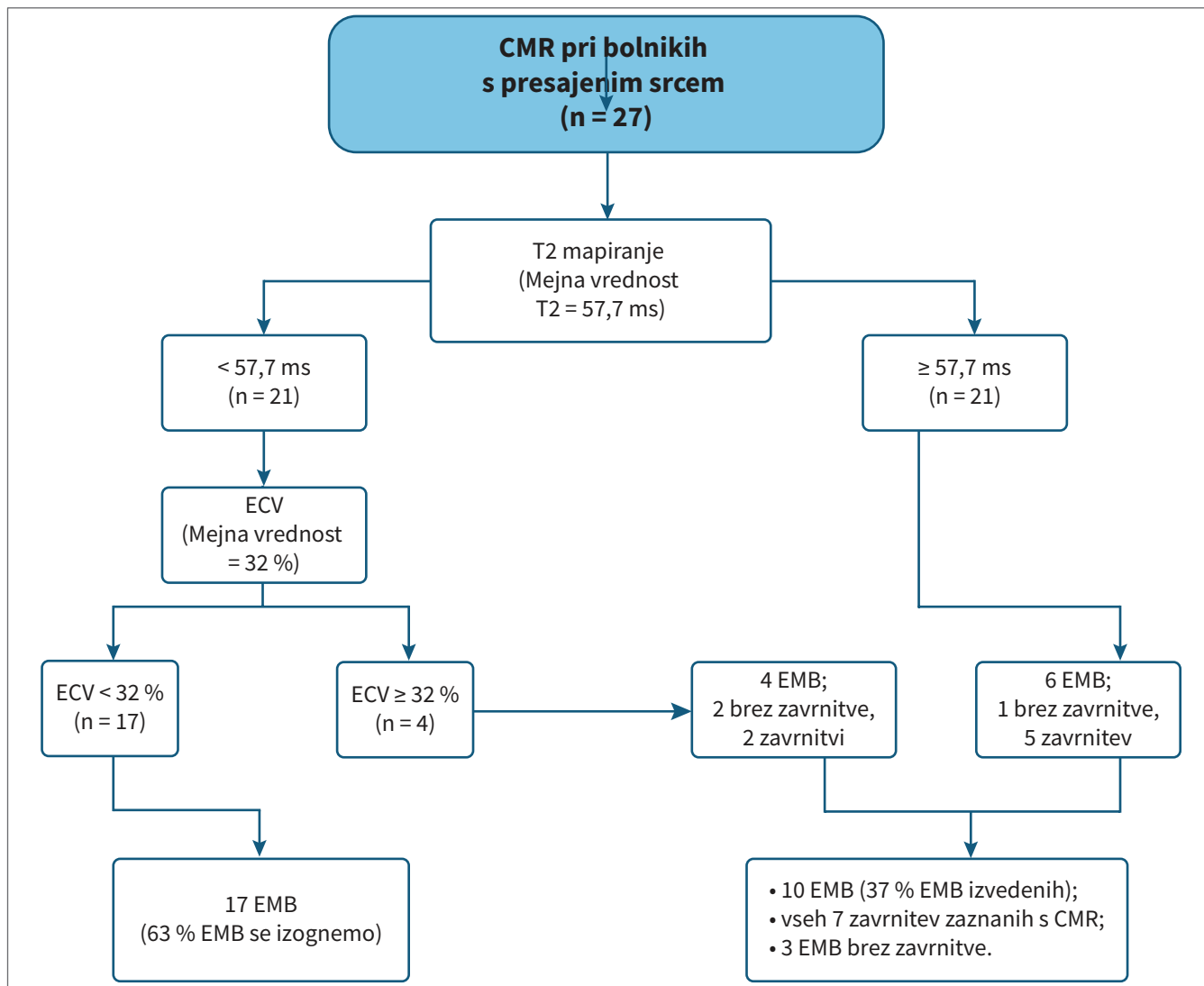
Legenda: CMR – magnetnoresonančno slikanje srca (*angl.* Cardiac magnetic resonance); ECV – obseg zunajcelične prostornine (*angl.* extracellular volume); ISHLT – *angl.* International Society of Heart and Lung Transplantation; R1 – blaga zavrnitvena reakcija; R2 – zmerna zavrnitvena reakcija.

Ugotovili so, da so pri vrednosti $T2 \geq 56,4$ ms s 86,5-odstotno občutljivostjo in 94,6-odstotno specifičnostjo zaznali akutno zavrnitveno reakcijo presadka ter tako potrdili, da je CMR lahko učinkovita metoda za presajanje zavrnitvenih reakcij presajenega srca (10).

Nedavno je Dolan s sodelavci opravil študijo, v katero je vključil 58 bolnikov po presaditvi srca in jih glede na histološki izvid EMB razvrstil v 3 skupine: v skupino z aktivno akutno zavrnitveno reakcijo (ISHLT stopnja $\geq R1$), v skupino po predhodni akutni zavrnitveni reakciji (ne glede na stopnjo zavrnitve) in v skupino bolnikov, ki niso imeli zavrnitvene reakcije presadka. Raziskovalci so primerjali parametre T1, T2 in ECV. Ugotovili so, da so vrednosti T2 pri aktivni akutni zavrnitveni reakciji povišane v primerjavi s skupino brez zavrnitvene reakcije presadka ($52,4 \pm 4,7$ ms in $49,2 \pm 4,0$ ms, [$p < 0,01$]). Zanimiv je izsledek, da se vrednosti T2 med aktivno akutno in stanjem po predhodni zavrnitveni reakciji statistično niso razlikovale ($52,4 \pm 1,3$ ms in $51 \pm 1,39$ ms, [$p < 0,32$]), je pa bil ECV pri aktivni akutni zavrnitveni reakciji presadka značilno višji v primerjavi z ostalima skupinama (skupina z aktivno zavrnitvijo in brez zavrnitvene reakcije: $31,5 \pm 3,9$ % in $26,8 \pm 3,3$ %, [$p < 0,01$], skupina z aktivno in s predhodno zavrnitveno reakcijo: $31,5 \pm 3,9$ % in $26,8 \pm 4,0$ %, [$p < 0,01$]). Izsledki te študije so tako pokazali, da je kombinacija parametrov T2 in ECV miokarda možni neinvazivni tkivni biološki

označevalec akutne zavrnitve presadka (28).

Te rezultate so potrdili tudi Vermes in sodelavci, ki so proučevali razlike v mapiranju T2, vrednostih ECV in T1 pri sicer majhnem številu (20) bolnikov po presaditvi. Kot diagnostično najbolj natančen parameter za odkrivanje akutne zavrnitvene reakcije presadka se je izkazal parameter T2, merjen na bazalni ravni, z natančnostjo 90 %, občutljivostjo 71 % in specifičnostjo 96 % (9). Sledil je na bazalni ravni merjeni parameter ECV, ki je najboljšo diagnostično natančnost (85 %), s 86-odstotno občutljivostjo in 85-odstotno specifičnostjo pokazal pri mejni vrednosti $ECV \geq 32$ % (9). Na osnovi teh podatkov so raziskovalci oblikovali algoritem diagnosticiranja zavrnitvene reakcije bolnikov s presajenim srcem, po katerem so bolnike z zavrnitveno reakcijo in brez nje razdelili v dve skupini na podlagi mejne vrednosti ECV in mapiranja T2 ter rezultate primerjali z izvidi biopsij (Slika 1). S kombinacijo mapiranja T2 in ECV sta bili občutljivost in negativna napovedna vrednost CMR za zavrnitveno reakcijo presadka 100 %. S takšno strategijo so zaznali vse histološko potrjene primere akutne zavrnitvene reakcije presadka. Rezultati te študije so tudi pokazali, da bi se pri bolnikih z nižjima vrednostma ECV in T2 od mejne vrednosti lahko izognili kar 17 od 27 EMB (63 %). Hkrati so rezultati opravljene analize potrdili, da gre pri akutni zavrnitveni reakciji za sorazmerno difuzni proces v miokardu, saj so povišane vrednosti T2 zaznali



Slika 1: Algoritem obravnave akutne zavrnitvene reakcije presadka na osnovi mapiranja T2 in obsega zunajcelične prostornine. Povzeto po Vermes et al., 2018 (9).

Legenda: CMR – magnetnoresonančno slikanje srca (angl. Cardiac magnetic resonance); ECV – obseg zunajcelične prostornine (angl. extracellular volume); EMB – endomiokardna biopsija (angl. endomyocardial biopsy).

na vseh 17 segmentih miokarda. Pomembno je poudariti, da so v zasnovi te študije avtorji kot pomembno celično zavrnitveno reakcijo z indikacijo za zdravljenje upoštevali že zavrntev ISHLT stopnje $\geq R1$, medtem ko je večina raziskav pomembno akutno zavrntveno reakcijo pred tem opredelila kot zavrntev ISHLT stopnje $\geq R2$. Nizek histološki gradus predstavlja začetne histološke spremembe v sklopu zavrntvene reakcije presadka, ki povzročijo manj obsežno poškodbo srčne mišice. Glede na rezultate študije bi kombinacija parametrov T2 mapiranja in ECV pri CMR utegnili predstavljati optimalen pristop k zgodnjemu odkrivanju zavrntvenih reakcij presadka. V kliničnem kontekstu to pomeni, da bi pri bolnikih po presaditvi srca CMR lahko uporabili kot rutinsko neinvazivno ambulantno presejalno preiskavo za

zgodnje odkrivanje tudi začetnih stopenj zavrntvenih reakcij presadka (9).

V nedavno objavljene metaanalizi so ugotovili, da so študije za prikaz akutne zavrntvene reakcije presadka med parametri CMR najpogosteje uporabljale T2 relaksacijski čas (29). Pomembno je poudariti, da so poleg vrednosti T2 in ECV na voljo še drugi parametri CMR, ki bi utegnili izboljšati uporabnost CMR pri diagnosticiranju akutne zavrntvene reakcije presadka in med katerimi je najobetavnejše ugotavljanje zgodnjega obarvanja T1 po kontrastu (29). Zgodnje obarvanje T1s kontrastom opazujemo v zgodnji fazi po intravenskem dajanju gadolinija, intenzivnost signala pa je sorazmerna s prekrvitvijo miokarda ter tako zrcali hiperemijo v vnetno spremenjenem tkivu miokarda (30). Mousseaux

in sodelavci so pri prejemnikih z zavrnitveno reakcijo presadka ugotovil višji signal privzemanja kontrasta v miokardu v primerjavi s prejemniki brez zavrnitvene reakcije. Zanimivo pa je, da se intenzivnost privzemanja kontrasta ni razlikovala med stopnjami zavrnitvene reakcije (31). Klinične raziskave diagnostične učinkovitosti T2 s supresijo signala maščobe (*angl.* short tau inversion recovery, STIR) in zgodnjega obarvanja T1 miokarda s kontrastnim sredstvom so pokazale, da zlasti kombinacija obeh parametrov pomembno izboljša občutljivost CMR pri ugotavljanju akutne zavrnitvene reakcije presadka (32,33). Izkazalo se je namreč, da ima kombinacija obeh parametrov pri ugotavljanju akutne zavrnitvene reakcije ISHLT stopnje $\geq 1R$ občutljivost 83 % in negativno napovedno vrednost 96 % (33), pri ugotavljanju akutne zavrnitvene reakcije ISHLT stopnje $\geq R2$ pa je občutljivost te kombinacije dosegla 100 % (32).

Pomembno je tudi poudariti, da pri nobeni od teh raziskav niso ugotavljali povezave med zavrnitveno reakcijo presadka in poznim obarvanjem miokarda s kontrastnim sredstvom (*angl.* late gadolinium enhancement, LGE), ki se uporablja za prikaz miokardne fibroze (32,33).

Taylor s sodelavci je poleg bolnikov s histološko dokazano zavrnitveno reakcijo v študijo vključil tudi bolnike, pri katerih EMB niso izvedli, so pa zaznali klinični sum na zavrnitveno reakcijo zaradi poslabšanja delovanja presadka. Enako kot pri bolnikih s histološko potrjeno zavrnitveno reakcijo presadka so tudi pri bolnikih zgolj s sumom na zavrnitveno reakcijo ugotovili povišano zgodnje obarvanje T1 miokarda s kontrastnim sredstvom. Pri skupini s sumom na zavrnitveno reakcijo so po prilagoditvi imunosupresivne terapije na kontrolnem CMR opazili zmanjšanje zgodnjega obarvanja miokarda na T1 ($8,7 \pm 1,9$ proti $4,6 \pm 1,2$, [$p < 0,05$]) in izboljšanje LVEF na UZ srca (pred-vs. po povišanju imunosupresivnega zdravljenja: 32 ± 5 vs. 46 ± 5 %, [$p < 0,05$]). Zaključili so, da je CMR pri odkrivanju zavrnitvene reakcije presadka pomembno klinično orodje zaradi možne manjše potrebnosti po EMB, poleg tega je lahko CMR preiskava izbire pri bolnikih po presaditvi srca z nepojasnjenim poslabšanjem delovanja presadka, pri katerih EMB ni moč izvesti oz. ta ni povedna za diagnozo (32).

Neinvazivni kazalniki zavrnitve presadka so poleg poslabšanja delovanja presadka na UZ srca in parametrov CMR tudi enostavno in hitro dostopne laboratorijske preiskave. Glede na to, da v sklopu zavrnitvene reakcije presadka praviloma ugotavljamo porast bioloških označevalcev poškodbe srčne mišice (troponin) in

srčnega popuščanja (natriuretični peptidi) (4), bi z algoritmom, ki bi povezal ugotovitve CMR in serumsko koncentracijo troponina oz. natriuretičnih peptidov, utegnili pomembno izboljšati diagnostično vlogo CMR pri zgodnjem odkrivanju zavrnitvene reakcije presadka (29).

3 Magnetnoresonančno slikanje srca in diagnosticiranje zavrnitvene reakcije presadka v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana

V Centru za napredovalo srčno popuščanje in transplantacije srca KO za kardiologijo UKC Ljubljana izvajamo presejanje zavrnitvene reakcije presadka s CMR pri prejemnikih srca 12 mesecev po presaditvi, ki so brez simptomov, s čimer se izognemo nepotrebnim EMB (34). Z uporabo CMR smo potrebo po rutinskih biopsijah miokarda pri tej populaciji bolnikov zmanjšali za skoraj 80 %.

V prospektivni randomizirani študiji smo primerjali učinkovitost presejanja zavrnitvene reakcije presadka med CMR in EMB. V študijo smo vključili 70 bolnikov brez simptomov, ki so bili 12 mesecev po presaditvi kandidati za ukinitiv metilprednizolona v njihovi, sicer tritirni imunosupresivni terapiji. Naključno smo jih razdelili v dve skupini: skupina A ($n = 35$), pri kateri je bila opravljena EMB, in skupina B ($n = 35$), pri kateri je bila v sklopu presejanja zavrnitvene reakcije izvedeno CMR. Skupini sta bili primerljivi glede starosti, spola, prisotnosti kronične ledvične bolezni, arterijske hipertenzije, sladkorne bolezni, starosti darovalca, časa hladne ishemije presadka, izhodiščne funkcije levega prekata (LVEF), ravni takrolimusa v krvi, odmerka mikofenolat mofetila in odmerka metilprednizolona (Tabela 3). Brez znakov zavrnitvene reakcije presadka je bilo 72 % histoloških izvidov EMB in 77 % CMR. Vse histološko potrjene zavrnitvene reakcije z EMB so bile po ISHLT stopnje 1R. Ob mesečnih kontrolah, ki so jih bolniki opravljali 6 mesecev po vključitvi v študijo, je funkcija presadka v obeh skupinah ostala stabilna, bolniki so bili brez kliničnih ali laboratorijskih znakov zavrnitvene reakcije presadka (Tabela 3). Naši rezultati so bili skladni z rezultati ostalih študij, saj so pokazali, da je CMR presadka učinkovita metoda za presejanje zavrnitvene reakcije presadka pri tej populaciji bolnikov in predstavlja varno alternativo dosedanji EMB (34). Primer bolnika po presaditvi srca, pri katerem smo v sklopu presejanja zavrnitvene reakcije presadka na CMR ugotovili spremembe zavrnitvene reakcije, je prikazan na Sliki 2.

Tabela 3: Podatki analize študije, v kateri smo primerjali učinkovitost presejanja zavrnitvene reakcije presadka med biopsijo endomiokarda in magnetnoresonančnega slikanja srca. Povzeto po Poglajen GA, 2017 (34).

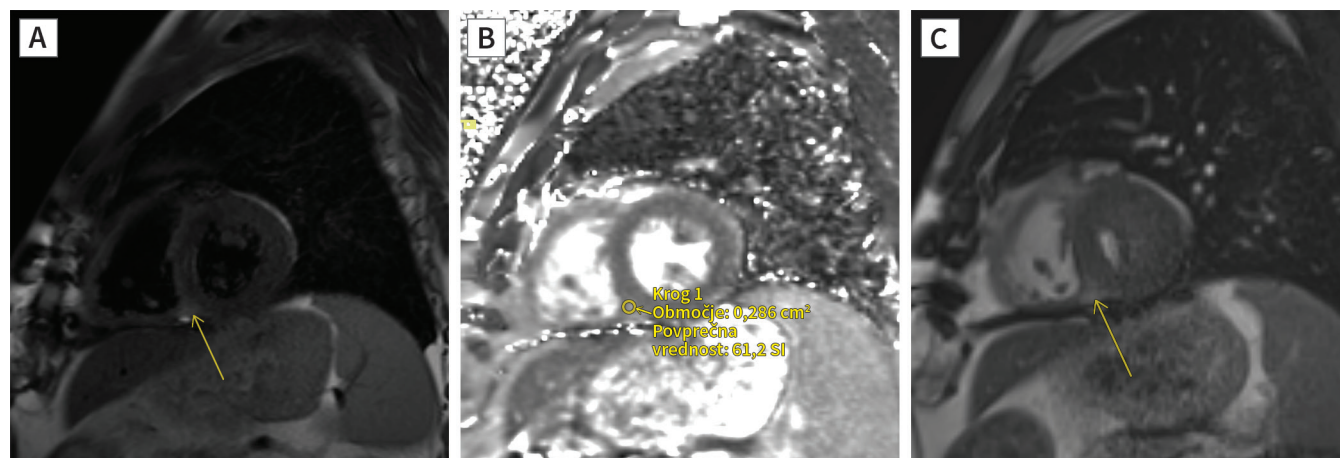
	EMB – skupina A (n = 35)	CMR – skupina B (n = 35)	Vrednost p
Starost (leta)	50 ± 10	54 ± 4	0,29
Spol (moški)	83	79	0,67
Kronična ledvična bolezen (%)	25	21	0,67
Arterijska hipertenzija (%)	63	50	0,24
Sladkorna bolezen (%)	22	26	0,68
Starost darovalca (leta)	42 ± 11	43 ± 9	0,71
Čas ishemije presadka (min)	175 ± 76	191 ± 73	0,41
Raven takrolimusa (ng/mL)	6,4 ± 1,9	7,1 ± 1,5	0,22
Odmerek mikofenolata (mg)	2376 ± 387	2527 ± 487	0,32
Odmerek metilprednisolona (mg)	4	4	/
Izhodiščni LVEF (%)	65 ± 9	63 ± 11	0,2
Brez zavrnitve presadka (%)	72	77	0,68
Kontrolni LVEF (%)	64 ± 8	66 ± 12	0,38

Legenda: EMB – endomiokardna biopsija (*angl.* endomyocardial biopsy); CMR – magnetnoresonančno slikanje srca (*angl.* Cardiac magnetic resonance); LVEF – izhodiščna funkcija levega prekata (*angl.* left ventricular ejection fraction).

4 Magnetnoresonančno slikanje srca in diagnosticiranje vaskulopatije presadka

Prva izbira pri diagnosticiranju CAV je še vedno koronarografija. Tudi koronarografija temelji na

rentgenski metodologiji, izvajamo jo v katetrskem laboratoriju, prejemniki pa praviloma potrebujejo hospitalizacijo. Pomembnejši zapleti koronarografije so redki in se pojavijo v manj kot 1 % (35), mednje pa sodijo miokardni infarkt, nadprekatne in prekatne motnje



Slika 2: Magnetnoresonančno slikanje srca pri 64-letnem bolniku po presaditvi srca z zavrnitvijo presadka.

Na rekonstrukcijah v kratki osi srca je s puščico označeno področje edema miokarda v medprekatnem pretinu, ki ima na obteženi sekvenci T2s supresijo maščobe (A) in mapiranju T2 (B) povišano intenziteto (bele barva). Mapiranje T2 prikazuje povišano povprečno vrednost relaksacijskih časov T2 (61 ms). Na obteženi sekvenci T1 po dajanju kontrastnega sredstva (C) puščica prikazuje področje zgodnjega obarvanja medprekatnega pretina (bela barva) zaradi hiperemije miokarda.

Vir: Laura Poljančič, lasten arhiv.

Tabela 4: ISHLT (*angl.* International Society of Heart and Lung Transplantation) klasifikacija razdeli vaskulopatijo presadka v štiri stopnje glede na zožitev svetline na angiografiji.

CAV 0	CAV 1	CAV 2	CAV 3
Ni sprememb	Spremembe ožijo svetlino arterije < 50 %	Spremembe ožijo svetlino 50–69 %	Spremembe ožijo svetlino ≥ 70 %

Legenda: ISHLT – *angl.* International Society of Heart and Lung Transplantation; CAV – vaskulopatija presadka (*angl.* cardiac allograft vasculopathy); CAV 0 – brez vaskulopatije; CAV 1 – blaga vaskulopatija; CAV 2 – zmerna vaskulopatija; CAV 3 – izrazita vaskulopatija.

srčnega ritma, možganska kap, poškodba radialne, femoralne ali iliakalne arterije, krvavitev iz vbodnega mesta, alergijska reakcija ter nefropatija zaradi uporabe kontrastnega sredstva (35). Po klasifikaciji ISHLT CAV razvrstimo v štiri kategorije, ki so podrobneje opisane v Tabeli 4 (36). Pomembna omejitev koronarografije kot diagnostične preiskave CAV je, da z njo ocenjujemo le svetlino koronarnih arterij in iz ugotovljenih sprememb posredno sklepamo o spremembah v žilni steni, neposrednega podatka o morebitnih zadebelitvah stene koronarnih arterij pa s to preiskavo ne dobimo. Zato zgodnjih sprememb v sklopu CAV na koronarografiji ne opazimo. Rezultati koronarografije so lahko tudi lažno pozitivni pri koronarnem vazospazmu, ki lahko posnema spremembe v sklopu CAV (36). Pri diagnosticiranju CAV ima koronarografija občutljivost 44 % in specifičnost 95 % (37), zato so se v zadnjih letih pojavile dodatne možnosti za odkrivanje zgodnjih sprememb v sklopu CAV z znotrajžilno ultrazvočno preiskavo (*angl.* intravascular ultrasound, IVUS) in optično koherentno tomografijo (*angl.* optical coherence tomography, OCT) (38). Slednji preiskavi izvajamo v sklopu koronarografije in sta ravno tako invazivni in klinično težko dostopni, saj sta odvisni od specifične opreme in ustrezne usposobljenosti izvajalca (38).

Zaradi invazivnosti in nizke občutljivosti koronarografije se vedno več raziskav usmerja v razvoj neinvazivnih in občutljivejših metodologij zgodnjega odkrivanja CAV. Novejši pristop pri diagnosticiranju CAV je računalniškotomografska angiografija (*angl.* computed tomography angiography, CTA) koronarnih arterij (39). Po podatkih nedavne metaanalize prospektivnih raziskav ima neinvazivna radiološka preiskava pri diagnosticiranju CAV v primerjavi s koronarografijo občutljivost 94 %, specifičnost 92 % in 99-odstotno negativno ter 67-odstotno pozitivno napovedno vrednost (40). Ker so posnetki CTA koronarnih arterij standardizirani, je posnetke možno analizirati tudi v smislu histološke (*angl.* virtual histology) opredelitve sprememb v steni koronarnih žil, kar je pri razlikovanju CAV in "klasične" koronarne bolezni presajenega srca

ključnega pomena.

Pomembna omejitev CTA koronarnih arterij je, da lahko s to preiskavo vrednotimo spremembe epikardnih arterij, ne pa tudi mikrocirkulacije. Za oceno slednje se je kot obetajoča presajalna metoda izkazala perfuzijska CMR, ki z miokardnim perfuzijskim rezervnim indeksom (*angl.* myocardial perfusion reserve index, MPR) omogoča oceniti tako epikardni kot tudi mikrovaskularni del koronarne cirkulacije (4).

Prva raziskava, ki je ovrednotila diagnostično vrednost CMR pri ugotavljanju CAV s primerjalno analizo MPR epikardnega in mikrovaskularnega dela koronarne cirkulacije, je pokazala, da je CMR MPR pri odkrivanju epikardne in mikrovaskularne CAV bolj občutljiva metoda kot koronarografija. Izkazalo se je, da lahko z oceno pretoka krvi v srčni mišici (*angl.* myocardial blood flow, MBF) s CMR odkrijemo CAV na neinvaziven način že v zgodnji fazi bolezni (11).

Chih s sodelavci je pri 29 bolnikih po presaditvi srca želel določiti prag MPR, ki bi bil že diagnostičen za CAV, pri čemer so kot referenčni standard uporabili maksimalno zadebelitev intime (*angl.* maximal intimal thickness, MIT), merjeno z IVUS. Na podlagi klasifikacije ISHLT so CAV potrdili z IVUS pri MIT ≥ 0,5 mm in s koronarografijo (Tabela 4). Izkazalo se je, da je MPR pri bolnikih s CAV znižan oziroma obratnosorazmeren z vrednostjo MIT. Pri MPR ≤ 1,68 so CAV zaznali z občutljivostjo 100 %, specifičnostjo 63 %, negativno napovedno vrednostjo 100 % in pozitivno napovedno vrednost 86 %. Pri 7 % bolnikov so, zanimivo, opazili nižji MPR, čeprav z IVUS ni bilo dokazane intimalne zadebelitve stene koronarnih arterij, kar zelo verjetno kaže na pomemben prispevek mikrovaskularnega dela koronarne cirkulacije v patogenezi CAV. Glede na to, da ima CMR s perfuzijo visoko negativno napovedno vrednost, utegne v prihodnje postati pomembno neinvazivno diagnostično orodje v presejanju in diagnosticiranju CAV (12).

Prednosti in pomanjkljivosti aktualnih metodologij diagnostike CAV prikazujemo v Tabeli 5.

Tabela 5: Prednosti in pomanjkljivosti dosedanjih diagnostičnih metod vaskulopatije presadka v primerjavi z magnetnoresonančnim slikanjem srca.

	Koronarna angiografija	CTA	IVUS	OCT	CMR
Dostopnost	+	+	-	-	+
Ambulantna izvedljivost	-	+	-	-	+
Invazivnost	+	-	+	-	-
Obremenitev s sevanjem	+	+	-/+*	+	-
Obremenitev s kontrastom	+	+	-/+*	+	+
Občutljivost zgodnjih sprememb CAV	-	+	+	+	+

Legenda: CTA – računalniškotomografska angiografija (*angl.* computed tomography angiography); IVUS – znotrajžilna ultrazvočna preiskava (*angl.* intravascular ultrasound); OCT – optična koherenčna tomografija (*angl.* optical coherence tomography); CMR – magnetnoresonančno slikanje srca (*angl.* Cardiac magnetic resonance); + da; - ne; +/- lahko; * opomba – IVUS je večinoma fluoroskopsko vodena preiskava, zato je bolnik vendarle pogosto izpostavljen manjši količini sevanja. Poleg tega se pri preiskavi IVUS občasno lahko uporablja kontrastno sredstvo.

5 Omejitve uporabe magnetneresonančnega slikanja srca pri bolnikih po presaditvi srca

Kljub mnogim prednostim ima preiskava CMR pri bolnikih po presaditvi srca za diagnosticiranje zavrnitvenih reakcij oz. CAV nekaj pomembnih omejitev. Med preiskavo nastajajo magnetna polja, ki pri bolnikih z vstavljenimi feromagnetnimi vsadki in srčnimi elektronskimi napravami povzročijo možne nevarne interakcije (segrevanje, premik feromagnetnega tujka, moteno delovanje naprave), zato je CMR pri tej populaciji bolnikov absolutno kontraindicirana (41,42). Feromagnetnih vsadkov (endoproteze, klipi, stenti) in z njimi povezanih absolutnih kontraindikacij je vse manj, saj so danes večinoma v uporabi neferomagnetni oz. MR kompatibilni materiali. Še vedno pa so ti vsadki iz kovinskih materialov, zato med tekom preiskave povzročajo artefakte, zaradi katerih lahko preiskava ni povedna, še posebej ne, če so le-ti umeščeni v področju srca. Relativne kontraindikacije pri CMR pa so alergija na paramagnetno kontrastno sredstvo, klavstrofobija in kronična ledvična bolezen. Pri slednjih preiskavo lahko opravimo le s

predhodno pripravo bolnika oz. pod nadzorom anesteziološke ekipe (41). Pomembna pomanjkljivost CMR je tudi njena omejena dostopnost. CMR je specializirana preiskava, ki zahteva ustrezno opremo in znanje izvajalca, kar je zaenkrat možno le v terciarnem centru.

6 Zaključek

Pri bolnikih po presaditvi srca je bilo diagnosticiranje CAV in zavrnitvene reakcije presadka do nedavnega povezano z invazivnimi metodami, kot sta koronarografija in EMB. Po doslej dostopnih podatkih se je CMR izkazala kot zanesljiva in varna alternativa EMB in drugim invazivnim preiskavam koronarnega žilja. Glede na spodbudne podatke dosedanjih študij verjamemo, da bo v prihodnje ta tehnologija postala preiskava izbire tako pri diagnosticiranju zavrnitvene reakcije presadka kot pri ugotavljanju CAV pri tej populaciji bolnikov.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

- Benden C, Aurora P, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Christie JD, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Fourteenth Pediatric Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2011. *J Heart Lung Transplant.* 2011;30(10):1123-32. DOI: 10.1016/j.healun.2011.08.011 PMID: 21962019
- Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report—2010. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(10):1089-103. DOI: 10.1016/j.healun.2010.08.007 PMID: 20870164

3. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report—2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(10):1244-54. DOI: [10.1016/j.healun.2015.08.003](https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.08.003) PMID: 26454738
4. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-537. DOI: [10.1093/eurheartj/ehp297](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp297) PMID: 19713419
5. Hunt S, Ginwalla M. Screening and Treating Transplant Coronary Artery Disease. New York: Haymarket Medical Network; 2021 [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://www.thecardiologyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/cardiology/screening-and-treating-transplant-coronary-artery-disease/>.
6. Rahmani M, Cruz RP, Granville DJ, McManus BM. Allograft vasculopathy versus atherosclerosis. *Circ Res*. 2006;99(8):801-15. DOI: [10.1161/01.RES.0000246086.93555.f3](https://doi.org/10.1161/01.RES.0000246086.93555.f3) PMID: 17038650
7. Jentzer JC, Hickey GW, Khandhar SJ. Transplant coronary heart disease: challenges and solutions. *Transpl Res Risk Manag*. 2014;6:117-27.
8. Mehra MR. Contemporary concepts in prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy. *Am J Transplant*. 2006;6(6):1248-56. DOI: [10.1111/j.1600-6143.2006.01314.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01314.x) PMID: 16686747
9. Vermes E, Pantaléon C, Auvet A, Cazeneuve N, Machet MC, Delhommais A, et al. Cardiovascular magnetic resonance in heart transplant patients: diagnostic value of quantitative tissue markers: T2 mapping and extracellular volume fraction, for acute rejection diagnosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):59. DOI: [10.1186/s12968-018-0480-9](https://doi.org/10.1186/s12968-018-0480-9) PMID: 30153847
10. Usman AA, Taimen K, Wasielewski M, McDonald J, Shah S, Giri S, et al. Cardiac magnetic resonance T2 mapping in the monitoring and follow-up of acute cardiac transplant rejection: a pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(6):782-90. DOI: [10.1161/CIRCIMAGING.111.971101](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.111.971101) PMID: 23071145
11. Miller CA, Sarma J, Naish JH, Yonan N, Williams SG, Shaw SM, et al. Multiparametric cardiovascular magnetic resonance assessment of cardiac allograft vasculopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):799-808. DOI: [10.1016/j.jacc.2013.07.119](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.119) PMID: 24355800
12. Chih S, Ross HJ, Alba AC, Fan CS, Manlhiot C, Crean AM. Perfusion Cardiac Magnetic Resonance Imaging as a Rule-Out Test for Cardiac Allograft Vasculopathy. *Am J Transplant*. 2016;16(10):3007-15. DOI: [10.1111/ajt.13839](https://doi.org/10.1111/ajt.13839) PMID: 27140676
13. Spiegelhalter DJ, Stovin PG. An analysis of repeated biopsies following cardiac transplantation. *Stat Med*. 1983;2(1):33-40. DOI: [10.1002/sim.4780020105](https://doi.org/10.1002/sim.4780020105) PMID: 6359316
14. Fishbein MC, Kobashigawa J. Biopsy-negative cardiac transplant rejection: etiology, diagnosis, and therapy. *Curr Opin Cardiol*. 2004;19(2):166-9. DOI: [10.1097/00001573-200403000-00018](https://doi.org/10.1097/00001573-200403000-00018) PMID: 15075746
15. Saraiva F, Matos V, Gonçalves L, Antunes M, Providência LA. Complications of endomyocardial biopsy in heart transplant patients: a retrospective study of 2117 consecutive procedures. *Transplant Proc*. 2011;43(5):1908-12. DOI: [10.1016/j.transproceed.2011.03.010](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.03.010) PMID: 21693299
16. Baraldi-Junkins C, Levin HR, Kasper EK, Rayburn BK, Herskowitz A, Baughman KL. Complications of endomyocardial biopsy in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 1993;12(1 Pt 1):63-7. PMID: 8443204
17. Marelli D, Esmailian F, Wong SY, Kobashigawa JA, Kwon MH, Beygui RE, et al. Tricuspid valve regurgitation after heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(6):1557-9. DOI: [10.1016/j.jtcvs.2008.09.012](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.09.012) PMID: 19464484
18. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al.; International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(8):914-56. DOI: [10.1016/j.healun.2010.05.034](https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.05.034) PMID: 20643330
19. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(11):1710-20. DOI: [10.1016/j.healun.2005.03.019](https://doi.org/10.1016/j.healun.2005.03.019) PMID: 16297770
20. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J*. 2000;21(16):1387-96. DOI: [10.1053/euhj.2000.2011](https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2011) PMID: 10952828
21. Eitel I, Friedrich MG. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance in acute cardiac disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13(1):13. DOI: [10.1186/1532-429X-13-13](https://doi.org/10.1186/1532-429X-13-13) PMID: 21332972
22. Verhaert D, Thavendiranathan P, Giri S, Mihai G, Rajagopalan S, Simonetti OP, et al. Direct T2 quantification of myocardial edema in acute ischemic injury. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(3):269-78. DOI: [10.1016/j.jcmg.2010.09.023](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.09.023) PMID: 21414575
23. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al.; International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1475-87. DOI: [10.1016/j.jacc.2009.02.007](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.007) PMID: 19389557
24. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, Hansen MS, Taylor AM, Elliott PM, et al. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation*. 2010;122(2):138-44. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.930636](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.930636) PMID: 20585010
25. Peter S, Hulme O, Deuse T, Vrtovc B, Fearon WF, Hunt S, et al. ST-elevation myocardial infarction following heart transplantation as an unusual presentation of coronary allograft vasculopathy: a case report. *Transplant Proc*. 2013;45(2):787-91. DOI: [10.1016/j.transproceed.2012.08.021](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.08.021) PMID: 23498821
26. Loria K, Jessurun J, Shumway SJ, Kubo SH. Early recurrence of chronic active myocarditis after heart transplantation. *Hum Pathol*. 1994;25(3):323-6. DOI: [10.1016/0046-8177\(94\)90206-2](https://doi.org/10.1016/0046-8177(94)90206-2) PMID: 8150463
27. Marie PY, Angioi M, Carreaux JP, Escanye JM, Mattei S, Tzvetanov K, et al. Detection and prediction of acute heart transplant rejection with the myocardial T2 determination provided by a black-blood magnetic resonance imaging sequence. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(3):825-31. DOI: [10.1016/S0735-1097\(00\)01196-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01196-7) PMID: 11693758
28. Dolan RS, Rahsepar AA, Blaisdell J, Suwa K, Ghafourian K, Wilcox JE, et al. Multiparametric Cardiac Magnetic Resonance Imaging Can Detect Acute Cardiac Allograft Rejection After Heart Transplantation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(8 Pt 2):1632-41. DOI: [10.1016/j.jcmg.2019.01.026](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.01.026) PMID: 30878427
29. Lu W, Zheng J, Pan XD, Zhang MD, Zhu TY, Li B, et al. Diagnostic performance of cardiac magnetic resonance for the detection of acute cardiac allograft rejection: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2015;7(3):252-63. PMID: 25922701
30. Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A, Wassmuth R, Kumar A, Messroghli D, et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(11):1815-22. DOI: [10.1016/j.jacc.2004.11.069](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.11.069) PMID: 15936612
31. Mousseaux E, Farge D, Guillemain R, Bruneval P, Vulser C, Couétil JP, et al. Assessing human cardiac allograft rejection using MRI with Gd-DOTA. *J Comput Assist Tomogr*. 1993;17(2):237-44. DOI: [10.1097/00004728-199303000-00012](https://doi.org/10.1097/00004728-199303000-00012) PMID: 8454750

32. Taylor AJ, Vaddadi G, Pfluger H, Butler M, Bergin P, Leet A, et al. Diagnostic performance of multisequential cardiac magnetic resonance imaging in acute cardiac allograft rejection. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(1):45-51. DOI: [10.1093/eurjhf/hfp174](https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp174) PMID: 20023044
33. Kriehoff C, Barten MJ, Hildebrand L, Grothoff M, Lehmkühl L, Lücke C, et al. Assessment of sub-clinical acute cellular rejection after heart transplantation: comparison of cardiac magnetic resonance imaging and endomyocardial biopsy. *Eur Radiol.* 2014;24(10):2360-71. DOI: [10.1007/s00330-014-3246-2](https://doi.org/10.1007/s00330-014-3246-2) PMID: 24895035
34. Poglajen GA, Zbačnik R. Clinical usefulness of cardiac magnetic resonance imaging after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(4):227-8. DOI: [10.1016/j.healun.2017.01.601](https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.01.601)
35. Tavakol M, Ashraf S, Brener SJ. Risks and complications of coronary angiography: a comprehensive review. *Glob J Health Sci.* 2012;4(1):65-93. PMID: 22980117
36. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa JA, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(7):717-27. DOI: [10.1016/j.healun.2010.05.017](https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.05.017) PMID: 20620917
37. Tuzcu EM, Hobbs RE, Rincon G, Bott-Silverman C, De Franco AC, Robinson K, et al. Occult and frequent transmission of atherosclerotic coronary disease with cardiac transplantation. Insights from intravascular ultrasound. *Circulation.* 1995;91(6):1706-13. DOI: [10.1161/01.CIR.91.6.1706](https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.6.1706) PMID: 7882477
38. Baran DA. Shedding Light on Cardiac Allograft Vasculopathy: OCT to Predict Progression of Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(7):785-6. DOI: [10.1016/j.jcmg.2016.12.017](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.12.017) PMID: 28330652
39. Shah NR, Blankstein R, Villines T, Imran H, Morrison AR, Cheezum MK. Coronary CTA for Surveillance of Cardiac Allograft Vasculopathy. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2018;11(11):26. DOI: [10.1007/s12410-018-9467-z](https://doi.org/10.1007/s12410-018-9467-z) PMID: 30464783
40. Chih S, Chong AY, Mielniczuk LM, Bhatt DL, Beanlands RS. Allograft Vasculopathy: The Achilles' Heel of Heart Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(1):80-91. DOI: [10.1016/j.jacc.2016.04.033](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.033) PMID: 27364054
41. Ghadimi M, Sapra A. *Magnetic Resonance Imaging Contraindications.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551669/>.
42. Symons R, Zimmerman SL, Bluemke DA. CMR and CT of the Patient With Cardiac Devices: Safety, Efficacy, and Optimization Strategies. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(5):890-903. DOI: [10.1016/j.jcmg.2018.09.030](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.09.030) PMID: 31072517