II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Általános Orvostudományi Kar
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Szegedi Tudományegyetem

Három-dimenziós speckle tracking echocardiographiás bal kamrai rotációs és strain analízis különböző cardiomyopathiákban

Dr. Kalapos Anita

PhD Tézis

Témavezető:

Prof. Dr. Nemes Attila PhD, DSc

Szeged

2016

Közlemények listája

Cikkek

I. Nemes A, Kalapos A, Domsik P, Lengyel C, Orosz A, Forster T. Correlations between echocardiographic aortic elastic properties and left ventricular rotation and twist – Insights from the three-dimensional speckle-tracking echocardiographic MAGYAR-Healthy Study. *Clin Physiol Funct Imaging* 2013; 33: 381–385. (Impakt faktor: 1,376)

II. Nemes A, Kalapos A, Domsik P, Forster T. Identification of Left Ventricular "Rigid Body Rotation" by Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in a Patient with Noncompaction of the Left Ventricle: A Case from the MAGYAR-Path Study. *Echocardiography* 2012; 29: E237-E240. (Impakt faktor: 1,239)

III. Kalapos A, Domsik P, Forster T, Nemes A. Left Ventricular Strain Reduction Is Not Confined to the Noncompacted Segments in Noncompaction Cardiomyopathy– Insights from the Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiographic MAGYAR-Path Study. *Echocardiography* 2014; 31: 638–643. (Impakt faktor: 1,254)

IV. Kalapos A, Domsik P, Forster T, Nemes A. Comparative evaluation of left ventricular function by two-dimensional echocardiography and three-dimensional speckle-tracking echocardiography in noncompaction cardiomyopathy Results from the MAGYAR-Path Study. *Orv Hetil* 2013; 154: 1352–1359.

V. Nemes A, Domsik P, Kalapos A, Gavallér H, Forster T, Sepp R. Quantification of Changes in Septal Strain after Alcohol Septal Ablation in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy—Cases from the Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiographic MAGYAR-Path Study. *Echocardiography* 2013; 30: E289−E291. (Impakt faktor: 1,254)

Absztraktok

I. Nemes A, Kalapos A, Domsik P, Forster T. Left ventricular strain reduction is not confinied to the noncompacted segments in noncompaction cardiomyopathy – a three-dimensional speckle tracking echocardiographic study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14 (Suppl 2.); ii35.

II. Nemes A, Kalapos A, Domsik P, Lengyel Cs, Orosz A, Forster T. Relationship between three-dimensional speckle tracking echocardiography-derived left ventricular rotation and twist and aortic stiffness. *Eur Heart J* 2012; 33 (Suppl.1.): 851

A bal kamra (BK) funkció mérése, valamint a falmozgások megítélése a mindennapi kardiológiai képalkotás fókuszpontjában helyezkedik el. Ismert tény, hogy a BK-i ejekciós frakció (EF) vizuális becslésében, valamint a globális és regionális falmozgások pontos megítélésében jelentős vizsgálók közti variabilitás mutatkozik. A speckle-tracking echokardiográfia (STE) egy új, klinikai gyakorlatban használatos noninvazív vizsgálómódszer, mely a myocardium szívciklus alatti mozgásainak pontos követésével lehetővé teszi a regionális és globális BK funkció kvantitatív reprodukálható megítélését. A három-dimenziós (3D) speckle tracking echokardiográfia (3DSTE) alkalmas vizsgáló eljárás lehet a mindennapi klinikai gyakorlatban az üregi térfogat-változások és falmozgászavarok megítélésén túl a diasztolés diszfunkció, valamint a BK reszinkronizációs terápiára adott válaszának vizsgálatára. A jelenleg elérhető STE technikák alkalmazhatósága során azonban számos limitációval találkozhatunk, mely a 3D-ben mozgó struktúrák két-dimenziós (2D) képalkotásából adódik. Mindezek alapján szükségessé vált olyan speciális 3D-s szoftverek fejlesztése, mely a 3D-ben mozgó kardiális struktúrák mozgását pontosan követi a szívciklus alatt.

A fentieknek megfelelően tehát a speciális szoftver- és transducer-igényű 3DSTE-vizsgálat során az endocardialis határ myocardialis „speckle-jeinek” képről képre történő mozgásának 3D elemzése történik. Az EKG-kapuzott vizsgálat során speciális mátrix-transducerrel ún. “echo-köd” kerül digitálisan begyűjtésre, mely az egész szívet magába foglalja. A “3D wall motion tracking” szoftver által generált regionális és globális mozgásokat jellemző idő-strain-görbék analízise alapján kvantitatív módon jellemezhető az egyes kardiális stuktúrák elmozdulása a szívciklus alatt. Egészséges szív fennállása esetén a BK bazális része az óramutató járásával megegyező irányban rotálódik, míg az apikális szegmentumok ezzel ellentétesen, az óramutató járásával ellentétes irányban mozdulnak el, hozzájárulva ezzel a szív “kifacsarodásához”. Egyelőre kevés információ áll rendelkezésünkre a szív rotációs mozgását befolyásoló tényezőkről. Ismert továbbá, hogy a pumpafunkciót ellátó BK, valamint a perifériás rezisztenciát képező vasculáris rendszer működése között összefüggések igazolhatók, melyek jelentősen befolyásolják a perctérfogat alakulását.

Humán aorta esetén különböző elaszticitási paraméterekkel (aorta stiffness index, disztenzibilitás, strain) kell számolnunk, melyek meghatározzák annak tágulékonyságát. Ismert, hogy az echokardiográfia használható noninvazív módszer a fenti paraméterek mérésére. Célunk az volt, hogy felmérjük, van-e kapcsolat az aorta elaszticitási paraméterek és a BK-i rotációs mechanika között egészséges önkéntesek esetén. Jelen vizsgálatunkba 26

egészséges önkéntest vontunk be (átlag életkor: 34,5 ± 9,8 év, 13 férfi). Minden esetben teljeskörű 2D színes Doppler echokardiográfiás vizsgálat történt 3DSTE-vel kiegészítve, mely során meghatároztuk az aorta merevségét jellemző elaszticitási paramétereket is. A fenti paraméterek normál tartományban mozogtak. 3DSTE során a bazális BK-i rotáció értéke -2,42 ± 1,43 fok volt, míg a csúcsi BK rotáció értéke 8,56 ± 1,43 foknak bizonyult. A BK-i twist (csavarodás) értéke ennek megfelelően 11,01 ± 5,19 fok volt. Fenti eredmények alapján a csúcsi szegmentumok átlagos rotációja összefüggést mutatott az aorta disztenzibilitással ($r = -0,36$, $p < 0,05$) és az aorta stiffness index-szel ($r = 0,41$, $p < 0,05$). A BK-i twist értéke hasonlóan korrelált az aorta stiffness index-szel ($r = 0,42$, $p < 0,05$). Más 2D echokardiográfiás adatok és az aorta elaszticitási paraméterek között nem találtunk kimutatható összefüggést.

A noncompaction cardiomyopathia (NCCM) egy ritka, myocardialis diszfunkcióval járó kardiális kórkép, melynek hátterében az embrionális morfogenezis során megfigyelhető kompaktálódási folyamatok leállása jelölhető meg kóroki tényezőként. Echokardiográfiás vizsgálat során sajátos, kétrétegű myocardiumot, hypertrabekularizációt, valamint a trabekulák között mély intertrabekuláris recesszusokat láthatunk. Normál esetben az embrionális morfogenezis folyamán a kompaktálódási folyamat az epicardium felől az endocardium felé, valamit a BK-i bázis felől a csúcsi szegmentumok felé történik. Fentiek alapján a betegség az esetek jelentős részében az endocardiumot, illetve az apikális szegmentumokat érinti. A diagnózis felállításában az echokardiográfia vezető szerepet játszik a mindennapi klinikai gyakorlatban.

Van Dalen és munkatársai elsőként használták a 2DSTE módszerét a BK-i csavarodás hiányának igazolására NCCM-ben. Esetünkben egy 58 éves nőbeteget vizsgáltunk, aki sürgősséggel került felvételre osztályunkra 3 hónapja jelentkező terhelési dyspnoe és mellkasi panaszok miatt. A többszörös társbetegségekkel rendelkező betegnél anginiform panaszok miatt coronarographia történt, mely a panaszok hátterében koszorúér-szűkületet kizárta. 2D echokardiográfia során diffúz myocardium lézió, súlyosan csökkent globális BK funkció volt látható, valamint a vizsgálat a Jenni-féle kritériumoknak megfelelően NCCM típusos jeleit igazolta. Az elvégzett 3DSTE során típusos nézetekből történt adatgyűjtést követő analízis történt. A 3DSTE analízis során igazolást nyert, hogy a BK-i szegmentumok azonos irányba mozdulnak el a szívciklus alatt igazolván a “merevtest-rotáció” jelenlétét ebben az NCCM betegben. A fentiek alapján megállapítható, hogy a 3DSTE alkalmas módszer lehet a klinikai gyakorlatban a “merevtest-rotáció” jelenségének igazolására NCCM fennállása esetén.

Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy a real-time három-dimenziós echocardiographia (RT3DE) szintén használható módszer NCCM-ben a BK funkció megítélésére. Igazolást nyert, hogy a kompaktált és a nemkompaktált BK-i szegmentumok egyaránt hozzájárulnak a NCCM-ben megfigyelhető csökkent szisztolés BK funkcióhoz, nem korlátozódnak csupán a nemkompaktált szegmentumokra. Fenti eredmények alapján igazolni kívántuk, hogy 3DSTE során is igazolhatók hasonló összefüggések NCCM fennállása esetén.
A vizsálatba 8 NCCM beteg került bevonásra, adataikat 11 korban- és nemben egyeztetett egészséges önkéntes adataihoz hasonlítottuk. Meghatároztuk a 2D echokardiográfiás standard paramétereket, a szegmentális BK funkciót jellemző "wall motion score index" értékét (WMSI), valamint minden esetben a 3DSTE adatokat is rögzítettük. A 16-szegmentumos modellt alkalmazva, 128 szegmentum strain-analízisét végeztük el 3DSTE segítségével a NCCM-csoport esetében, összehasonlítva azokat a 11 egészséges egyén 176 szegmentumának strain-paramétereivel. Az NCCM betegcsoport vizsgálata során 128 szegmentumból 55 bizonyult nemkompaktáltnak (43 %). Nem találtunk összefüggést a nemkompaktált szegmentumok száma, és a BK-EF alakulása ($r = -0{,}06$, $p = 0{,}89$), valamint az egyéb 2D echokardiográfiával mért adat között. 3DSTE során a NCCM betegek minden számított strain-paramétere szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult az egészséges csoport értékeihez hasonlítva. Csupán a radialis strain (RS), valamint a három standard strain paraméter [RS, longitudinális (LS), circumferenciális strain (CS)] eredőjeként számított 3D strain (3DS) tekintetében mutatkozott további csökkenés a nemkompaktált szegmentumok tekintetében, a kompaktált szegmentumok értékeihez hasonlítva.

Egy további tanulmányban a fenti eltéréseken túl a BK-i rotáció jellegzetességeit is vizsgáltuk NCCM fennállása esetén. Vizsgálatunkba 7 igazolt NCCM beteget vontunk be (átlagéletkor: 62,9 ± 8,5 év, 3 férfi). A 2D Doppler echokardiográfiás, valamint 3DSTE-vel mért adataikat 10 korban és nemben egyeztetett egészséges egyén adataihoz hasonlítottuk (átlagéletkor: 60,7 ± 7,7 év, 2 férfi). Emelkedett BK-i végdiasztolés és végszisztolés térfogatértékek, valamint csökkent BK-EF volt igazolható NCCM fennállása esetén. A korábban már igazolt eltéréseken túl a 3DSTE során mért rotációs paraméterek a BK apikális és bazális szegmentumainak egyirányú mozgását igazolták („merevtest rotáció") NCCM-ben. Öt esetben az óramutató járásával ellentétes irányban, míg két esetben azzal megegyező irányban rotálódó BK igazolódott. Mindkét esetben a csavarodás (twist) mértéke szignifikánsan beszűkültebb volt a kontrollok értékeihez képest. Elmondható, hogy a BK funkciója és szegmentumainak kontraktilitása lényegesen beszűkült, valamint hiányozhat a BK-i csavarodás (twist) NCCM fennállása esetén.

A hypertrophiás cardiomyopathia (HCM) egy komplex genetikai eredetű kórkép, mely változatos klinikai képet mutat. Jellemző a kifejezett, aszimmetrikus BK hypertrophia, mely sok esetben az interventrikuláris szeptumra lokalizálódik. Ismert tény, hogy HCM fennállása esetén gyakrabban megfigyelhető a diasztolés diszfunkció korai kialakulása. Ezidáig csak néhány tanulmány foglalkozott a 3DSTE klinikai használhatóságával HCM-ben. Esetünkben egy 55 éves obstruktív HCM-ben szenvedő férfibeteget vizsgáltunk, aki perkután transzluminális szeptális myocardium abláción (PTSMA-n) esett át szövődménymentesen. A beavatkozást megelőzően, és azt követően teljeskörű 2D echokardiográfia történt 3DSTE-vel kiegészítve. Az apikális-, midventricularis-, és bazális szeptum kvantitatív strain-analízisét végeztük el. Eredményeink alapján elmondható, hogy a vizsgált összes strain-paraméter tekintetében (RS, CS, LS, 3DS) szignifikáns csökkenést láttunk a beavatkozás előtt rögzített paraméterekhez képest az abláció által érintett bazális szeptum-terület funkcionális megítélése kapcsán, melyet a gold standardnak számító mágneses rezonanciás vizsgálat is megerősített. Hasonló eredményeket kaptunk másik esetünkben is, ahol egy 62 éves, obstruktív HCM miatt PTSMA-n átesett férfibeteget vizsgáltunk. Szignifikáns aorta stenosis miatt a beavatkozást megelőzően 18 hónappal mechanikus aorta-műbillentyű-beültetés történt betegünkben. Korábbi esetünknek megfelelően végeztük el echokardiográfiás vizsgálatainkat a PTSMA előtt, és azt követően 3 nappal. Hasonló változások voltak igazolhatók a strain-paraméterek értékeinek alakulásában ebben az esetben is. A fentiek alapján elmondható, hogy 3DSTE segítségével kvantitítívan mérhető az obstruktív HCM-ben szenvedő betegek esetében gyakran végzett PTSMA sikerességének megítélése.

Következtetések (Új megfigyelések)

- Összefüggés mutatható ki az aorta elaszticitási paraméterek és a 3DSTE-vel mért BK-i rotációs mechanikát jellemző paraméterek között egészséges önkéntesekben.
- A 3DSTE alkalmas módszer a bal kamrai "merevtest rotáció" igazolására NCCM fennállása esetén.
- A 3DSTE-vel mért BK-i strain-paraméterek csökkenése nem korlátozódik csupán a nemkompaktált szegmentumokra NCCM fennállása esetén. A radiális és 3D strain értékek további csökkenést mutatnak a nemkompaktált szegmentumok tekintetében a kompaktált szegmentumokhoz hasonlítva.
- A 3DSTE-el megítélt BK-i "merevtest rotáció" nagy gyakorisággal fordul elő NCCM esetében.
- 3DSTE alkalmas módszer obstruktív HCM fennállása esetén végzett PTSMA után a beavatkozás sikerességének kvantitív megítélésére.

Köszönetnyílvánítás

A PhD tézisben szereplő közlemények alapját képező tudományos vizsgálatok a Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, II. számú Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központjában történtek.

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Prof. Dr. Nemes Attilának azért a folyamatos szakmai és tudományos támogatásért, melyet a tézis és a közlemények elkészítésében nyújtott.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Forster Tamásnak, a II. számú Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ igazgatójának a tudományos munkámhoz nyújtott támogatásáért.

Szeretnék továbbá köszönetet mondani a tudományos közlemények társszerzőinek, Dr. Domsik Péternek, Dr. Lengyel Csabának, Dr. Orosz Andreának, Dr. Sepp Róbertnek és Dr. Gavallér Henriettének.

Köszönetet mondok valamennyi kollégának, asszisztensnek, nővérnek és az intézet valamennyi munkatársának.

Végül köszönetet mondok barátaimnak és családomnak.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
II. számú Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ
igazgató : Prof. dr. Forster Tamás
6720 Szeged, Semmelweis utca 8.
telefon: (62)-545-220
fax: (62)-545875

Társszerzői nyilatkozat

Dr. Nemes Attila igazolom, hogy Dr. Kalapos Anita a „Left ventricular rotational and strain analysis by three-dimensional speckle tracking echocardiography in cardiomyopathies” című PhD tézisében szereplő:

- Correlations between echocardiographic aortic elastic properties and left ventricular rotation and twist – Insights from the three-dimensional speckle-tracking echocardiographic MAGYAR-Healthy Study,
- Identification of Left Ventricular “Rigid Body Rotation” by Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in a Patient with Noncompaction of the Left Ventricle: A Case from the MAGYAR-Path Study, valamint
- Quantification of Changes in Septal Strain after Alcohol Septal Ablation in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy—Cases from the Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiographic MAGYAR-Path Study

cikkekben szakmai irányításom alatt a vizsgálatok lefolytatásában és statisztikai elemzésekben aktívan részt vett.
Ezen kívül igazolom továbbá, hogy a fent megjelölt cikkeket kizárólag e PhD tézis részét képezik.

……

Prof. Dr. habil. Nemes Attila, PhD, DSc

Szeged, 2016. szeptember 21.