

**Myocardialis mechanika eltérései műtétilleg
korrigált Fallot-tetralógiában**

Dr. Rác Gergely

PhD tézis

Témavezető:

Prof. Dr. Nemes Attila PhD, DSc

2024

Közlemények

Cikkek:

- I. Rác G, Kormányos Á, Domsik P, Kalapos A, Gyenes N, Havasi K, Ambrus N, Hartyánszky I, Bogáts G, Nemes A. Left ventricular strains correlate with aortic elastic properties in adult patients with corrected tetralogy of Fallot (Results from the CSONGRAD Registry and MAGYAR-Path Study). *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021 Apr; 11:611-622. **(Impakt Faktor: 2,552, Q2)**
- II. Nemes A, Rác G, Kormányos Á, Domsik P, Kalapos A, Gyenes N, Ambrus N, Hartyánszky I, Bogáts G, Havasi K. Left ventricular rotational abnormalities in adult patients with corrected tetralogy of Fallot following different surgical procedures (Results from the CSONGRAD Registry and MAGYAR-Path Study). *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021 Apr; 11:623-630. **(Impakt Faktor: 2,552, Q2)**
- III. Nemes A, Rác G, Kormányos Á, Ambrus N, Havasi K. Tricuspid annular abnormalities following different surgical strategies in adults with corrected tetralogy of Fallot (Results from the CSONGRAD Registry and MAGYAR-Path Study). *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021 Dec; 11:1276-1283. **(Impakt Faktor: 2,552, Q2)**
- IV. Rác G, Zagyai A, Tóth A, Kormányos Á, Havasi K, Forster T, Nemes A. A műtétileg korrigált Fallot-tetralógiával élő felnőtt betegek multimodális képalkotó vizsgálata. Eredmények a CSONGRAD Regiszterből [Multimodality imaging of adult patients with surgically corrected tetralogy of Fallot. Results from the CSONGRAD Registry]. *Orv Hetil.* 2023 Feb; 164:186-194. **(Impakt Faktor: 0,707, Q4)**

Absztraktok:

- I. Rác G, Kormányos Á, Domsik P, Kalapos A, Gyenes N, Havasi K, Ambrus N, Hartyánszky I, Bogáts G, Kaemmerer H, Nemes A. Left ventricular deformation and its relation to increased aortic stiffness in adult patients with corrected tetralogy of Fallot – Results from the CSONGRAD Registry and the three-dimensional speckle-tracking echocardiographic MAGYAR-Path Study. *Cardiol Hung* 2020; 50 Suppl D: p:143 (2020 Scientific Congress of the Hungarian Society of Cardiology)
- II. Nemes A, Rác G, Kormányos Á, Domsik P, Kalapos A, Gyenes N, Ambrus N, Hartyánszky I, Bogáts G, Havasi K. Left ventricular rotational abnormalities in adult patients with corrected tetralogy of Fallot following different surgical procedures – a three-dimensional speckle-tracking echocardiographic study. *Eur Heart J* 2020; 41 (Suppl 2): p:2184 (ESC Congress 2020)

A Fallot-tetralógia (tetralogy of Fallot, TOF) a cyanoticus veleszületett szívbetegségek leggyakoribb formája, gyakorisága 1:3600 élveszületésenként. A TOF egy conotruncalis fejlődési rendellenesség, melyet a jobb kamrai (JK-i) kiáramlási pálya többszintű szűkülete, JK hypertrophia és lovagló aortával együtt járó kamrai septumdefektus (ventricular septum defect, VSD) jellemez. A TOF túlélése ma már a korai felismerés, és az időben történő sebészeti beavatkozásoknak, és azok folyamatos fejlődésének köszönhetően jó. Alapvetően két sebészeti stratégiát alkalmaznak, illetve alkalmaztak a megoldására: 1. a kétlépcsős megoldás során első lépésben mesterséges bal-jobb shunt kerül létrehozásra a megfelelő tüdővéráramlás biztosítása érdekében (palliatio), majd ezt követi egy későbbi teljes rekonstrukció (correction)(pcTOF), vagy 2. korai teljes rekonstrukciót végeznek (early total reconstruction, etrTOF).

Az aortopátia gyakori jelenség a veleszületett szívbetegségekben, mely a TOF-ban is széles körben leírt jelenség. Korábban kizárólag hemodinamikai változások következményének tartották, azonban mára egyre inkább intrinsic szöveti abnormalitásokat feltételeznek a háttérben, mely részben már szövettanilag is megerősítésre került.

A legújabb két-dimenziós (2D) speckle-tracking echokardiográfiás (STE) vizsgálatok jelentős bal kamrai (BK-i) deformációs rendellenességeket azonosítottak a korrigált Fallot-tetralógiás (cTOF) betegeknel. Ezek a rendellenességek akkor is jelen vannak, amikor a BK-i ejekciós frakció (EF) normális, ami szubklinikus diszfunkciót jelez tünetmentes betegeknel. Számos tényező járul hozzá ezekhez a változásokhoz, beleértve a műtét hosszú távú hatásait. Míg a már szélesebb körben elérhető 2D-STE használata lényegesen javította ezeknek a deformációs rendellenességeknek a felismerését, addig a három-dimenziós (3D) STE még részletesebb értékelést tesz lehetővé, az ún. multi-direkcionális strain vizsgálatok mellett akár a BK-i rotációs mechanika megítélését is. A kutatások szerint cTOF és a bal kamrai deformációs eltérések összefüggést mutatnak a pulmonális billentyű betegségének súlyosságával, a miokardiális fibrózissal, a JK funkciójával, valamint az olyan klinikai kimenetellel, mint a hirtelen szívhalál és a szívelégtelenség.

A JK-i nyomás- és volumen-túlterhelés, valamint a JK diszfunkció gyakoriak cTOF-ban, és a tricuspidalis anulus (TA) tágulásához és a funkcionális tricuspidalis regurgitációhoz (TR) vezethetnek. A TA tágulását és diszfunkcióját már a jelentős TR megjelenése előtt észlelhetjük. A kardiovaszkuláris mágneses rezonancia vizsgálat (cMRI) különösen értékes a cTOF képalkotásában, mivel ez a gold-standardnak tekinthető eljárás a JK funkció, méret és a pulmonális regurgitáció (PR) mértékének pontos mérésére. Ezért a multimodális képalkotás használata létfontosságú ebben betegpopulációban.

A bal kamrai straineik és aorta merevségi paraméterek összefüggéseinek vizsgálata

A vizsgálatban 28 felnőtt cTOF beteg BK-i strain értékeit és az aorta merevségét jellemző paramétereit vizsgáltuk. A betegek közül 15 korai palliatív műtéten (Blalock-Taussig, Waterston-Cooley shuntok, Brock eljárás), majd késői teljes korrekción (pcTOF) esett át, míg 13 beteg korai teljes rekonstrukcióban (etrTOF) részesült. Adataikat 39 kor- és nem szerint egyeztetett egészséges felnőtt adataival hasonlítottuk össze. Standard echocardiographiás vizsgálat a cTOF betegek nagyobb bal pitvari átmérőjét mutatta az egészségesekhez képest ($41,9 \pm 7,0$ vs. $35,3 \pm 4,21$ mm; $p < 0,05$). Az aorta merevségi paraméterek tekintetében cTOF betegek csökkent aorta strain-el (AS) ($0,057 \pm 0,048$ vs. $0,094 \pm 0,046$; $p < 0,05$) és disztenziibilitással (AD) ($2,42 \pm 2,44$ cm²/dynes10⁻⁶ vs. $2,74 \pm 1,62$ cm²/dynes10⁻⁶, $p < 0,05$), valamint megnövekedett aorta stiffnes indexszel (ASI) ($12,95 \pm 11,25$ vs. $7,21 \pm 3,10$; $p < 0,05$) bírtak a kontrollokhöz képest.

Az etrTOF betegek kedvezőbb aorta deformációs tulajdonságokat mutattak, mint a pcTOF betegek. A 3DSTE-vel vizsgálva cTOF betegéknél magasabb volt a BK végszisztolés térfogata ($53,6 \pm 33,7$ ml vs. $35,6 \pm 15,5$ ml; $p < 0,05$) és alacsonyabb a BK-EF a kontrollokéhoz képest ($46,9 \pm 14,1\%$ vs. $57,9 \pm 5,49\%$; $p < 0,05$), pcTOF betegéknél ezek az eltérések statisztikailag jelentősek voltak az etrTOF betegekkel és a kontrollokkal összehasonlítva. A teljes cTOF beteg populáció vizsgálata során alacsonyabb értékek mutatkoztak a BK-i globális longitudinális ($-14,8 \pm 4,0\%$ vs. $-17,1 \pm 2,5\%$; $p < 0,05$), circumferentialis ($-22,3 \pm 8,5\%$ vs. $-28,5 \pm 5,0\%$; $p < 0,05$) és area strain ($-33,2 \pm 10,6\%$ vs. $-41,4 \pm 4,9\%$; $p < 0,05$) tekintetében a kontrollokhöz képest. Az etrTOF betegéknél magasabb volt a globális BK radiális ($33,8 \pm 10,1\%$ vs. $27,4 \pm 10,4\%$; $p < 0,05$) és 3D strain ($35,9 \pm 10,0\%$ vs. $29,7 \pm 10,0\%$; $p < 0,05$) a kontrollokhöz viszonyítva. pcTOF betegekben a BK-i strain értékek általánosan és konzekvensen statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb értékeket mutattak mind a kontrollosoporttal, mind az etrTOF betegek értékeivel szemben. A 3DSTE alapú strain és a echocardiographias aorta merevségi paraméterek összefüggésének vizsgálata több mérsékelt összefüggést igazolt a cTOF populációban, mely korrelációk pcTOF esetén kevésbé voltak észlelhetőek.

A bal kamrai rotációs mechanika és az aorta merevségi paraméterek összefüggéseinek vizsgálata

A vizsgálatban 26 felnőtt cTOF-s beteg vett részt, akiknél megvizsgáltuk a BK rotációs paramétereit az aorta rugalmassági paramétereivel együtt, eredményeiket 37 korban és nemben egyeztetett egészséges felnőtt adataival hasonlítottuk össze. A cTOF betegek közül 14 eset a pcTOF csoportba, míg 12 beteg az etrTOF csoportba volt sorolható. A cTOF betegek negyede mutatott magas vérnyomást. A cTOF betegeknél tágult bal pitvar (BP) és kisebb BK-i végszisztolés átmérő volt kimutatható. A betegek többségénél normál aorta méretek voltak észlelhetőek (3 betegnél volt nagyobb, mint 35 mm, de kevesebb, mint 40 mm). Csökkent AS és AD, valamint megnövekedett ASI volt kimutatható a cTOF betegeknél a kontrollokhöz képest. Az etrTOF és pcTOF betegek összehasonlításakor az etrTOF betegek kedvezőbb aorta merevségi paramétereket mutattak.

A 3DSTE-vel vizsgált BK-i rotációs mechanika tekintetében a cTOF betegek közül 16-nál normális irányú BK-i rotációs mechanika volt megfigyelhető, míg 10 esetben az apikális és bazális BK-i rotációs paraméterek azonos irányba mutattak, óramutató járásával megegyező ($n=7$), vagy azzal ellentétes ($n=3$) irányban. Ezt a BK-i mozgásformát BK-i merevtest rotációnak (rigid body rotation, RBR) nevezik. A BK-RBR aránya az etrTOF és pcTOF betegek között nem különbözött jelentősen (33% vs. 43%, $p=0,70$). A BK-RBR-rel rendelkező cTOF betegeket külön kezeltük az értékelések során.

Normál irányú BK-i rotációs mechanika esetén a cTOF betegeknél jelentősen csökkent BK-i apikális rotáció ($5,2\pm 3,7$ fok vs. $10,2\pm 4,5$ fok; $p<0,05$) és csavarodás ($9,0\pm 3,3$ fok vs. $14,6\pm 4,9$ fok; $p<0,05$) volt kimutatható megőrzött BK-i bazális rotáció mellett, míg a pcTOF betegeknél jelentősen csökkent BK-i apikális rotáció volt megfigyelhető az etrTOF esetekhez képest ($3,2\pm 3,7$ fok vs. $7,1\pm 2,5$ fok; $p<0,05$). BK-RBR fennállása esetén a 7 cTOF beteg közül, akiknél óramutató járásával megegyező BK-RBR állt fenn, az apikális és bazális BK-i rotáció $-6,8\pm 5,0$ fok és $-4,8\pm 2,3$ fok volt, míg a BK apiko-bazális gradiens $4,3\pm 3,3$ foknak bizonyult. A 3 cTOF beteg átlagos BK-i apikális és bazális rotációja, akiknél óramutató járásával ellentétes irányú BK-RBR volt, $2,6\pm 2,3$ fok és $0,7\pm 0,3$ fok volt, az apiko-bazális gradiens $1,9\pm 2,4$ foknak bizonyult. Szignifikáns mértékű korrelációt tudtunk kimutatni a BK apikális rotációja és az ASI ($R=-0,55$; $p=0,03$), valamint az AD ($R=0,52$; $p=0,04$) között azokban a cTOF betegekben, akiknél normál irányú LV rotációs mechanika volt megfigyelhető.

A tricuspidalis anulus méretének és funkciójának vizsgálata

A TA vizsgálatát 24 cTOF betegen végeztük el, és 33 nemből és életkorban egyeztetett egészséges kontrollal hasonlítottuk őket össze értékeiket. A cTOF betegeknek fele a pcTOF csoportba, míg másik fele az etrTOF csoportba volt sorolható. Az echokardiográfiai adatok hasonló BP-i és BK-i méreteket mutattak a cTOF-betegeknél és a kontrolloknál. A TA síkjának szisztolés előremozdulása (TA plane systolic excursion, TAPSE) értékek hasonlóak voltak az etrTOF és pcTOF betegekénél.

A 3DSTE a cTOF-betegeknél a kontrollokhöz képest tágult végszisztolés és végdiasztolés TA morfológiai paramétereket igazolt: TA area végdiasztolés: $9,82 \pm 3,14$ vs. $6,91 \pm 1,20$ cm², TA area végszisztolés: $7,98 \pm 2,62$ vs. $5,25 \pm 1,21$ cm². Míg a TA funkcionális paraméterei csökkentek voltak a cTOF-betegeknél: TA frakcionális területváltozás (TAFAC) $18,72 \pm 6,99$ vs. $24,08 \pm 16,72$ %. Az etrTOF és pcTOF alcsoportok között nem volt szignifikáns különbség. A cTOF-betegeknél megnövekedett jobb pitvari térfogatot figyeltünk meg ($64,0 \pm 32,1$ vs. $36,9 \pm 9,5$ mL). A korrelációs elemzés szignifikáns összefüggéseket mutatott a végdiasztolés és végszisztolés TA-dimenziók és a jobb pitvari térfogatok között (TA area végdiasztolés és jobbpitvari maximális térfogat: $r=0,58$). A TAPSE és a 3DSTE-vel mért TA méretek és a funkcionális tulajdonságok között azonban nem találtunk összefüggést a cTOF betegekénél.

Multimodális képalkotás alkalmazása Fallot-tetralógiában

A vizsgálatok során 17 cTOF beteg echokardiográfiai és szív MR vizsgálati eredményeinek, és klinikai paramétereinek párhuzamos elemzése történt. Összehasonlítottuk a két műtéti stratégia szerinti alcsoportot (etrTOF, $n=10$ vs. pcTOF, $n=7$). Azok a betegek, akik az etrTOF csoportba tartoztak, magasabb BK-EF-et ($69,75 \pm 6,8$ vs. $61,67 \pm 8,8$ %) mutattak, és kisebb BK-i térfogatokat (BK EDV $162,3 \pm 20,88$ vs. $192,71 \pm 47,05$ ml) a korai palliáció alcsoportjához képest. A BP méretei hasonlóak voltak a két csoport esetén. Egyik alcsoportban sem volt mérsékelt szintet meghaladó mitrális regurgitáció. A JK méretei hasonlóak voltak, de a JK izomtömege magasabb volt az etrTOF csoportban (JK izomtömeg index: $78,50 \pm 18,10$ vs. $56,00 \pm 20,99$ g/m²). A tricuspidális regurgitáció és a pulmonális stenosis előfordulása nem mutatott szignifikáns különbséget az alcsoportok között. A pulmonális billentyű felett mért maximális áramlási sebesség és a maximális gradiens hasonló volt, és a pulmonális regurgitáció mértéke sem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között.

Következtetések (új megfigyelések)

- Jelentős BK-i deformációs rendellenességek mutathatók ki cTOF-s betegeknél. Az etrTOF betegek kedvezőbb BK-i strain paraméterekkel rendelkeznek, mint a pcTOF betegek. A BK-i strain értékek összefüggést mutatnak az echokardiográfiával vizsgált aorta merevségi jellemzőkkel cTOF betegeknél, ami kamrai-artériás interdependenciára utalhat.
- Jelentős BK-i rotációs rendellenességek mutathatók ki magas prevalenciával cTOF-ban, a BK-i merevtest rotáció magas arányával. A pcTOF betegek jelentősen csökkent BK-i apicalis rotációt mutattak az etrTOF esetekhez képest. Abnormális fiziológiai válasz észlelhető a BK rotációs mechanikájában a megnövekedett aorta merevség hatására cTOF betegeknél.
- A tricuspidalis anulus tágult és csökkent funkciójú cTOF-ban felnőtt betegeknél. A TA tágulása összefügg a jobb pitvari térfogatokkal. Az etrTOF és a pcTOF betegek hasonló TA méretekkel és TA funkcionális tulajdonságokkal rendelkeznek.
- Kedvezőbb BK-i morfológiai és funkcionális paraméterek, de kifejezettebb JK hypertrophia észlelhető cTOF betegeknél, korai teljes rekonstrukciót követően (etrTOF) azokhoz képest, akiknél korai palliáció és kései korrekció történt (pcTOF).

Köszönetnyilvánítás

A tézisben szereplő tanulmányokat a Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika Kardiológiai Centrumában végeztük. (korábban a II. számú Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ).

Először is kifejezem legmélyebb hálámat Prof. Dr. Nemes Attila irányításáért és folyamatos támogatásáért a munkám során, aki témavezetőm és tudományos tanácsadó volt. Nélküle ez az értekezés nem jöhetett volna létre.

Ezúton is szeretném köszönetemet kifejezni Prof. Dr. Forster Tamásnak, Prof. Dr. Sepp Róbertnek és Dr. Szili-Török Tamásnak, a Kardiológiai Központ volt és jelenlegi vezetőinek, akik támogattak a klinikai és tudományos munkámban.

Hálás vagyok jelenlegi és korábbi klinikai mentoraimnak, Dr. Nagy Viktóriának és Dr. Havasi Kálmánnak, akik lehetővé tették, hogy kiteljesedjek az echokardiográfia iránti szenvedélyemben.

Köszönettel tartozom kollégáimnak is, Dr. Kormányos Árpádnak és Dr. Gyenes Nándornak, akikkel a közös munka és egymás tudományos tevékenységének kölcsönös támogatása fontos hajtóerő volt.

Továbbá köszönnel tartozom minden társszerzőnek is.

Köszönöm minden munkatársamnak, ápolóknak, asszisztenseknek és az intézet valamennyi tagjának a mindennapi támogatást.

Végezetül kiemelten hálás vagyok feleségemnek aki nélkül nem érhetném el céljaimat.

Társszerzői nyilatkozat

Prof. Dr. Nemes Attila igazolom, hogy Dr. Rácz Gergely „Myocardialis mechanika eltérései műtétileg korrigált Fallot-tetralógiában” című PhD tézisében szereplő alábbi közlemények tudományos anyagának elkészítésében, a vizsgálatok lefolytatásában, a tudományos adatgyűjtésben és az adatok feldolgozásában, a statisztikai elemzésekben és a közlésre bocsátásban Dr. Rácz Gergely aktívan és önállóan vett részt:

Nemes A, **Rácz G**, Kormányos Á, Domsik P, Kalapos A, Gyenes N, Ambrus N, Hartyánszky I, Bogáts G, Havasi K. Left ventricular rotational abnormalities in adult patients with corrected tetralogy of Fallot following different surgical procedures (Results from the CSONGRAD Registry and MAGYAR-Path Study). Cardiovasc Diagn Ther. 2021 Apr; 11:623-630.

Nemes A, **Rácz G**, Kormányos Á, Domsik P, Kalapos A, Gyenes N, Ambrus N, Hartyánszky I, Bogáts G, Havasi K. Left ventricular rotational abnormalities in adult patients with corrected tetralogy of Fallot following different surgical procedures – a three-dimensional speckle-tracking echocardiographic study. Eur Heart J 2020; 41 (Suppl 2): p:2184 (ESC Congress 2020)

Nemes A, **Rácz G**, Kormányos Á, Ambrus N, Havasi K. Tricuspid annular abnormalities following different surgical strategies in adults with corrected tetralogy of Fallot (Results from the CSONGRAD Registry and MAGYAR-Path Study). Cardiovasc Diagn Ther. 2021 Dec; 11:1276-1283.

Igazolom továbbá, hogy a fent megjelölt cikkek és absztrajkt kizárólag ennek a PhD tézisnek a részét képezik.

Szeged, 2024. január 28.

Prof. Dr. Nemes Attila PhD, DSc, FESC
egyetemi tanár, témavezető