

Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

**Multiparametrikus Dinamikus Terheléses
Echokardiográfia Hipertrófiás
Kardiomiopátiában**

Ph.D. Tézisfüzet

dr. Pálinkás Eszter Dalma

Témavezetők:

Prof. Dr. Sepp Róbert és Prof. Dr. Olivotto Iacopo

Szeged, 2023

A tézis alapját képező publikációk

- 1) **Pálinkás ED**, Re F, Peteiro J, Tesic M, Pálinkás A, Torres MAR, Dikic AD, Beleslin B, Van De Heyning CM, D'Alfonso MG, Mori F, Ciampi Q, de Castro Silva Pretto JL, Simova I, Nagy V, Boda K, Sepp R, Olivotto I, Pellikka PA, Picano E. Pulmonary congestion during Exercise stress Echocardiography in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2022 Dec;38(12):2593-2604. doi: 10.1007/s10554-022-02620-0. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36322266; PMCID: PMC9708780.

Impakt faktor: 2.1

- 2) **Pálinkás E**, Nagy V, Varga A, Ágoston G, Kákonyi KM, Szűcsborus T, Somfay A, Badó A, Sepp R, Czákó L, Pálinkás A. A Látens Bal Kamra Kiáramlási Pálya Obstrukció Vizsgálata Kerékpáros Stressz Echokardiográfiával Hypertrophiás Cardiomyopathiás Betegeken. *Medicina Thoracalis (Budapest)*. 2019 Feb;72: 3–11.
- 3) Ciampi Q, Olivotto I, Peteiro J, D'Alfonso MG, Mori F, Tasseti L, Milazzo A, Monserrat L, Fernandez X,

Pálinkás A, **Pálinkás ED**, Sepp R, Re F, Cortigiani L, Tesic M, Djordjevic-Dikic A, Beleslin B, Losi M, Canciello G, Betocchi S, Lopes LR, Cruz I, Cotrim C, Torres MAR, Bellagamba CCA, Van De Heyning CM, Varga A, Ágoston G, Villari B, Lorenzoni V, Carpeggiani C, Picano E, The Stress Echo Study Group On Behalf Of The Italian Society Of Echocardiography And Cardiovascular Imaging Sicvi. Prognostic Value of Reduced Heart Rate Reserve during Exercise in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Clin Med.* 2021 Mar 24;10(7):1347. doi: 10.3390/jcm10071347. PMID: 33805111; PMCID: PMC8037369.

Impakt faktor: 4.964

- 4) **Pálinkás ED**, Ciampi Q, Picano E. The Expanding Role of Stress Echocardiography in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Cardiologia Hungarica.* 2019 Nov;49:330–337. doi: 10.26430/CHUNGARICA.2019.49.5.330

Bevezetés

A hipertrófiás kardiomiopátia (HCM) a leggyakoribb öröklődő szívizombetegség, amelyet heterogén klinikai megjelenés, jellegzetes kórélettani elváltozások és változatos kórlefolyás jellemez. Azoknál a tünetes HCM-es betegeknél, akiknél a nyugalmi echokardiográfiás vizsgálat során nem provokálható 50 mm Hg-t elérő bal kamrai kiáramlási pálya (LVOT) grádiens, terheléses echokardiográfiát (ESE) kell végezni a provokálható LVOT obstrukció (LVOTO) és mitrális regurgitáció kimutatására ill. számszerűsítésére. A HCM-es ajánlások szerint, a tünetmentes, obstrukciót nem mutató betegeknél is hasznos lehet az ESE elvégzése, mivel átfogó képet ad az egyéni patofiziológiáról, különösen akkor, ha az LVOT obstrukció megléte kihatással lehet az életmód ill. gyógyszeres kezelésre. Megjegyzendő, hogy a klinikai tünetektől függetlenül minden olyan nonobstruktív HCM-es betegnél el kell végezni a fizikai terheléses ESE-t, akinél az anamnézisben syncope szerepel. Annak ellenére, hogy az ESE vizsgálat központi szerepet játszik a HCM-es betegek kezelésében, a jelenlegi HCM irányelvek az LVOT grádienszt ismerik el a terhelés során mérendő

legfontosabb paraméternek. Az ilyen megközelítéssel azonban, esetlegesen elveszíthetjük a tünetek háttérének feltárását, ill. a személyre szabott kezelésnek a lehetőségét. Valójában, számos más irányelv és konszenzusos nyilatkozat javasolja egyéb ESE paraméterek mérését is a HCM-betegek esetében. Továbbá, az utóbbi időben számos új tanulmány ráirányította a figyelmet más ESE képző paraméterekre, amelyek segíthetnek a HCM-es egyének rizikó stratifikációjában. A Stressz echo 2020 (NCT03049995) nemzetközi, multicentrikus, prospektív vizsgálatban először alkalmaztak egy új, multiparametrikus stressz echokardiográfiás perspektívát. A vizsgálat 2016-ban indult, és több mint 100 minőségellenőrzött, nagy betegforgalmat lebonyolító stressz echo laboratórium csatlakozott a klinikai, laboratóriumi és képző adatgyűjtéshez. Ennek eredményeként a funkcionális vizsgálat új megközelítését dolgozták ki, igazolták, és széles körben alkalmazták, többek között koszorúér betegség és HCM esetében. A vizsgálati protokoll 5 alaplépést tartalmaz, amely minden betegnél, minden stresszmodalitással értékelhető: A:

regionális falmozgászavar (RWMA), B: B-vonalak, C: bal kamrai (LV) kontraktilis és előterhelési tartalék, D: Doppler koronária áramlási sebesség rezerv a bal elülső leszálló koszorúérben és E: EKG-alapú szívfrekvencia tartalék (HRR). Ez az protokoll átfogó információt nyújt a HCM-es betegek különböző vulnerabilitásairól is, mivel lehetővé teszi egyszerűen és szisztematikusan a myocardialis ischaemia (A lépés), a tüdőpangás (B lépés), a preload és a kontraktilis rezerv károsodása (C lépés), a koszorúér mikrocirkulációs diszfunkció (D lépés) és a szív autonóm diszfunkciójának (E lépés) feltárását. A G (LVOT grádiens) és az F (mitrális regurgitáció) két további lépés, amelyek döntő fontosságúak a HCM-specifikus projekt szempontjából.

Célkitűzések

A Stressz echo 2020 (NCT03049995) nemzetközi, obszervációs vizsgálat keretében 3 vizsgálatot végeztünk az ABCDE ESE protokoll lépéseinek klinikai és prognosztikus értékének felmérésére céljából HCM-es betegekben. A célkitűzéseink a következők voltak:

- 1) A terheléssel kiváltott tüdőpangás klinikai, anatómiai és funkcionális összefüggéseinek felmérése HCM-ben.
- 2) A látens LVOTO vizsgálata félfekvő ESE során.
- 3) A HRR prognosztikus értékének meghatározása HCM-ben.

Módszerek

A HCM-es betegeket a Stressz echo 2020 tanulmányból és a hozzá tartozó multicentrikus adatbázisból vontuk be. Minden betegnél tünetlimitált dinamikus terheléses echokardiográfiás vizsgálatot végeztünk a beutaló orvos indikációjának megfelelően a klinikai menedzsment részeként. Valamennyi nyugalmi és terheléses echokardiográfiás mérést tapasztalt kardiológusok végeztek, az Amerikai Echokardiográfiás Társaság és az Európai Kardiovaszkuláris Képző Társaság által ajánlott kritériumok szerint. A vizsgálatot végzők mindegyike teljesítette Stressz Echo 2020 quality-kontroll vizsgáit, amelyek során a B-vonalak számszerűsítése és a LV planimetriás térfogatmérés során az inter-obszerver variabilitás <10% volt. A wall motion score indexet a bal

kamra 17 szegmensből álló modelljében az 1-től (normális) 4-ig (diszkinetikus) terjedő négyponos pontrendszer alkalmazásával számítottuk ki. Az új RWMA-t a következőképpen definiáltuk: legalább két LV szegmentum mozgásának legalább egy ponttal történő növekedése a csúcsterheléskor. A HRR-t a 12 elvezetéses EKG-ból számított csúcs/nyugalmi szívfrekvencia hányadosaként számoltuk ki. A verőtérfogatot a végdiasztolés térfogat—végszisztolés térfogat különbségként számoltuk ki. A perctérfogatot következő képlettel számítottuk: verőtérfogat x pulzusszám. A verőtérfogatot és a perctérfogatot a testfelületre normalizáltuk, így kaptuk meg a verőtérfogat- és szívindexet. Az csökkent előterhelési tartalékot úgy definiáltuk, hogy a csúcsterhelési végdiasztolés térfogat kisebb mint nyugalmi végdiasztolés térfogat. A tüdő ultrahangos vizsgálatát nyugalomban és csúcsterheléskor (vagy közvetlenül a terhelés után) a szív vizsgálatához használt szondával végeztük, az elülső és oldalsó mellkasfalakon, a harmadik bordaközökben. A B-vonalakat a mellhártya vonalától az ultrahangkészülék képernyője aljáig terjedő, a tüdő csúszásával szinkronban,

elhalványodás nélkül mozgó, hiperechogén vonalakként definiáltuk. A kumulatív B-vonal pontszámot az egyes területeken észlelt B-vonalak számának összegzésével kaptuk meg. A B-vonalakat akkor tekintettük jelenlévőnek, ha legalább két B-vonalat ki lehetett mutatni.

Az eredmények rövid összefoglalása

A terheléses tüdőpangással kapcsolatos vizsgálatunkban kimutattuk, hogy HCM-es betegekben ESE során a tüdő ultrahangos vizsgálata egyszerű és jól kivitelezhető, a B-vonal megjelenítés sikerességi aránya 100%-os, a képalkotási idő minimális növekedése mellett. Továbbá, hogy B-vonalak a HCM-es betegek kb. 10%-ánál találhatóak nyugalomban, ESE alatt pedig a 30%-uknál. A terheléskor B-vonalakat mutató HCM-es betegeket később diagnosztizálták, és magasabb hirtelen szívhalál rizikó pontszámmal rendelkeztek. A terheléskor B-vonalas betegek nyugalomban magasabb pulzusnyomást mutattak, hasonló szívfrekvencia és perctérfogat mellett, ami arra utalhat, hogy a merev aorta hozzájárul a terhelés alatti rendellenes arterio-ventrikuláris kölcsönhatásokhoz. A

stressz B-vonalak rosszabb nyugalmi és terheléses diasztolés funkcióval, nagyobb nyugalmi és terheléses becsült szisztolés pulmonális artériás nyomással, és a mitrális regurgitáció nagyobb mértékű növekedésével jártak együtt ESE során. Továbbá, a terheléses B-vonalakkal rendelkező HCM-es betegeknek alacsonyabb szívindexük és a szívindex tartalékuk volt, hasonló szívfrekvencia mellett, és gyakrabban mutattak kóros vérnyomásválaszt terhelésre, mint a terheléses B-vonalakkal nem rendelkezők.

A látens LVOTO-ra vonatkozó vizsgálatunk eredményei szerint, a nyugalmi obstrukciót nem mutató, nem szelektált magyar HCM-es betegek közel egynegyedénél lehet ESE során látens LVOTO-t provokálni. Vizsgálatunkba a klinikai tünetektől függetlenül minden nyugalmi LVOTO nélküli HCM-beteget vizsgáltunk. Eredményeink alapján a látens obstruktív HCM-es betegeknél magasabb a kiindulási LVOT grádiens és kisebb a nyugalmi LVOT átmérő, a sem nyugalomban, sem terhelés során obstrukciót nem mutató HCM-es betegekhez képest.

A HRR vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a HRR csökkenése HCM-es betegeknél rosszabb túléléssel jár. Továbbá, hogy a HRR prognosztikus értéke független más ismert prediktív faktoroktól, mint például az életkor vagy a maximális LV falvastagság. A HRR felülmúlta az LVOT grádiensét és a terhelés indukálta hipotenziót a túlélés előrejelzésében, valamint prognosztikus értéke független és additív volt RWMA-hoz képest. A HRR túlélésre vonatkozó prediktív értéke a vizsgálat idején béta-blokkolót szedő ill. nem szedő betegek esetében is megfigyelhető volt. Nemcsak a nyugalmi emelkedett pulzusszám, hanem a rossz terhelhetőség és a csúcsterheléskor mért alacsonyabb szívfrekvencia is hozzájárulhatnak a csökkent HRR-hez, és ezen mindkét tényező meghatározó lehet a HRR prognosztikus értékében.

Következtetések

Bár a terheléses echokardiográfia szerepel a HCM kezelésére vonatkozó jelenlegi irányelvekben, többnyire csak az LVOT grádiens értékelésére szánt eszközként tartják számon. Az ESE azonban egy fontos multifunkciós

eszköz, amelynek kiemelt klinikai jelentősége van a nem obstruktív betegek esetében is. A ESE számtalan hasznos információt szolgáltat a klinikai gyakorlat számára, és az obstrukció megítélésén túl jóval több lehetőséget rejt magában.