

FIZIOLÓGIÁS ÉS PATOLÓGIÁS REMODELLING VIZSGÁLATA SPORTSZÍV ÉS CARDIOMYOPATHIÁK ESETÉN SZÍV MÁGNESES REZONANCIÁS VIZSGÁLAT SEGÍTSÉGÉVEL

Doktori Tézisek
Dr. Czibalmos Csilla

Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola
Semmelweis Egyetem



Témavezetők: Dr. Vágó Hajnalka PhD, egyetemi docens
Dr. Merkely Béla DSc, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Ágoston Gergely PhD, egyetemi adjunktus
Dr. Szabó Gergely PhD, egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Benyó Zoltán DSc, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Zsáry András PhD, egyetemi adjunktus
Dr. Faludi Réka PhD, egyetemi docens

Budapest
2020

BEVEZETÉS

A cardialis remodelling kompenzatorikus mechanizmusként a szívben funkcionális és strukturális változásokat eredményez. A remodelling fogalmát eredetileg a postinfarctusos eltérések (úgy mint hegeképződés, bal kamra dilatáció és spherikus átalakulás) leírására használták, ám hasonló eltérések figyelhetők meg különböző cardiomyopathiákban, valamint az intenzív sporttevékenység hatására kialakuló sportszívben is. A szív mágneses rezonanciás (CMR) vizsgálat a bal és jobb kamrai funkcionális, morfológiai, mechanikai és szöveti változások detektálása révén alkalmas lehet a fiziológiás és patológiás remodelling noninvazív vizsgálatára.

CÉLKITŰZÉSEK

1. A patológiás és fiziológiás remodelling elkülönítése

Célul tűztük ki a fiziológiás és patológiás remodelling jellegzetességeinek vizsgálatát és összehasonlítását egészséges élsportolóknak és cardiomyopathiás betegekben, továbbá azon élsportolók klinikai és CMR jellegzetességeinek vizsgálatát, akiknél hypertrophiás (HCM) vagy arrhythmogén jobb kamrai cardiomyopathia (ARVC) diagnózisát állítottuk fel. Célul tűztük ki olyan CMR paraméterek és hozzá tartozó cut-off értékek létrehozását, melyek segíthetik a patológiás és fiziológiás állapotok elkülönítését.

2. Elektroanatómiai és szöveti karakterizálás

Célunk volt a strukturális és eletrofiziológiai remodelling vizsgálata dilatatív cardiomyopathiás (DCM) betegekben a CMR vizsgálat nyújtotta szöveti és az elektroanatómiai térképezés nyújtotta elektrofiziológiai információ segítségével.

3. A reverz remodelling vizsgálata

Célul tűztük ki továbbá a cardialis resynchronizációs terápia (CRT) hatására létrejövő reverz remodelling vizsgálatát csökkent bal kamra funkciójú, széles QRS-sel és bal Tawara szárblokk (BTSZB) morfológiával bíró, legalább három hónapja optimális gyógyszeres terápián lévő szívelégtelen betegekben a CMR vizsgálat során biventricularis ingerlést alkalmazva. Célunk volt továbbá a biventricularis és asynchron ingerlés során mért funkcionális és mechanikai változások vizsgálata.

MÓDSZEREK

I. Vizsgálati csoportok

1. A patológiás és fiziológiás remodelling elkülönítése

Egészséges élsportolók, sportoló és nem sportoló HCM-es és ARVC-s betegek CMR vizsgálatát végeztük a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán. Megtartott systolés bal kamra funkciójú ($LVEF \geq 50\%$) nem sportoló HCM-es betegeket ($n=194$), illetve nem sportoló ARVC-s betegeket ($n=34$) vontunk be, akiknél a módosított Task Force (TF) kritériumrendszer alapján definitív diagnózist állítottunk fel. További tíz sportolót vizsgáltunk, akiknél a részletes kivizsgálás HCM gyanúját és további nyolc sportolót vizsgáltunk, akiknél ARVC gyanúját igazolta. Panaszmentes, magas dinamikus és legalább közepes statikus komponensű sportágakat űző, minimum heti 15 órát edző élsportolókat vontunk be vizsgálatunkba, akiknél a nyugalmi EKG nem utalt strukturális szívbetegségre. A vizsgált sportágak között szerepelt a kajak-kenu, vízilabda, evezés, kézilabda, gyorskorcsolya, úszás, atlétika, tenisz, sífutás, kosárlabda és kerékpár.

2. Elektroanatómiai és szöveti karakterizálás

Tartós kamrai tachycardia (sVT), nem tartós kamrai tachycardia (nsVT), vagy kamrai extrasystolék (VES) miatt radiofrekvenciás katéteres abláción (RFCA) átesett, egy hónapon belül végzett CMR vizsgálattal rendelkező DCM-es betegek vizsgálatát végeztük a Lipcsei Egyetem Elektrofiziológia Részlegén. A betegbevonás a CMR vizsgálat során mért bal kamra tágulat és csökkent ejekciós frakció alapján történt. Kizárási kritérium volt a szignifikáns koszorúérszűkület, illetve a VES ablációt követően javuló systolés bal kamra funkció. A CMR felvételek és az elektroanatómiai térképek (EAM) kiértékelését két független vizsgáló végezte, egy harmadik vizsgáló felelt az EAM és CMR felvételek összevetéséért. A betegek utánkövetését az implantálható cardioverter defibrillátor (ICD) készülékek lekérdezése és Holter EKG segítségével végeztük.

3. A reverz remodelling vizsgálata

Prospektív egycentrumos vizsgálatunkba szívelégtelen betegeket vontunk be, akiknél a Szív- és Érgyógyászati Klinikán CMR vizsgálatot és CRT implantációt végeztünk. A beválasztás feltétele volt az előzetesen diagnosztizált és legalább három hónapja gyógyszeresen kezelt szívelégtelenség (New York Heart Association (NYHA) II-III funkcionális stádium), széles QRS ($QRS > 150ms$) és típusos BTSZB, valamint a súlyos fokban csökkent bal kamrai

ejekciós frakció ($LVEF \leq 35\%$). Kizárási kritériumnak tekintettük a CMR vizsgálat vagy CRT implantáció bármely kontraindikációját.

A vizsgálatba bevont betegeknél MR kondicionális CRT-P vagy CRT-D eszközt implantáltunk. Az implantáció előtt baseline kontrasztanyagot CMR vizsgálatot, majd 6 hónap \pm 14 nappal később nonkontrasztos kontroll CMR vizsgálatot végeztünk biventricularis ingerlés (DOO) és jobb pitvari ingerlés (AOO) mellett. A kontroll CMR vizsgálat előtt és után egyaránt rögzítettük az eszköz paramétereit (pl. impedancia, threshold, sensing, telep élettartam). Baseline és a kontroll vizsgálat során proBNP-t mértünk és 12-elvezetéses EKG-t készítettünk. A betegeket a CRT-re adott választ az alábbiak szerint csoportosítottuk: 1) super-responder: bal kamrai végsystolés volumen index (LVESVi) csökkenés $>30\%$, 2) responder: LVESVi csökkenés $>15\%$, 3) non-responder: LVESVi csökkenés $<15\%$.

II. Képzés és kiértékelés

1. A patológiás és fiziológias remodelling elkülönítése

A CMR vizsgálatokat egy 1.5 T MR scanneren végeztük (Achieva, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). A bal és jobb kamrai ejekciós frakciók és volumenek meghatározásához retrospektív kapuzott balanced steady-state free precession (bSSFP) mozgóképeket készítettünk 2-, 4-üregű és bal és jobb kamrai kiáramlási traktus síkjában, valamint rövidtengelyi síkokban lefedve a teljes bal és jobb kamrát. Kontrasztanyag adását követően 10-20 perccel késői kontrasztanyag-halmozásos felvételeket készítettünk a fent említett síkokban.

A HCM-es betegeknél és a hozzájuk illesztett sportolói kontrollcsoportban a rövidtengelyi mozgófelvételeken a Medis QMass 7.6 kvantifikációs szoftver segítségével (Medis Medical Imaging Software, Leiden, The Netherlands) elvégeztük a manuális endo- és epicardialis kontúrok meghatározását, mely révén a hagyományos kiértékelő módszerrel (CQ), illetve a trabekulák és papilláris izmok kvantifikálására is alkalmas módszerrel (TQ) is meghatároztuk a bal kamrai ejekciós frakciót (LVEF), a testfelszínre indexált volumeneket (LVESVi, LVEDVi, LVSVi) és izomtömeget (LVMi). A bal kamra hypertrophia és geometria további jellemzése céljából maximális végdiastolés falvastagságot mértünk és mindkét kiértékelő módszerrel meghatároztuk az alábbi paramétereket: bal kamrai maximális végdiastolés falvastagság/végdiastolés volumen index arány ($EDWT(mm)/LVEDVi(ml/m^2)$), bal kamrai izomtömeg/végdiastolés volumen arány ($LVM(g)/LVEDV(ml)$). A TQ módszer segítségével meghatároztuk a trabekulatömeget ($TPM\% (TPM(g)/LVM(g)*100)$).

Az ARVC-s betegcsoportban és a hozzájuk illesztett sportolói kontrollcsoportban a hagyományos bal kamrai (LV) és jobb kamrai (RV) ejekciós frakciók, volumenek és izomtömegek meghatározásán túl a hossz tengelyi mozgófelvelelek alapján strain analízis végeztünk. Feature tracking analízis segítségével globális bal és jobb kamrai, valamint regionális jobb kamrai szabad fali strain analízist végeztünk. Meghatároztuk a jobb kamrai basalis, midventricularis és apicalis longitudinális strain, strain rate-et, valamint átlag és minimum értékeket számítottunk.

2. Elektroanatómiai és szöveti karakterizálás

A CMR vizsgálatokat egy 1.5 T MR scanneren végeztük (Philips Ingenia, The Netherlands). A fent leírtak szerint bSSFP mozgóképeket és késői kontrasztanyag-halmozásos felvételeket készítettünk. Az ICD-vel, vagy CRT-vel rendelkező betegek esetén a késői kontrasztanyag-halmozásos felvételekhez a wideband technikát alkalmaztuk. Az IntelliSpace Portal 6, Philips Healthcare szoftver segítségével a rövidtengelyi mozgófelvelelek alapján meghatároztuk a bal kamrai paramétereket (LVEF, LVEDVi, LVESVi, LVSVi, és LVMi), a késői kontrasztanyag-halmozásos felvételek alapján meghatároztuk a fibrózis jelenlétét, mintázatát és kiterjedését. A hegvantifikációhoz a full-width half maximum (FWHM) módszert alkalmaztuk.

A bal kamra endo-, illetve epicardialis elektroanatómiai térképezését sinus ritmus vagy kamrai ingerlés során CARTO-rendszer segítségével és 3,5 mm-es hegyű katéterrel végeztük (Navistar Thermocool, Biosense Webster Inc.). Bipoláris (30-500Hz) electrocardiogramokat rögzítettünk, melyeknek off-line értékelését végeztük. A perivalvularis régiókat kizártuk. A low-voltage areát az ischaemiás betegcsoportban alkalmazott küszöbértékeknek megfelelően definiáltuk: <1,5 mV. A heg eloszlását a 17-szegmentumos bal kamra modell alapján határoztuk meg. A VT exit pontját pace-mappinggel határoztuk meg (pacing alatt mért stimulus-QRS távolság <80 ms). A CMR felvételek és az EAM alapján meghatározott késői kontrasztanyag-halmozás (LGE) és low-voltage area összevetését először a standard 1,5 mV-os küszöbérték alapján végeztük. Az anatómiai és elektromos egyezést az alábbiak szerint határoztuk meg: jó egyezésnek tekintettük, ha az EAM és CMR minden szegmentumban egyezést mutatott, részleges egyezésnek, ha az EAM és CMR legalább egy szegmentumban, vagy egy szomszédos szegmentumban átfedést mutatott. Amennyiben nem találtunk átfedést az EAM és CMR között, az EAM küszöbértékén manuális módosítását alkalmaztuk az optimális egyezés eléréséig. Végül kvantifikáltuk az újonnan meghatározott low-voltage areák területét, és összevetettük a maximális endo- és epicardialis low-voltage area valamint az LGE kiterjedését és elhelyezkedését. Az ablációt sikeresnek tekintettük, amennyiben a VT

abláció után programozott kamrai extrastimulációval nem volt kiváltható sVT. VES abláció esetén a sikerességnek a VES-ek teljes eliminációját tekintettük.

3. A reverz remodelling vizsgálata

A CMR vizsgálatokat egy 1.5 T MR scanneren végeztük (Achieva, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). A fent leírtaknak megfelelően hossz- és rövidtengelyi síkokban bSSFP, valamint hossz- és három rövidtengelyi síkban (basalis, midventricularis, apicalis) magas időbeli felbontású bSSFP mozgóképeket készítettünk. A baseline vizsgálatok során késői kontrasztanyag-halmozásos felvételeket is készítettünk 10-20 perccel a kontrasztanyag adása után. A 6 hónapnál készült kontroll CMR vizsgálatok során a vizsgálat alatt az implantált eszközök leírásának megfelelő SAR (whole body specific absorption rate) értékeket alkalmaztunk és az implantált eszközök okozta műtermékek kiküszöbölése céljából CRT-D-k esetén spoiled gradient echo (SGE) mozgóképeket készítettünk. A kontroll CMR vizsgálatok során a betegek monitorozását MR kondicionális monitorrendszerrel végeztük (Invivo Precess 3160, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). A felvételek kiértékelése a Medis Suite 3.0 szoftver (Medis Medical Imaging Systems, Leiden, The Netherlands) segítségével történt. A fent leírt módon meghatároztuk a bal és jobb kamrai ejekciós frakciókat, volumeneket, izomtömegeket, továbbá a bal kamrai remodelling jellemzése céljából meghatároztuk az alábbi paramétereket: 2D sphericitás index (végdiastolés SA/LA átmérő), 3D sphericitás index ($ESV / (4/3 \times \pi \times (\text{végdiastolés LA átmérő} / 2)^3)$) and relatív falvastagság ($RWT = 2 \times EDWT / \text{végdiastolés LA átmérő}$). Feature tracking analízis segítségével meghatároztuk a globális bal kamrai longitudinális (GLS), circumferentialis (GCS) és radialis (GRS) strain értékeket. A globális bal kamrai dyssynchroniát a mechanikus diszperzióval jellemeztük, mely a 16 bal kamrai segmentumban mért maximális longitudinális és circumferentialis strain eléréséig eltelt idő szórásából adódott (SD long TTP és SD circ TTP). A regionális dyssynchroniát a maximális septalis és lateralis transversalis elmozdulás között eltelt idő különbségéből határoztuk meg. Az eltérő szívfrekvenciából adódó különbséget kiküszöbölése céljából a regionális dyssynchronia értékekét standard 1000 ms-os szívciklusra vonatkoztattuk. A baseline CMR során készült késői kontrasztanyag-halmozásos felvételek alapján meghatároztuk a fibrózis jelenlétét és mintázatát.

A CRT készülékeket a CMR vizsgálat előtt, a különböző programozási módok között, illetve a CMR vizsgálat végeztével lekérdeztük. A Medtronic készülékek esetén a biventricularis ingerlés mágnesben történő megőrzése érdekében az ún. SureScan beállítás helyett manuális

beállításokat alkalmaztunk a Medtronic technikusának javaslatai szerint. A CMR vizsgálat ideje alatt a tachyarrhythmia detekciót és terápiát felfüggesztettük. Pitvari ingerlés esetén (AOO) SureScan beállítást alkalmaztunk a DOO során alkalmazott ingerlési frekvenciával. A Biotronik Intica 7 HF-T esetén MR safe beállítást alkalmaztunk, mely során a biventricularis ingerlés a mágneses térben is megtartott. Mivel az MR safe mód esetén AOO ingerlés nem programozható, az egy Biotronik CRT-vel vizsgált beteg esetében AOO ingerlés helyett pacing off módot alkalmaztunk.

III. Statisztikai analízis

A folytonos változók esetén átlag és szórás értékeket tüntettünk fel.

A patológiás és fiziológiás remodelling vizsgálata során a HCM-es betegek és sportolók összehasonlítása során a normalitás függvényében lineáris és median regressziót alkalmaztunk, illetve életkorra és szívfrekvenciára adjustáltunk. Az ARVC-s betegek és sportolók összehasonlítása során normalitás függvényében t próbát vagy Mann-Whitney U próbát alkalmaztunk. Az egyes paraméterek diagnosztikus pontosságának elemzésére ROC (receiver operating characteristic) analízist végeztünk a görbe alatti terület (AUC) megadásával, és meghatároztuk az egyes paraméterekhez tartozó optimális cut-off értékeket. Az AUC értékeket az alábbiak szerint értékeltük: 0,9–1,0 kiváló, 0,75–0,9 jó, 0,6–0,75 megfelelő, 0,5–0,6 gyenge.

Az elektroanatómiai és szöveti karakterizálás vizsgálata során a normalitást Shapiro-Wilk próba segítségével határoztuk meg, majd ez alapján az egyes csoportok közötti összehasonlításra t próbát, illetve Mann-Whitney U próbát alkalmaztunk, továbbá korrelációs analízist végeztünk.

A reverz remodelling vizsgálata során a baseline és kontroll paraméterek összehasonlításra normalitás függvényében egymintás t próbát, illetve Wilcoxon próbát alkalmaztunk. A bal kamrai dyssynchronia és remodelling paraméterek közötti összefüggés mértékét Pearson korreláció segítségével vizsgáltuk.

A statisztikai próbák eredményeit $p \leq 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak. A statisztikai analízist az SPSS 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA) és a MedCalc szoftver (version 17.9 Ostend, Belgium) segítségével végeztük.

EREDMÉNYEK

1. A patológiás és fiziológiás remodelling elkülönítése

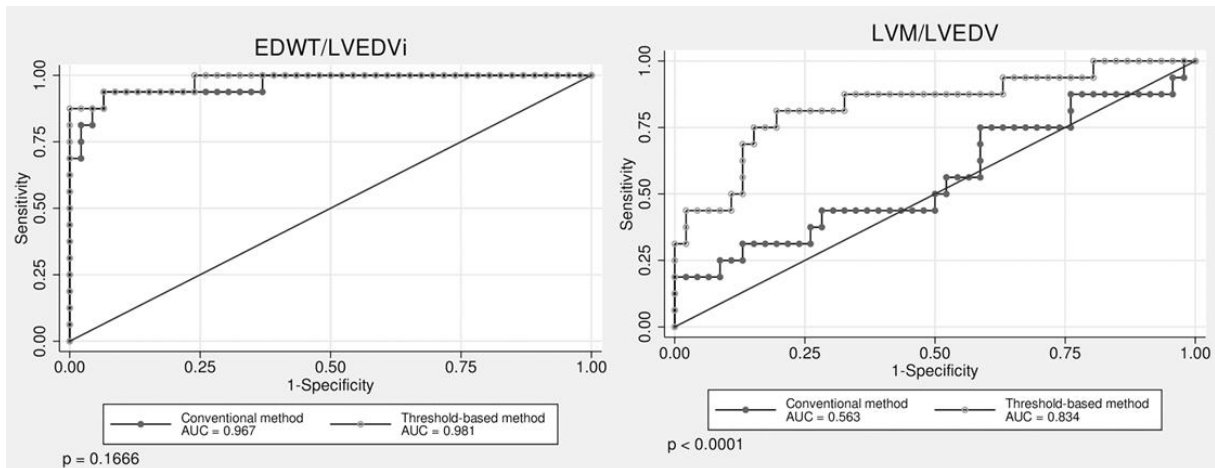
HCM és sportszív

A férfi HCM-es betegek 14,8%-a, férfi sportolók 47,5 %-a, női HCM-es betegek 19,8 %-a, míg női sportolók 4,1%-a tartozott a szürke zónába (EDWT 13-16 mm). A nem sportoló HCM-es betegek (n=194, 50,2±13,6 év, 108 férfi) 75%-ában alakult ki LGE, míg az egészséges sportolói kontroll csoportban (n=150, 24,2±4,8 év, 101 férfi, férfi: 22,1±5,1 és nő: 21,2±3,5 óra edzés/hét) senkinél nem ábrázolódt LGE. Az LGE jelenléte kiváló pozitív prediktív értéket (100%) és alacsonyabb negatív prediktív értéket (70%) mutatott. A sportindexek mind a hagyományos (CQ), mind a trabekula kvantifikációs módszerrel (TQ) meghatározva alacsonyabbnak bizonyultak sportolók esetén, mint HCM-es betegekben. A HCM-es betegek és sportolók esetén a két kvantifikációs módszerrel meghatározott paramétereket az **1. táblázatban** tüntettük fel.

	Férfi sportoló (n=101)	Férfi HCM (n=108)	Női sportoló (n=49)	Női HCM (n=86)
EDWT (mm)	12,6±1,3 ^{*‡}	22,1±5,4 [#]	10,4±1,2 [#]	19,7±5,2
Max/min EDWT	1,93±0,30 ^{*‡}	3,56±1,53	2,17±0,45 [#]	3,86±1,63
Hagyományos kvantifikációs módszer				
LVEF _{CQ} (%)	57,4±4,36 [*]	62,2±7,29 [#]	58,4±4,51 [#]	63,8±8,31
LVESVi _{CQ} (ml/m ²)	52,6±9,60 ^{*‡}	35,2±10,1 [#]	44,7±7,72 [#]	29,1±9,67
LVEDVi _{CQ} (ml/m ²)	123±14,0 ^{*‡}	91,6±16,7 [#]	107±11,2 [#]	79,9±13,8
LVSVi _{CQ} (ml/m ²)	73,2±14,8 ^{*‡}	57,5±11,1 [#]	62,5±6,80	50,7±9,96
LVMi _{CQ} (g/m ²)	90,3±14,7 ^{*‡}	99,9±34,0 [#]	65,9±10,7	76,9±22,9
Max EDWT/LVEDVi _{CQ}	0,10±0,02 [*]	0,25±0,08	0,10±0,02 [#]	0,25±0,07
LVM _{CQ} /LVEDV _{CQ} (g/ml)	0,75±0,13 ^{*‡}	1,08±0,30	0,62±0,10 [#]	0,97±0,25
Trabekula kvantifikációs módszer				
LVEF _{TQ} (%)	65,7±4,9 [*]	71,9±9,0 [#]	65,7±6,4 [#]	74,4±8,6
LVESVi _{TQ} (ml/m ²)	34,9±7,4 ^{*‡}	18,6±6,5 [#]	30,4±7,1 [#]	14,5±6,3
LVEDVi _{TQ} (ml/m ²)	101,0±12,1 ^{*‡}	66,2±11,1 [#]	89,3±10,1 [#]	57,0±11,1
LVSVi _{TQ} (ml/m ²)	66,3±7,6 ^{*‡}	47,6±10,2 [#]	58,8±7,1 [#]	42,3±9,7
LVMi _{TQ} (g/m ²)	113,0±16,8 ^{*‡}	126,0±40,5 [#]	84,3±12,1 [#]	101,0±27,8
Max EDWT/LVEDVi _{TQ}	0,13±0,02 [*]	0,34±0,10	0,12±0,02 [#]	0,36±0,12
LVM _{TQ} /LVEDV _{TQ} (g/ml)	1,13±0,16 ^{*‡}	1,93±0,60	0,95±0,14 [#]	1,83±0,56
TPM (g)	44,8±11,5 ^{*‡}	55,6±17,5 [#]	32,1±7,7	40,5±11,1
TPMi (g/m ²)	21,4±4,8 ^{*‡}	27,4±8,6 [#]	17,7±4,2	23,0±6,5
TPM% = $\frac{TPM [g]}{LVM [g]} \times 100$ (%)	19,0±3,7 ^{*‡}	22,1±4,6	21,1±4,7	23,1±4,1

1. táblázat: férfi és női nem sportoló HCM-es betegek és sportolók CMR paraméterei (átlag±SD).
* szignifikáns eltérés a férfi HCM-es csoporthoz képest, # szignifikáns eltérés a női HCM-es csoporthoz képest, ‡ szignifikáns eltérés a női sportolókhöz képest.

A EDWT/LVEDVi TQ és CQ módszerrel meghatározva nem mutatott szignifikáns különbséget a diagnosztikus pontosság tekintetében, LVM/LVEDV esetén a TQ módszer mind férfiak, mind nők esetén magasabb diagnosztikus pontossággal bírt, mint a CQ ($p < 0,001$). A sport indexek a szürke zónába eső férfiak esetén is magas diagnosztikus pontossággal bírtak, az LMV/LVEDVi esetén ebben az alcsoportban is a TQ módszer bizonyult hatékonyabbnak (**1 ábra**).



1. ábra: Sportindexek diagnosztikus pontossága a két kiértékelő módszer esetén.

A sportindexekhez tartozó cut-off értékeket a **2. táblázatban** tüntettük fel. Férfiak és nők esetén – a CMR paraméterekben megfigyelt különbségek ellenére – a feltüntetett cut-off értékek egyaránt alkalmazhatók.

	Cut-off érték	AUC	Szenzitivitás	Specifitás	PPV	NPV	Helyesen besorolt esetek
Hagyományos kvantifikációs módszer							
EDWT/LVEDVi _{CQ} (mm×m ² /ml)	>0,14	0,998	99,5	98,0	95,5	99,3	99,4
LVM _{CQ} /LVEDV _{CQ} (g/ml)	>0,82	0,873	77,84	86,7	88,3	75,1	93,6
Trabekula kvantifikációs módszer							
EDWT/LVEDVi _{TQ} (mm×m ² /ml)	>0,17	0,999	99,0	99,3	99,5	98,7	99,4
LVM _{TQ} /LVEDV _{TQ} (g/ml)	>1,27	0,948	89,2	91,3	93,0	86,7	94,4

2. táblázat: A két kiértékelő módszerrel meghatározott sportindexekre létrehozott cut-off értékek és ezek diagnosztikus pontosságát jellemző paraméterek. PPV: Positive predictive value, NPV: negative predictive value

A sportolói HCM-es csoportban (n=10, 9 férfi, 31±10 év, 14,4±6,5 óra edzés/hét) a betegek 50%-a esett a szürke zónába (13-16 mm) és 40%-uknál volt jelen LGE a hypertrophiás segmentumokban és/vagy az inzerciós pontokban. A sportindexekre meghatározott cut-off értékek alapján a 10 HCM-es sportolóból az EDWT/LVEDVi_{CQ} 9, EDWT/LVEDVi_{TQ} 9, LVM_{CQ}/LVEDVi_{CQ} 8 és az LVM_{TQ}/LVEDVi_{TQ} 10 esetben esett kóros tartományba.

ARVC és sportszív

A vizsgálatunkba bevont ARVC-s nem sportoló betegek (n=34; 40,5 ± 13,4 év; 22 férfi) 18%-ában igazolódott pozitív családi anamnézis, 59%-ban dokumentáltunk sVT-t vagy VF-t, és 12%-uk esett át abortált hirtelen szívhalálon. Az átlagos TF score (major = 2 pont, minor = 1 pont) 4,9 pont volt. Biventricularis érintettség 71%-ban, LGE 69%-ban volt jelen.

Az egészséges sportolói csoportban (31,8±6,1 év; 22 férfi; 18,6±2,2 óra edzés/hét) nem igazolódott LGE vagy regionális jobb kamrai falmozgászavar, ám a RVEDVi a férfi sportolók 100%-ában és a női sportolók 83,3%-ában a major TF kritérium tartományába esett (férfiakban >110 ml/m²; nőkben >100 ml/m²). Egy sportoló esetében sem mértünk 45% alatti RVEF-t, 45 és 50% közötti RVEF-et 5 esetben (14,7%) találtunk.

Az egészséges sportolók magasabb LVEDVi, LVSVi, LVMi és RVSVi értékekkel bírtak, mint a nem sportoló ARVC-s betegek, az RVEDVi tekintetében nem volt szignifikáns különbség. Egészséges sportolóknál a LVEF és RVEF egyaránt alacsonyabbnak bizonyult. A RV GLS az ARVC-s betegekben alacsonyabb volt, mint a sportolói csoportban. A regionális strain értékek (RV mid strain, RV mid strain rate, átlag és minimum regionális strain és strain rate) is szignifikáns eltérést mutattak a két csoport között.

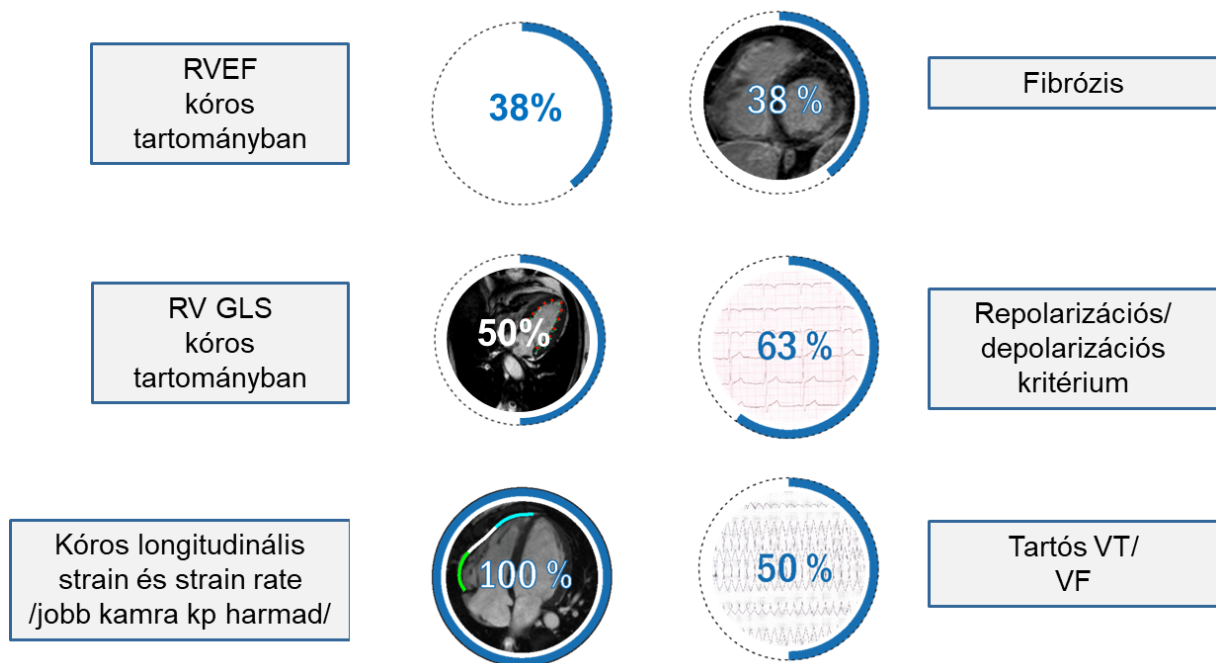
A TF kritériumrendszerben szereplő CMR paraméterek közül a RVEF jó (AUC=0,830) diagnosztikus pontossággal bírt, míg a RVEDVi nem bizonyult hatékony diagnosztikus paraméternek (AUC=0,599). A vizsgált CMR paraméterekhez tartozó AUC és cut-off értékeket a **3. táblázatban** tüntettük fel.

	Cut-off érték	AUC	Szenzitivitás	Specifititás	p
CMR Task Force kritériumok					
RVEF	≤ 45,8	0,830	67,65	100,00	0,0001
RVEDVi	> 150,8	0,599	29,41	94,12	NS
Globalis bal és jobb kamrai strain értékek					
LV GLS	> -17,7	0,596	32,35	94,12	NS
LV GCS	> -22,5	0,643	38,24	100,00	0,0386
LV GRS	≤ 41,8	0,607	41,18	94,12	NS
RV GLS	> -20,1	0,726	50,00	97,06	0,0004
Regionális job kamrai strain és strain rate értékek					
RV basalis strain	< -35,8	0,634	70,59	58,82	NS
RV midventricularis strain	> -25,6	0,767	70,59	82,35	0,0001
RV apicalis strain	> -23,9	0,694	55,88	85,29	0,0042
RV átlag strain	> -29,4	0,772	73,53	76,47	0,0001
RV minimum strain	> -18,1	0,786	70,59	85,29	0,0001
RV basalis strain rate	> -1,3	0,665	58,82	85,29	0,0195
RV midventricularis strain rate	> -1,4	0,686	82,35	50,00	0,0045
RV apicalis strain rate	> -0,9	0,606	38,24	91,18	NS
RV átlag strain rate	> -1,13	0,665	52,94	88,24	0,0175
RV minimum strain rate	>0,8	0,702	55,88	82,35	0,0014

3.táblázat: A TF kritériumrendszerben szereplő CMR paraméterek és a globális és regionális feature tracking analízis segítségével meghatározott paraméterek esetén számított cut-off értékek és ezek diagnosztikus pontosságát jellemző paraméterek.

A 8 sportoló ARVC-s beteg (27,6±3,3 év; 7 férfi; 18,9±4,6 óra edzés/hét) esetén az általunk felállított cut-off értékek alapján a RVEF mindössze 3 esetben volt patológiás tartományban. A betegek felében normál RV GLS-t mértünk, a regionális longitudinális strain azonban 7, a

regionális longitudinális strain rate pedig mind a 8 esetben a patológiás tartományba esett (2. ábra).



2. ábra: A sportoló ARVC-s betegek klinikai és CMR jellegzetességei.

2. Elektroanatómiai és szöveti karakterizálás

Vizsgálatunkba 50 kamrai ritmuszavar miatt RFCA-n átesett DCM-es beteget vontunk be (58 ± 15 év, 78% férfi, $LVEF=35,5\% \pm 12\%$; $LVEDVi=121 \pm 43 \text{ ml/m}^2$). Közülük 21 esetben (44%) sVT, 22 esetben (42%) pleomorph VES vagy nsVT, 7 esetben (14%) pedig a bal kamrai kiáramlási pályából vagy az aorta tasakokból eredő VES ablációt végeztünk.

LGE 16 betegnél (32%) volt jelen (LGE+). Epicardialistól midmyocardialisig terjedő LGE 8 esetben, tisztán midmyocardialis LGE 5 esetben, subendocardialistól midmyocardialisig terjedő LGE 3 esetben volt jelen. LGE az ICD-vel élő betegek 63%-ában, míg ICD nélkül élő betegeknek csak 13%-ában volt jelen ($p < 0,001$). A sVT-vel ablált betegek 71,4%-ában, az nsVT-vel ablált betegeknek mindössze 4,8%-ában alakult ki LGE, míg az LVOT-ból eredő VES abláción átesett betegek körében nem volt jelen LGE ($p < 0,0001$). Az LGE átlagos kiterjedése $10,6 \pm 6,2$ g, a bal kamrai izomtömegre vonatkoztatva pedig $8,73\% \pm 5,4\%$ volt. Összesen 23 betegnél igazolódott low-voltage area ($< 1,5$ mV), közülük 16 tartozott a sVT, 7 pedig nsVT vagy VES miatt ablált csoportba.

A 16 LGE+ beteg esetén a low-voltage area és LGE lokalizációjában 4 esetben (8%) jó egyezést, 9 esetben (18%) részleges egyezést találtunk, 3 esetben (6%) pedig nem volt

egyezés. Low-voltage area (<1,5 mV) LGE nélkül 7 betegben (14%) volt jelen, 27 betegnél (54%) sem low-voltage area, sem LGE nem igazolódott. A VT exit pontjának lokalizációja az LGE+ betegeknél 16-ból 12 esetben megfelelt az LGE-t mutató területeknek, két betegben részleges egyezést mutatott, két esetben pedig nem volt jelen LGE. Az LGE mérete és a low-voltage area (<1,5mV) kiterjedése között nem találtunk szignifikáns korrelációt ($p=0,351$).

A LGE+ esetekben a bipoláris thresholdokat manuálisan módosítottuk, hogy javítsuk az LGE-vel mutatott egyezést. Így az alábbi, újonnan meghatározott bipoláris thresholdokat hoztunk létre: medián 1,5 (Q1-Q3: 1,5–2,75) mV, átlag $1,97 \pm 0,92$ mV. Az új bipoláris thresholddal meghatározott low-voltage area szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a LGE kiterjedésével (%) ($r=0,559$).

Sikeres ablációt 16-ból 12 esetben értünk el (75%), VT recurrencia 7 esetben (44%) lépett fel az egy éves utánkövetés során. A VT exit pontja a 7 rekurrens VT-s betegből 5 esetben az LGE területén volt található. A low-voltage area kiterjedése nem mutatott eltérést a VT rekurrenciát mutató és nem mutató csoportban. VT rekurrencia esetén azonban szignifikánsan nagyobb volt az LGE kiterjedése ($12,0 \pm 5,76\%$ vs $6,9 \pm 3,4\%$; $p=0,049$).

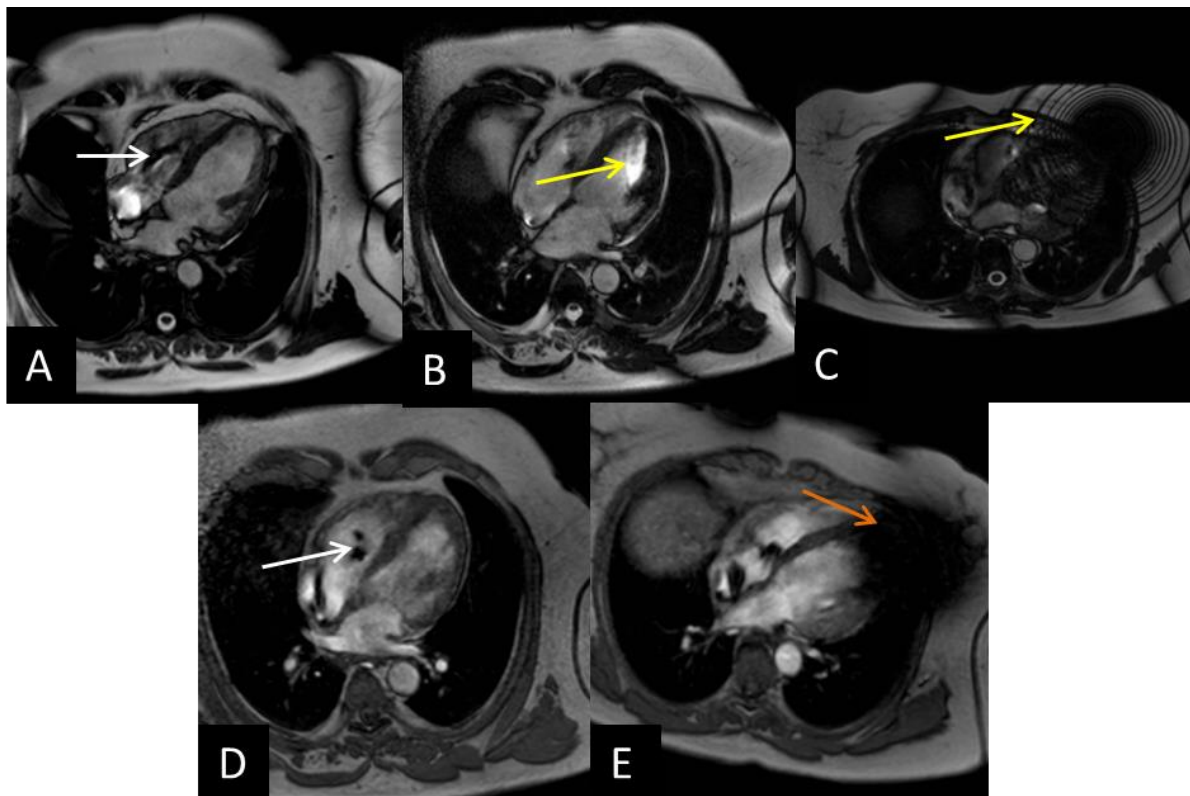
3. A reverz remodelling vizsgálata

A vizsgálatba 13 beteg került bevonásra (64 ± 7 év, 38% férfi). Az esetek 62%-ában végeztünk CRT-D implantációt. Az implantációt megelőzően elvégzett invazív coronarographia és a LGE mintázat alapján non-ischemiás etiológia tíz betegnél (77%), ischaemiás etiológia egy betegnél (8%) és kevert etiológia két betegnél (15%) igazolódott. Egy beteg anamnézisében szerepelt acut myocardialis infarctus és percutan coronaria interventio. Egy beteg esetén nem alakult ki LGE, egy betegnél volt jelen lezajlott infarctusra utaló subendocardialis LGE, két betegnél kevert etiológiára utaló subendocardialis és midmyocardialis LGE ábrázolódott. Kilenc betegnél láttunk tisztán non-ischemiás késői kontrasztanyag-halmozást: 5 betegnél DCM-re jellegzetes septalis midmyocardialis halmozást, három betegnél fokális foltos midmyocardialis halmozást, egy betegnél lezajlott myocarditisre utaló subepicardialis halmozást.

Az AOO és biventricularis ingerlés alatt végzett kontroll CMR vizsgálat 46 ± 6 percig tartott, mely közben egy betegnél sem lépett fel supraventricularis vagy kamrai ritmuszavar. Egy betegnél a vizsgálatot követően pitvarfibrillációt észleltünk, a vizsgálat napján sikeres gyógyszeres cardioversiót végeztünk amiodarone adásával, ismételt pitvarfibrilláció nem lépett fel. Egy beteg esetében sem észleltünk pacemaker diszfunkciót, a CMR vizsgálat előtt és után mért paraméterek nem mutattak szignifikáns eltérést (ingerlési küszöb: pitvari: $0,0 \pm$

0,1V, RV és LV elektróda: $0,0 \pm 0,0V$; impedancia változás: pitvari: $-21,2 \pm 23,9 \Omega$, RV: $-0,4 \pm 17,3 \Omega$, LV elektróda: $-29,2 \pm 32,6 \Omega$, sokk impedancia változás: $-0,4 \pm 2,3 \Omega$).

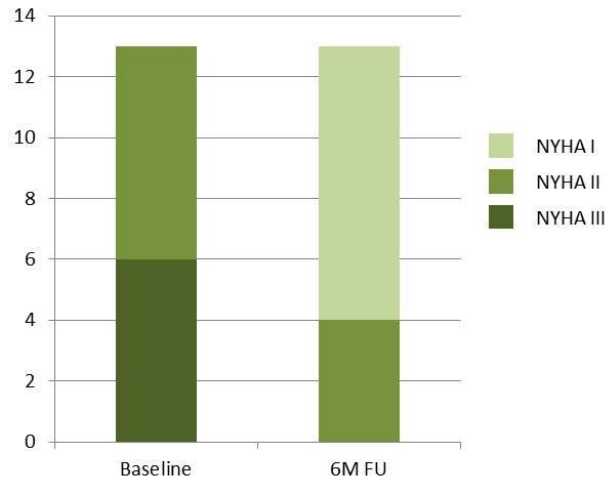
Minden betegnél bal oldali implantáció történt. A bSSFP felvételeken minden CRT-D estén műterméket láttunk a szív vetületében, ezért a képminőség javítása céljából SGE mozgófelvételek is készültek. Az SGE felvételek kiértékelését csak két beteg (három, ill. két bal kamrai szegmentum) esetén zavarták műtermékek. A nem megfelelő képminőség miatt a regionális dyssynchronia analízisből két beteg, a globális dyssynchronia és strain analízisből egy beteg került kizárásra. A készülékek okozta műtermékeket a **3. ábra** szemlélteti.



3. ábra: bSSFP (A-C) és SGE felvételek (D,E) 6 hónappal a CRT implantációt követően. A CRT-P eszközök esetén a bSSFP felvételeken a generátor okozta műtermék (sárga nyíl) nem érinti a szívet (A), az elektróda okozta műtermék (narancssárga nyíl) nem zavarja a felvételek értékelését. A CRT-D eszközök esetén a bSSFP felvételeken a generátor okozta sötét off-resonance műtermék van jelen (B,C). A SGE felvételek az esetek többségében lehetővé teszik a felvételek kiértékelését (D), ám néhány esetben korlátozottan értékelhetők (E).

Hat hónappal a CRT implantációt követően két beteg nem mutatott klinikai javulást, 11 beteg állapota javult és alacsonyabb NYHA funkcionális stádiumba kerültek (**4. ábra**). A proBNP (1186 ± 863 vs 323 ± 271 pg/ml, $p < 0,05$) és QRS szélesség (165 ± 9 vs 128 ± 27 , $p < 0,01$) tekintetében szignifikáns javulást mértünk. A LVESVi csökkenése alapján 11 beteg bizonyult

szuper-respondernek, egy respondernek és egy beteg non-respondernek (ebben az esetben 9%-os LVESVi csökkenést mértünk).



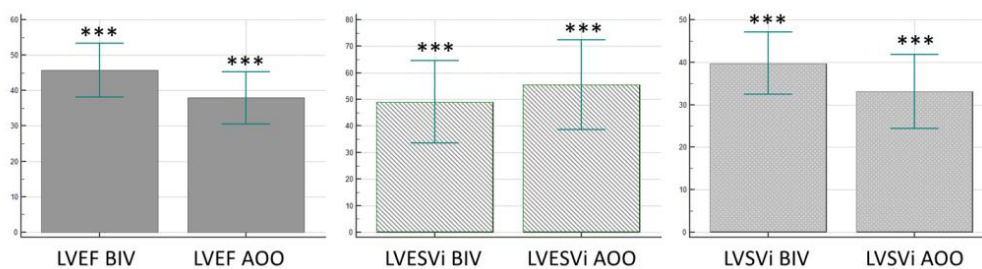
4. ábra: NYHA funkcionális stádium baseline és 6 hónappal a CRT implantációt követően. A funkcionális stádium tekintetében a betegek 85%-ában láttunk javulást.

A baseline és a 6 hónapos kontroll során biventricularis ingerlés alatt mért CMR paraméterek tekintetében szignifikáns javulást tapasztaltunk: a LVEF szignifikánsan javult (27 ± 7 vs $46\pm 8\%$; $p < 0,001$), a LVEDVi (144 ± 29 vs 89 ± 20 ml/m², $p < 0,001$) és LVESVi csökkent (104 ± 31 vs $49,16$ ml/m²; $p < 0,001$). A bal kamrai remodelling indexek szignifikáns javulást mutattak (2D sphericitás: $0,70 \pm 0,11$ vs $0,61 \pm 0,12$, $p < 0,001$; 3D sphericitás: $0,44\pm 0,12$ vs $0,28\pm 0,11$, $p < 0,01$; RWT: $0,33\pm 0,08$ vs $0,45\pm 0,09$, $p < 0,001$). A globális bal kamrai strain paraméterek szintén szignifikánsan javultak (GLS: $-13,4\pm 4,7$ vs $-17,3\pm 3,0$, $p < 0,05$; GCS: $-10,8\pm 4,5$ vs $-21,3\pm 4,9$, $p < 0,001$; GRS: $25,9\pm 11,7$ vs $38,8\pm 10,8$, $p < 0,01$). A globális dyssynchronia tekintetében a circumferentialis mechanikus diszperzió javult ($20,5\pm 5,5$ vs $13,4\pm 3,4$, $p < 0,001$), míg a longitudinális mechanikus diszperzió nem mutatott szignifikáns változást. A regionális dyssynchronia tekintetében jelentős javulást mértünk (362 ± 96 vs 104 ± 66 ms, $p < 0,001$). A regionális dyssynchronia csökkenése pozitív korrelációt mutatott a LVESV csökkenésével ($p < 0,05$, $r = 0,63$) és a LVEF növekedésével ($p < 0,05$, $r = 0,66$), valamint negatív korrelációt a RWT-vel ($p < 0,05$, $r = -0,61$).

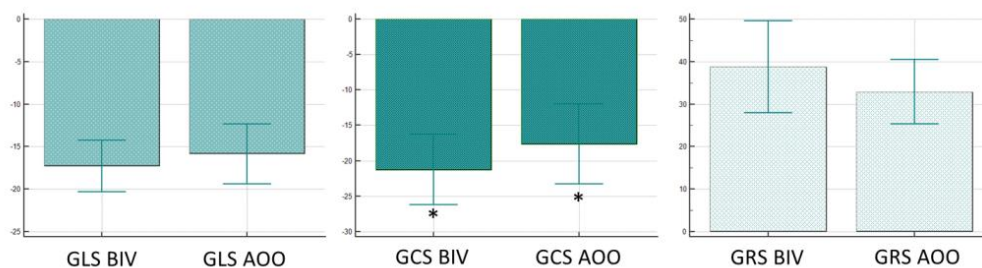
A 6 hónapos CMR vizsgálat során a biventricularis és AOO ingerlés során mért paramétereket összevetve is szignifikáns változásokat mértünk. AOO ingerlésre váltva a LVEF ($45,7\pm 7,6$ vs

37,9±7,4%, p <0,001), LVSVi (39,8±7,3 vs 33,1±8,7 ml/m², p <0,001), LVESVi (49,0±15,5 vs 55,5±16,9 ml/m², p <0,001), valamint a GCS azonnali romlását (-21,3±4,9 vs -17,7±5,6, p <0,05) észleltük. A mechanikus diszperzió (SD circ TTP 13,4±3,4 vs 17,0±4,4, p <0,05) és a regionális dyssynchronia azonnali növekedést (98±66 vs 335±148 ms, p <0,001) mutatott (5. ábra).

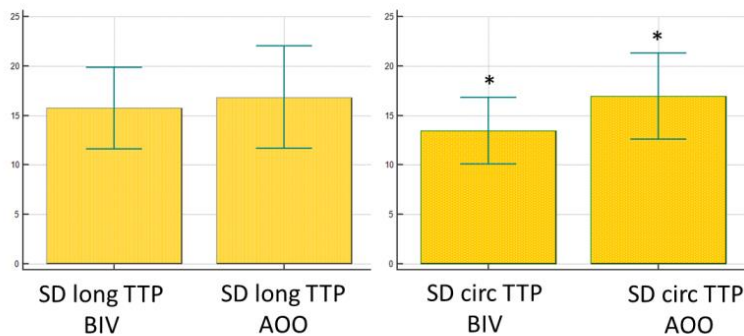
EF and volumes



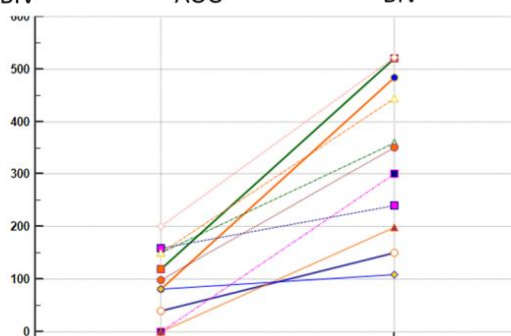
Global strain



Global dyssynchrony



Regional dyssynchrony



Change in regional dyssynchrony from BIV to AOO, p<0.001

5. ábra: a 6 hónapnál biventricularis és AOO ingerlés során mért CMR paraméterek összehasonlítása. Szignifikancia: * p <0,05, ** p <0,01, *** p <0,001.

KONKLÚZIÓ

A kardiális remodelling a szívben funkcionális és strukturális változásokat (hegeképződés, bal kamra tágulat és spherikus átalakulás) eredményező kompenzatorikus mechanizmus. Hasonló eltérések figyelhetők meg különböző cardiomyopathiákban, valamint az intenzív sporttevékenység hatására kialakuló sportszívben is.

A fiatalkori sportolói hirtelen szívhalál hátterében leggyakrabban ARVC vagy HCM áll, ezért ezen állapotok diagnosztizálása élsportolók körében nagy jelentőségű. Vizsgálataink igazolták, hogy egyes új CMR technikák alkalmazása segítheti a cardiomyopathiák egészséges sportszívtől való elkülönítését. Elsőként igazoltuk, hogy a trabekulakvantifikációval meghatározott spotindexek (EDWT/LVEDVi és LVM/LVEDV) alkalmazásával javítható a diagnosztikus pontosság HCM gyanús sportolók esetén. Vizsgálatunkban elsőként igazoltuk, hogy a CMR alapú strain analízis segítheti az ARVC és sportszív elkülönítését. A regionális jobb kamrai strain paraméterek alkalmazása megtartott jobb kamrai ejekciós frakciójú élsportolókban is segítheti az ARVC diagnózisának felállítását. Habár közismert, hogy a strukturális és eletrofiziológiai remodelling szorosan összefügg, a cardiomyopathiák strukturális és elektroanatómiai jellegzetességeiről szóló ismereteink hiányosak. Habár jelen vizsgálatunkban csak gyenge egyezést találtunk az alacsony feszültségű területek és a LGE-t mutató területek között, a legtöbb VT exit a LGE-t mutató területekre lokalizálódott. Továbbá kiemelendő, hogy a VT rekurrenciát egyedül a LGE kiterjedése befolyásolta, míg egyik elektroanatómiai paraméterrel sem mutatott összefüggést. Elsőként bizonyítottuk, hogy a CMR vizsgálat CRT implantációt követően biventricurális ingerlés alatt is biztonságosan kivitelezhető, és kiválóan alkalmas a reverz remodelling pontos megítélésére. Igazoltuk, hogy AOO ingerlésre váltva azonnali romlás mérhető a bal kamra funkcióban és mechanikában, igazolva a biventricularis ingerlés jelentőségét a CMR vizsgálat során.

Eredményeink alapján megállapítható, hogy a különböző új CMR technikák alkalmazása nagyban segítheti a cardiomyopathiák és egészséges sportszív elkülönítését, továbbá hozzájárulhat a remodelling és reverz remodelling során végbemenő strukturális és eletrofiziológiai változások pontosabb megértéséhez is.

PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények (összesített impakt faktor: 14,730)

1. Czibalmos C, Csecs I, Dohy Z, Toth A, Suhai FI, Mussigbrodt A, Kiss O, Geller L, Merkely B, & Vago H (2019) Cardiac magnetic resonance based deformation imaging: role of feature tracking in athletes with suspected arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* 35(3):529-538.
* Megosztott utolsó szerző
IF: 1.860
2. Czibalmos C, Csecs I, Toth A, Kiss O, Suhai FI, Sydo N, Dohy Z, Apor A, Merkely B, & Vago H (2019) The demanding grey zone: Sport indices by cardiac magnetic resonance imaging differentiate hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart. *PLoS One* 14(2):e0211624.
* Megosztott utolsó szerző
IF: 2.766
3. Torri F, Czibalmos C, Bertagnolli L, Oebel S, Bollmann A, Paetsch I, Jahnke C, Arya A, Merkely B, Hindricks G, & Dinov B (2019) Agreement between gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance and electro-anatomical maps in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *Europace* 21(9):1392-1399.
IF: 5.047
4. Vago H, Czibalmos C, Papp R, Szabo L, Toth A, Dohy Z, Csecs I, Suhai F, Kosztin A, Molnar L, Geller L, & Merkely B (2020) Biventricular pacing during cardiac magnetic resonance imaging. *Europace* 22(1):117-124.
* Megosztott első szerző
IF: 5.047

A disszertációtól független közlemények (összesített impakt faktor: 31,193)

1. Csecs I, Yamaguchi T, Kheirhahan M, Czibalmos C, Fochler F, Kholmovski EG, Morris AK, Kaur G, Vago H, Merkely B, Chelu MG, Marrouche NF, & Wilson BD (2019) Left atrial functional and structural changes associated with ablation of atrial fibrillation - Cardiac magnetic resonance study. *Int J Cardiol.* In press.
IF 3.471
2. Csecs I, Czibalmos C, Toth A, Dohy Z, Suhai IF, Szabo L, Kovacs A, Lakatos B, Sydo N, Kheirhahan M, Peritz D, Kiss O, Merkely B, & Vago H (2019) The impact of sex, age and training on biventricular cardiac adaptation in healthy adult and adolescent athletes: Cardiac magnetic resonance imaging study. *Eur J Prev Cardiol*:2047487319866019.4
IF: 5.64

3. Mussigbrodt A, Czibalmos C, Stauber A, Bertagnolli L, Bode K, Dages N, Doring M, Richter S, Sommer P, Husser D, Bollmann A, Hindricks G, & Arya A (2019) Effect of Exercise on Outcome after Ventricular Tachycardia Ablation in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Int J Sports Med*.
IF: 2.132
4. Szucs A, Kiss AR, Suhai FI, Toth A, Gregor Z, Horvath M, Czibalmos C, Csecs I, Dohy Z, Szabo LE, Merkely B, & Vago H (2019) The effect of contrast agents on left ventricular parameters calculated by a threshold-based software module: does it truly matter? *Int J Cardiovasc Imaging* 35(9):1683-1689.
IF: 1.860
5. Csecs I, Czibalmos C, Suhai FI, Mikle R, Mirzahosseini A, Dohy Z, Szucs A, Kiss AR, Simor T, Toth A, Merkely B, & Vago H (2018) Left and right ventricular parameters corrected with threshold-based quantification method in a normal cohort analyzed by three independent observers with various training-degree. *Int J Cardiovasc Imaging* 34(7):1127-1133.
IF: 1.860
6. Czibalmos C, Csecs I, Polos M, Bartha E, Szucs N, Toth A, Maurovich-Horvat P, Becker D, Sapi Z, Szabolcs Z, Merkely B, & Vago H (2017) Uncommon presentation of a rare tumour - incidental finding in an asymptomatic patient: case report and comprehensive review of the literature on intrapericardial solitary fibrous tumours. *BMC Cancer* 17(1):612.
IF 3.288
6. Baranyai T, Giricz Z, Varga ZV, Koncsos G, Lukovic D, Makkos A, Sarkozy M, Pavo N, Jakab A, Czibalmos C, Vago H, Ruzsa Z, Toth L, Garamvolgyi R, Merkely B, Schulz R, Gyongyosi M, & Ferdinandy P (2017) In vivo MRI and ex vivo histological assessment of the cardioprotection induced by ischemic preconditioning, postconditioning and remote conditioning in a closed-chest porcine model of reperfused acute myocardial infarction: importance of microvasculature. *J Transl Med* 15(1):67.
IF: 4.197
7. Maurovich-Horvat P, Suhai FI, Czibalmos C, Toth A, Becker D, Kiss E, Ferencik M, Hoffmann U, Vago H, & Merkely B (2017) Coronary Artery Manifestation of Ormond Disease: The "Mistletoe Sign". *Radiology* 282(2):356-360.
IF 7.469
8. Kiss O, Sydo N, Vargha P, Vago H, Czibalmos C, Edes E, Zima E, Apponyi G, Merkely G, Sydo T, Becker D, Allison TG, & Merkely B (2016) Detailed heart rate variability analysis in athletes. *Clin Auton Res* 26(4):245-252.
IF: 1.276