

**BAL KAMRAI NONCOMPACTATIO:
HYPERTRABEKULARIZÁCIÓTÓL A SZÍVELÉGTELENSÉGIG**

Ph.D. tézis

Dr. Kiss Anna Réka

Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola

Semmelweis Egyetem



- Témavezetők: Dr. Szűcs Andrea Ph.D, egyetemi docens
Dr. Merkely Béla D.Sc, egyetemi tanár
- Hivatalos bírálók: Dr. Faludi Réka Ph.D, egyetemi docens
Dr. Pozsonyi Zoltán Ph.D, egyetemi docens
- Bizottsági elnök: Dr. Müller Veronika D.Sc, egyetemi tanár
- Bizottsági tagok: Dr. Sallai Zoltán, Ph.D, egyetemi tanársegéd
Dr. Szabó Gergely, Ph.D, egyetemi tanársegéd

Budapest

2022

1. Bevezetés

A bal és jobb kamrában egyaránt jelenlévő endomyocardiális trabekulák a kamra üregébe türemkedő változó kiterjedésű izomkötegek, melyek megjelenése nagy egyéni variabilitást mutat. Szerepük a kifejlett szívben jelenleg tisztázatlan. Bizonyos elméletek szerint a trabekulák hozzájárulnak az effektív telődéshez és ejekcióhoz: a trabekulákkal bíró kamra nagyobb verővolument tud létrehozni ugyanakkora erőbefektetéssel, mint a trabekuláktól mentes kamra.

A túlzott trabekularizáció azonban gátolja a szükséges erők kialakulását, valamint csökkenti a vér által elfoglalható helyet a kamra üregében, ezzel hosszú távon dilatációt és szívelégtelenséget okozva.

A bal kamra csúcsában jelenlévő, a kompakt myocardium vastagságát meghaladó trabekulált, noncompact réteg a bal kamrai noncompactáció (LVNC) legfőbb morfológiai jellemzője. Prevalenciája a felnőtt populációban 0,014%, patomechanizmusában már számos genetikai mutáció szerepe beigazolódott. Klinikai manifesztációja a tünetmentes állapottól a ritmuszavarokon és tromboembóliás eseményeken át egészen a szívelégtelenségig terjedhet. A szív mágneses rezonancia vizsgálattal (CMR) felállított morfológiai diagnózison túl minden esetben szükség van az egyéni rizikó-stratifikációra, mely figyelembe veszi a páciens személyes és családi anamnézisének, panaszait, esetleges EKG eltéréseit, 24 órás EKG monitorozásának eredményét, valamint a CMR vizsgálattal kimutatható myocardialis fibrózis jelenlétét/hiányát. Ezen jellemzők megléte esetén az LVNC malignus, klinikailag is jelentős fenotípusáról beszélünk, mely szükségessé teszi a páciens rendszeres utánkövetését. A klinikai jellemzők hiányában azonban benignus LVNC fenotípusról van szó, mely állapot utánkövetést nem igényel.

Bár már több mint 2000 publikáció született az LVNC-vel kapcsolatban, a többi cardiomyopathiához képest ismereteink erről az entitástól még gyerekcipőben járunk. A kórkép részletesebb megismerésében olyan korszerű technikák lehetnek segítségünkre, mint a CMR paraméterek pontosabb kvantifikálását, valamint a trabekula tömeg mérését lehetővé tevő threshold-alapú CMR kvantifikáló szoftver, vagy a myocardialis deformációt vizsgáló feature-tracking strain analízis.

2. Célkitűzések

Vizsgálatunkban célul tűztük ki a fokozott trabekularizációval bíró betegek vizsgálatához optimális CMR protokoll megalkotását, valamint az LVNC betegek volumetriás, funkcionális és myocardialis deformációját jellemző paraméterek vizsgálatát a jó bal kamra funkciójútól egészen a jelentősen csökkent bal kamra funkciójú betegekig.

2.1. A kontrasztanyagok hatásának vizsgálata a kalkulált CMR paraméterekre

A CMR vizsgálatoknál gyakran alkalmazott gyorsított protokoll során a gadolinium alapú kontrasztanyagot a kvantifikációra használt rövid tengelyi felvételek készítése előtt kapja meg a páciens, mely technika a trabekulák csökkent vizualizációjához vezethet.

Vizsgálatunk célja volt kvantifikálni két féle gadolinium alapú kontrasztanyag hatását a CMR felvételek kiértékelésére használt threshold-alapú szoftverrel kalkulált volumetriás, funkcionális, izom-és trabekula tömeg értékekre.

2.2. Jó bal kamra funkciójú LVNC fenotípusú páciensek bal kamrai jellemzőinek vizsgálata

CMR vizsgálatunk célja volt az LVNC morfológiai kritériumait teljesítő, jó bal kamra funkciójú, társbetegségtől mentes populáció bal kamrai volumetriás, funkcionális, izomtömeg és feature-tracking strain karakterisztikájának leírása, valamint ezek összevetése egy egészséges kontroll csoporttal; a férfi és női páciensek jellemzőinek összehasonlítása; továbbá, a bal kamrai trabekula tömeg indexnek, mint LVNC kiegészítő diagnosztikus kritériumnak a nemre jellemző optimális cut-off értékének meghatározása.

2.3. LVNC betegek bal kamrai strain karakterisztikájának vizsgálata az ejekciós frakció függvényében

Vizsgálatunk célja volt az LVNC betegek bal kamrai strain paramétereiben bekövetkező változások leírása az ejekciós frakció csökkenésével a jó bal kamra funkciótól egészen a jelentősen csökkent bal kamra funkcióig, CMR feature-tracking szoftverrel. Továbbá, célunk volt a betegségre jellemző strain karakterisztika leírása.

3. Módszerek

3.1. Vizsgált csoportok és vizsgálati protokollok

3.1.1. A kontrasztanyagok hatásának vizsgálata a kalkulált CMR paraméterekre

Vizsgálatunkba 20, a CMR morfológiai kritériumait teljesítő, jó bal kamra funkciójú (ejekciós frakció, EF>50%), egyéb társbetegségtől és kardiális anomáliától mentes LVNC páciens (átlag életkor: 41,7±16,3 év) és 19 egészséges kontroll személyt (átlag életkor: 37,9±16,6 év) vontunk be prospektíven.

A lokalizáló és hossz tengelyű felvételek után elkészítettük az első rövidtengelyű felvétel sorozatot (pre-KA). Ez után minden résztvevő egy féle, vagy gadobutrol ((GA), Gadovist, Bayer-Schering, 0,16 ml/kg), vagy gadobenate dimenglumine ((GD), MultiHance, Bracco, 0,25 ml/kg) kontrasztanyagot kapott intravénásan,

melynek típusáról véletlenszerűen döntöttünk (LVNC: GA n=12, GD n=8, Kontroll: GA n=12, GD n= 7). Két perc várakozás után elkészítettünk egy újabb, második rövidtengelyű felvétel sorozatot (post-KA).

3.1.2. Jó bal kamra funkciójú LVNC fenotípusú páciensek bal kamrai jellemzőinek vizsgálata

Retrospektív vizsgálatunkba 81, az LVNC CMR morfológiai kritériumait teljesítő, jó bal kamra funkciójú (EF>50%), egyéb társbetegségtől és kardiális anomáliától mentes páciens (átlag életkor: 35,6±14,7 év, férfi: n=44), valamint 81 nemre és korra illesztett egészséges kontroll személyt (átlag életkor: 38,2±12,8 év, férfi: n=44) vontunk be.

3.1.3. LVNC betegek bal kamrai strain karakterisztikájának vizsgálata az ejekciós frakció függvényében

Retrospektív vizsgálatunkba egyéb társbetegségtől és kardiális anomáliától mentes, a CMR morfológiai kritériumait teljesítő, 31 jó bal kamra funkciójú (A csoport, EF> 50%, átlag életkor: 49,5±10,9 év, férfi: n=21) és 31 csökkent bal kamra funkciójú (B csoport, EF<50%, átlag életkor: 54,4±12,1 év, férfi: n=21) LVNC beteget, valamint 31 nemre és életkorra illesztett egészséges kontroll személyt (átlag életkor: 48,8±9,6 év, férfi: n=21) vontunk be. A B csoportot a bal kamrai EF alapján további két alcsoportra osztottuk: a B-1 alcsoportba az EF 35-50% közötti betegek (n=13, átlag életkor: 51,5±13,0 év, férfi: n=8), a B-2 alcsoportba pedig az EF 35% alatti betegek (n=18, átlag életkor: 56,6±11,3 év, férfi: n=13) kerültek.

3.2. Képzéskészítés és kiértékelés

A CMR vizsgálatokat 1,5 T MR berendezésekkel (Achieva, Philips Medical System, Eindhoven, the Netherlands and Magnetom Aera, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) végeztük. Retrospektív kapuzott, balanced steady-state free precession mozgóképeket készítettünk 2-, 3-, és 4-üregű hossz- és rövidtengelyi síkokban, a bal és jobb kamrát a bázistól a csúcsig teljesen lefedve. Amennyiben az adott résztvevő a vizsgálat során kontrasztanyagot is kapott (gadobutrol, 0,15 ml/kg), az minden esetben e felvételek elkészítése után történt, kivéve a 3.1.1. fejezetben ismertetett vizsgálat résztvevőit, mely esetben az ott ismertetett protokoll szerint jártunk el.

A rövid tengelyi felvételeken a bal kamra endo-és epikardiális kontúrjait, valamint a hossz- és 2-, 3-, és 4-üregű felvételeken a bal kamra endocardiális kontúrjait a Medis Suite QMass 3.0 (Medis Medical Imaging Systems, Leiden, The Netherlands) analitikai szoftver segítségével félautomata módon, manuális korrekcióval két vizsgáló készítette. A bal kamrai végdiasztolés volum (EDV), végszisztolés volum (ESV), verővolum (SV), EF-t, vég-diasztolés össz myocardium tömeget

(TM) és vég-diasztolés trabekula tömeget (PTM) a szoftver MassK algoritmusával határoztuk meg (különbérték: 50%). A mért paramétereket testfelszínre indexáltuk (i).

A feature-tracking strain analízist a QStrain modulall végeztük. Meghatároztuk a bal kamrai globális longitudinális strain (GLS), globális circumferenciális strain (GCS), globális radiális strain (GRS), a rotációt (ROT), valamint a longitudinális és circumferenciális irányú time-to-peak strain standard deviációját, mely az intraventriculáris disszinkronia mértékét, vagyis a mechanikus diszperziót mutatja (SD-TTP-LS, SD-TTP-CS). A bal kamra apikális, mid és bazális szegmentális longitudinális és circumferenciális strain értékeit az egyes szegmensek értékeinek átlagából kalkuláltuk.

Vizsgáltuk továbbá a bal kamra rotációs mintázatát. Normál rotációnak tekintettük, amennyiben a bal kamra bázisa az óramutató járásának megfelelő irányú (negatív érték), az apex pedig az óramutató járásával ellentétes irányú (pozitív érték) rotációt mutatott. Merevtest rotációnak (rigid body rotation, RBR) nevezzük, ha a bal kamra bázisa és csúcsa döntően egy irányba rotál.

3.3. Statisztikai analízis

Minden adatot átlag és szórás formában közöltünk. A normalitást Shapiro-Wilk teszttel vizsgáltuk. Az interobserver variabilitást az intraclass korrelációs koefficienssel (ICC) értékeltük. A kontrasztanyag hatásának vizsgálata során a normalitás függvényében a pre-KA és post-KA paramétereket páros t-próbával, vagy Wilcoxon próbával hasonlítottuk össze. E vizsgálat egyéb összehasonlításait, valamint a második vizsgálatban szereplő jó bal kamra funkciójú LVNC betegeket és kontrollokat a normalitás függvényében kétmintás t-próbával, vagy Mann-Whitney U-teszttel hasonlítottuk össze. A PTMi optimális értékét, valamint a görbe alatti terület (AUC) meghatározását ROC (receiver operating characteristic) analízissel végeztük. A harmadik vizsgálat során az egyes csoportokat először varianciaanalízisnek vetettük alá, melyhez a Levene-tesztet használtuk. Normál eloszlás és egyenlő variancia esetén a csoportokat egy mintás ANOVA teszttel és Tukey-féle post hoc teszttel, nem egyenlő variancia esetén pedig Welch-teszttel és Games-Howell post hoc teszttel hasonlítottuk össze. Nem-normál eloszlás esetén a Kruskal-Wallis tesztet használtuk Bonferroni korrekcióval. Szignifikánsnak minden esetben a $p < 0,05$ értéket tekintettük. A statisztikai analízishez a MedCalc Statistical Software 17.9.5 (MedCalc Software, Ostend, Belgium) és az IBM SPSS Statistics 25.0 verzióját (Armonk, NY) használtuk.

4. Eredmények

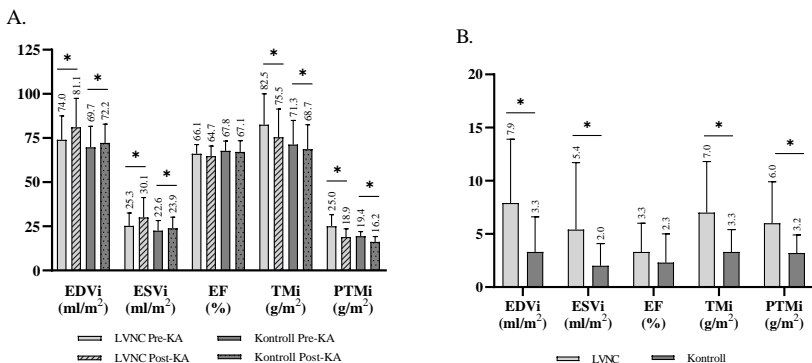
4.1. A kontrasztanyag hatásának vizsgálata a kalkulált CMR paraméterekre

Interobserver variabilitás

A felvételeket elemző két vizsgáló közti interobserver variabilitást 10 véletlenszerűen kiválasztott vizsgálati résztvevő felvételein keresztül értékeltük. A globális ICC értéke, amely az összes mért bal kamrai paraméter átlagos interobserver variabilitását mutatja 0,88 volt (kiváló interobserver variabilitás > 0,75).

Kontrasztanyag beadása előtt és után készült felvételek összehasonlítása

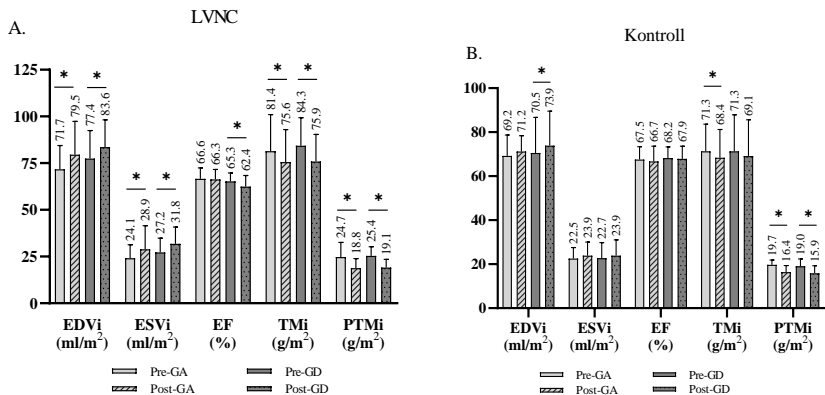
A Pre-KA és Post-KA felvételekből kalkulált paraméterek összehasonlításánál mind az LVNC, mind a kontroll csoportnál szignifikánsan nagyobb EDVi, ESVi, valamint szignifikánsan kisebb TMi és PTMi értékeket kaptunk a post-KA felvételek esetében (1/A ábra). Ezt követően, a Pre-KA paraméterekből kivontuk a Post-KA paraméterek értékeit mindkét csoportnál és a különbségek abszolút értékét hasonlítottuk össze. Szignifikánsan nagyobb eltéréseket találtunk a mért értékek között az LVNC csoport esetében a kontrollhoz képest (1/B ábra).



1. Ábra. A Pre-KA és Post-KA felvételekből számolt paraméterek összehasonlítása az LVNC és kontroll csoportban (A); a Pre-KA és Post-KA felvételeken mért paraméterek közti különbség a vizsgált csoportokban (B), * p<0,05

A kétféle vizsgált kontrasztanyag hatásának vizsgálata

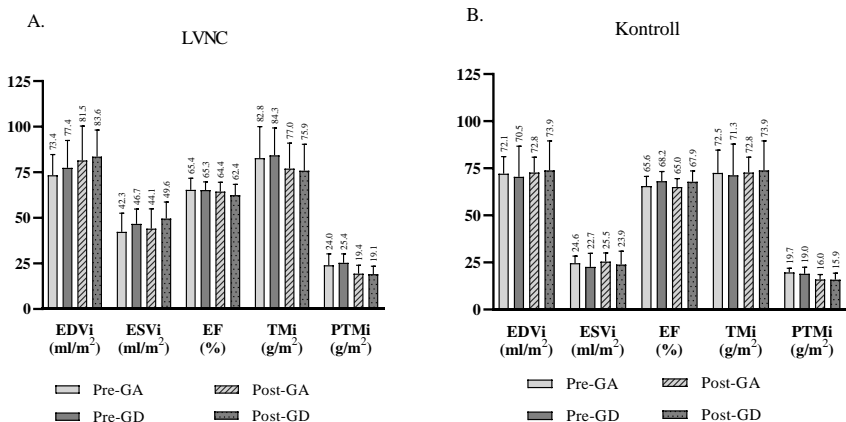
Elsőként az LVNC csoport pre- és post-KA felvételein mért paramétereket hasonlítottuk össze a kétféle vizsgált kontrasztanyag esetében (pre-GA vs. post-GA; pre-GD vs. post-GD). Mindkét kontrasztanyag esetében a szoftver szignifikánsan nagyobb EDVi és ESVi értékeket, valamint szignifikánsan kisebb TMi és PTMi értékeket számolt a post-KA felvételeken. A kontroll csoport esetében is hasonló eredményt kaptunk (2. ábra).



2. Ábra. A gadobutrol (GA) és gadobenate dimenglubine (GD) kontrasztanyagok összehasonlítása a beteg (A) és kontroll csoportban (B), * $p < 0,05$

A kétféle vizsgált kontrasztanyag összehasonlítása

Végül összehasonlítottuk a GA és GD kontrasztanyag hatásban készült felvételeket egymással, mindkét csoport esetében (pre-GA vs. pre-GD és post-GA vs. post-GD). Sem a pre-KA felvételeken, sem a post-KA felvételeken nem találtunk különbséget egyik kontrasztanyag esetében sem (3. ábra).



3. Ábra. A gadobutrolt (GA) és gadobenate dimenglubinet (GD) kapó beteg és kontroll csoportok pre- és post-kontrasztanyag hatásban mért paramétereinek összehasonlítása

4.2. Jó bal kamra funkciójú LVNC betegek bal kamrai paramétereinek vizsgálata

Interobserver variabilitás

A felvételeket elemző két vizsgáló közti interobserver variabilitást 10 véletlenszerűen kiválasztott vizsgálati résztvevő felvételein keresztül értékeltük. A globális ICC értéke 0,92 volt (megfelelő-jó: 0,4-0,75, kiváló > 0,75).

Az összes mért globális strain érték esetében jó vagy kiváló interobserver variabilitás értékek adódtak (ICC, 95%-os konfidencia intervallum): GLS: 0,96 (0,89–0,98); GRS: 0,99 (0,96–0,99); GCS: 0,96 (0,89–0,98); ROT: 0,68 (0,19-0,87); SD-TTP-LS: 0,87 (0,68-0,95); SD-TTP-CS: 0,75 (0,38–0,90).

Az LVNC fenotípusú, jó bal kamra funkciójú páciensek bal kamrai jellemzői

Az LVNC és kontroll populáció összehasonlítása során a betegek normál tartományon belüli, azonban a kontrollhoz képest szignifikánsan nagyobb EDVi, ESVi, TMi és PTMi; szintén normál tartományon belüli, de szignifikánsan kisebb EF; valamint abszolút értékben kisebb GCS és GRS értékét találtuk. Továbbá, a beteg csoport SD-TTP-CS értéke nagyobb volt a kontroll csoportnál (4. ábra).

A férfiak és nők összehasonlításánál a beteg és a kontroll csoportban hasonló eredményeket kaptunk, nevezetesen minden mért paraméter nagyobb volt a férfiaknál, az EF-t és a GLS-t kivéve, mely a nőknél volt magasabb (5. ábra).

Az LVNC és kontroll csoportokat nemenként összehasonlítva az EDVi, ESVi, TMi és PTMi értéke nagyobb, míg az EF, GCS és GRS értéke kisebb volt mind a férfi, mind a női LVNC csoportban az azonos nemű kontrollokhoz képest (6. ábra).

	Teljes populáció		
	LVNC	Kontroll	p
EDVi (ml/m ²)	77,4±14,5	69,0±11,8	<0,001*
ESVi (ml/m ²)	26,6±7,4	20,6±5,4	<0,001*
SVi (ml/m ²)	50,8±9,3	48,8±8,7	0,146
EF (%)	65,9±5,2	70,2±5,0	<0,001*
TMi (g/m ²)	76,3±17,0	69,7±13,3	0,013*
PTMi (g/m ²)	26,0±7,5	19,4±4,1	<0,001*
GLS (%)	-22,2±2,6	-23,3±3,5	0,155
GRS (%)	55,6±8,2	64,3±13,2	<0,001*
GCS (%)	-29,9±4,9	-35,6±4,8	<0,001*
ROT (°)	10,1±12,3	7,9±13,4	0,185
SD-TTP-LS (%)	10,2±3,9	11,0±3,9	0,178
SD-TTP-CS (%)	7,6±4,2	6,1±2,8	0,046*

4. Ábra. Az LVNC és kontroll populáció bal kamrai CMR paramétereinek összehasonlítása, *p<0,05

	Férfi			Nő		
	LVNC	Kontroll	p	LVNC	Kontroll	p
EDVi (ml/m ²)	83,1±14,3	73,2±12,2	0,001*	70,8±11,8	64,0±9,2	0,008*
ESVi (ml/m ²)	29,7±7,4	22,6±5,7	<0,001*	22,9±5,6	18,2±4,0	<0,001*
SVi (ml/m ²)	53,4±9,5	50,6±8,7	0,157	47,8±8,1	46,6±8,3	0,522
EF (%)	64,4±5,1	69,2±5,2	<0,001*	67,7±4,8	71,5±4,4	0,001*
TMi (g/m ²)	86,8±13,6	79,3±9,3	0,004*	64,0±11,5	58,1±6,4	0,016*
PTMi (g/m ²)	29,0±7,4	22,0±3,3	<0,001*	22,4±6,0	16,4±2,5	<0,001*
GLS (%)	-21,7±2,7	-22,7±3,5	0,125	-22,9±2,4	-24,0±3,3	0,119
GRS (%)	53,8±7,7	-35,0±4,6	0,001*	57,8±8,4	65,6±12,0	0,004*
GCS (%)	-30,3±5,1	-29,5±4,7	<0,001*	-29,5±4,7	-36,2±5,0	<0,001*
ROT (°)	12,1±12,1	6,8±15,5	0,078	7,7±13,5	9,2±10,3	0,589
SD-TTP-LS (%)	10,2±4,2	10,9±4,1	0,398	10,3±3,6	11,2±3,7	0,279
SD-TTP-CS (%)	6,8±3,8	5,6±2,7	0,152	8,5±4,6	6,6±2,8	0,147

5. Ábra. A nemek közti különbségek vizsgálata az LVNC és a kontroll csoportban, *p<0,05

	LVNC			Kontroll		
	Férfi	Nő	p	Férfi	Nő	p
EDVi (ml/m ²)	83,1±14,3	70,8±11,8	<0,001*	73,2±12,2	64,0±9,2	<0,001*
ESVi (ml/m ²)	29,7±7,4	22,9±5,6	<0,001*	22,6±5,7	18,2±4,0	<0,001*
SVi (ml/m ²)	53,4±9,5	47,8±8,1	0,006*	50,6±8,7	46,6±8,3	0,037*
EF (%)	64,4±5,1	67,7±4,8	0,004*	69,2±5,2	71,5±4,4	0,037*
TMi (g/m ²)	86,8±13,6	64,0±11,5	<0,001*	79,3±9,3	58,1±6,4	<0,001*
PTMi (g/m ²)	29,0±7,4	22,4±6,0	<0,001*	22,0±3,3	16,4±2,5	<0,001*
GLS (%)	-21,7±2,7	-22,9±2,4	0,027*	-22,7±3,5	-24,0±3,3	0,046*
GRS (%)	53,8±7,7	57,8±8,4	0,028*	63,3±14,2	65,6±12,0	0,276
GCS (%)	-30,3±5,1	-29,5±4,7	0,467	-35,0±4,6	-36,2±5,0	0,29
ROT (°)	12,1±12,1	7,7±13,5	0,127	6,8±15,5	9,2±10,3	0,355
SD-TTP-LS (%)	10,2±4,2	10,3±3,6	0,925	10,9±4,1	11,2±3,7	0,771
SD-TTP-CS (%)	6,8±3,8	8,5±4,6	0,079	5,6±2,7	6,6±2,8	0,075

6. Ábra. A nemre jellemző LVNC specifikus eltérések vizsgálata, *p<0,05

Az LV-TMi optimális cutoff értékének meghatározása

Az LVNC és beteg populáció elkülönítéséhez meghatároztuk az LV-TMi optimális cutoff értékét, mely férfiaknál 25,8 g/m²-nek (AUC: 0,81, 95% konfidencia intervallum: 0,71-0,88; szenzitivitás: 63,6%; specificitás: 93,2%), nőkben pedig 19,0 g/m²-nek adódott (AUC: 0,87, 95% konfidencia intervallum: 0,77-0,93; szenzitivitás: 75,7%; specificitás: 89,2%).

4.3. LVNC betegek strain karakterisztikájának vizsgálata az ejekciós frakció függvényében

Interobserver variabilitás

A felvételeket elemző két vizsgáló közti interobserver variabilitást 10 véletlenszerűen kiválasztott beteg és 10 kontroll személy felvételeivel értékeltük. A mért bal kamrai paraméterek ICC és 95% konfidencia intervallum értékei a következők voltak: EDVi: 0,98 (0,95–0,99), ESVi: 0,94 (0,84–0,98), SVi: 0,90 (0,75–0,96), EF: 0,76 (0,40–0,91), LV-PTMi: 0,95 (0,86–0,98), and LV-TMi: 0,99 (0,97–0,99), (megfelelő-jó: 0,4-0,75, kiváló > 0,75). Vizsgáltuk továbbá a betegek esetében a noncompact-compact réteg arányának ICC értékét, mely 0,95 (0,83-0,99), vagyis kiváló volt.

Az összes mért globális strain érték esetében jó vagy kiváló ICC értékek adódtak: GLS: 0,96 (0,89–0,98); GRS: 0,99 (0,96–0,99); GCS: 0,96 (0,89–0,98); ROT: 0,68 (0,19-0,87); SD-TTP-LS: 0,87 (0,68-0,95); SD-TTP-CS: 0,75 (0,38–0,90).

A vizsgált csoportok bal kamrai funkcionális, volumetriás és izomtömeg értékei

Az A csoport esetében, a kontrollhoz képest nagyobb volumenek, össz-és trabekulált izomtömeg értékek, valamint kisebb EF volt kimutatható. A B csoportot összehasonlítva az A csoporttal hasonló eredményeket kaptunk. A B-1 és B-2 csoportok volumetriás és izomtömeg értékei az EF csökkenésével egyre nagyobbak adódtak, míg a SVi csökkent (7. ábra). Nonischemiás mintázatot mutató késői kontrasztanyag halmozás a B-1 csoport esetében 5 betegnél, a B-2 csoport esetében pedig 11 betegnél volt jelen.

	Kontroll	A csop, LVNC EF>50%	B csop, LVNC EF<50%	B-1 csop, LVNC EF 35-50%	B-2 csop, LVNC EF<35%	P					
						A vs Kontroll	B vs Kontroll	B vs A	B-1 vs A	B-2 vs A	B-2 vs B-1
EDVi (ml/m2)	66,4±12,6	72,0±12,5	121,8±38,5	92,9±13,0	142,6±37,5	0,782	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*
ESVi (ml/m2)	19,5±4,9	25,4±6,7	84,4±36,1	53,0±9,1	107,1±30,8	0,044*	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*
SVi (ml/m2)	46,8±8,8	46,6±7,6	37,3±9,1	39,9±5,7	35,5±10,7	0,996	<0,0001*	<0,0001*	0,131	<0,0001*	0,302
EF (%)	70,6±4,2	65,0±5,1	32,8±10,1	43,1±4,1	25,3±5,3	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*
TMi (g/m2)	71,7±13,8	80,9±18,9	123,2±29,4	98,5±19,0	141,0±21,6	0,079	<0,0001*	<0,0001*	0,025*	<0,0001*	<0,0001*
PTMi (g/m2)	20,0±4,1	28,4±8,4	48,2±13,2	38,9±9,3	55,0±11,5	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	0,006*	<0,0001*	<0,0001*

7. Ábra. A bal kamra paramétereinek összehasonlítása a különböző ejekciós frakciójú csoportokban

A vizsgált csoportok bal kamrai globális strain értékei

A B csoport GLS, GCS és GRS értékei abszolút értékben kisebbek voltak az A csoporthoz és a kontrollhoz képest. Továbbá, az A csoport GCS és GRS értékei abszolút értékben kisebbek voltak a kontroll csoport értékeinél. Az A, B-1 és B-2 csoportokat összehasonlítva pedig szignifikáns különbségeket találtunk, melyek jól

láttatják a bal kamra funkció csökkenésével párhuzamosan csökkenő strain értékeket (8. ábra).

	Kontroll	A csoport, LVNC EF>50%	B csoport, LVNC EF<50%	B-1 csoport, LVNC EF 35-50%	B-2 csoport, LVNC EF<35%	p					
						A vs Kontroll	B vs Kontroll	B vs A	B-1 vs A	B-2 vs A	B-2 vs B- 1
GLS (%)	-22,9±2,5	-21,7±2,5	-10,4±3,9	-13,9±2,6	-8,0±2,6	0,132	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*
GRS (%)	62,3±9,2	55,2±8,2	20,2±8,0	28,2±4,0	14,5±4,1	0,004*	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*
GCS (%)	-35,0±4,2	-31,0±4,9	-11,0±6,2	-16,1±3,4	-7,3±5,0	0,003*	<0,0001*	<0,0001*	0,001*	<0,0001*	0,048*
Apikális rotáció (°)	10,1±12,6	10,1±8,7	0,1±5,7	3,4±5,4	-2,2±5,7	1,000	0,001*	<0,0001*	0,019*	<0,0001*	0,101
Bazális rotáció (°)	0,4±8,8	-0,1±6,5	-3,5±4,2	-4,6±4,3	-3,1±3,9	0,973	0,087	0,048*	0,041*	0,159	0,740
SD-TTP-LS (%)	12,2±4,1	10,9±4,4	15,9±4,5	14,0±4,4	17,2±4,1	0,485	0,003*	<0,0001*	0,089	<0,0001*	0,101
SD-TTP-CS (%)	6,9±3,4	7,6±4,6	15,8±5,3	13,9±5,8	17,2±4,5	1,000	<0,0001*	<0,0001*	0,004*	<0,0001*	0,621

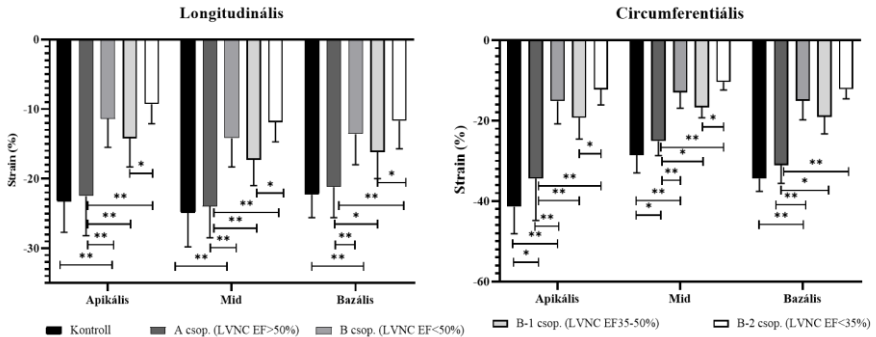
8. Ábra. A strain paraméterek összehasonlítása a különböző ejekciós frakciójú csoportokban, *p<0,05

A vizsgált csoportok bal kamrai szegmentális strain értékei

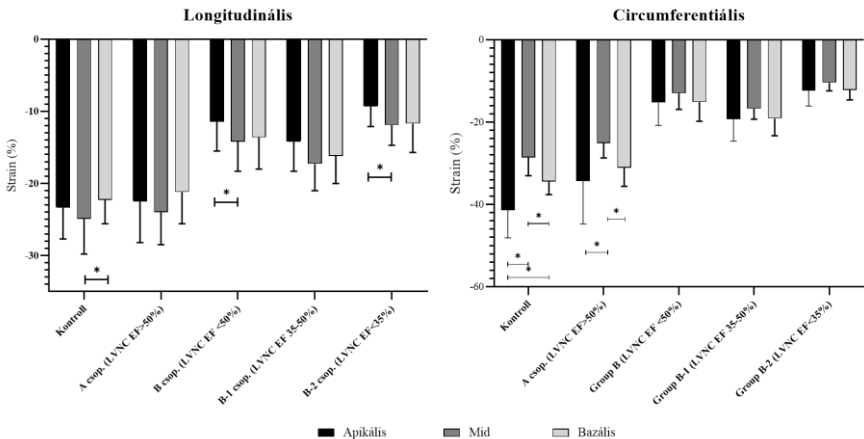
Az egyes csoportok bal kamra apikális, mid és bazális harmadainak átlagos szegmentális strain értékeit összehasonlítva az A csoport és a kontroll csoport között nem találtunk különbséget, míg a B csoportban szignifikánsan kisebb (abszolút érték tekintve) longitudinális strain értékek adódtak a bal kamra mindhárom harmadában az A csoporthoz képest. A B-1, B-2 és az A csoportok szegmentális longitudinális strain értékei szignifikáns különböztek egymástól a bal kamra mindhárom harmadában (9. ábra).

Az egyes csoportokon belül egymáshoz viszonyítva a bal kamra harmadainak átlagos szegmentális strain értékeit, a mid szegmensben mértük az abszolút értékben legnagyobb longitudinális strain értéket mindegyik csoportban. Az A és a kontroll csoport esetében az abszolút értékben legkisebb strain értéke a bazális szegmensnek volt, míg a B, B-1 és B-2 csoportok esetén az apikális harmadnak.

A circumferenciális strain értékek esetében szignifikáns különbségeket találtunk az apikális, mid és bazális harmadok értékei között az A és a kontroll csoportban, mely különbségek azonban a B, B-1 és B-2 csoportok esetében nem voltak jelen (10. ábra).



9. Ábra. A szegmentális straineik összehasonlítása a vizsgált csoportok között, * $p < 0,05$



10. Ábra. A szegmentális straineik összehasonlítása a vizsgált csoportokon belül, * $p < 0,05$

Mechanikus diszperzió és rotáció

A B csoport SD-TTP-CS és SD-TTP-LS értékei szignifikánsan nagyobbak voltak az A csoporthoz és a kontrollhoz képest, míg ez utóbbi két csoport értékei egymástól nem különböztek. A B-1 és B-2 csoportokat vizsgálva az EF csökkenésével mind az SD-TTP-LS, mind az SD-TTP-CS értéke csökkent.

Az apikális rotációt vizsgálva az A és a kontroll csoport között nem találtunk szignifikáns különbséget. Ugyanakkor az egyes csoportokban az EF csökkenésével az apikális rotáció értékének csökkenése figyelhető meg. Kiemelendő továbbá, hogy a

legrosszabb bal kamra funkciójú B-2 csoport apikális rotációs értéke negatív számnak adódott, mely reverz irányú apikális rotációnak felel meg.

A bazális rotáció értéke szignifikánsan különbözött az A és B csoport, valamint a B-1 és B-2 csoportok között.

A rotáció mintázatát vizsgálva, a B csoport 42%-ában találtunk merevtest rotációt (B-2 csoport: $n=10$, B-1 csoport: $n=3$), mely az esetek többségében az óramutató járásával megegyező irányú volt (B-2 csoport: $n=10$, B-1 csoport: $n=2$). Az A csoport 26%-nál ($n=8$) igazoltunk merevtest rotációt, mely az előzőekkel ellentétben döntően ($n=7$) az óramutató járásával ellentétes irányú volt. Érdekes módon a kontroll csoport résztvevőinek 23%-nál ($n=7$) szintén az óramutató járásával ellentétes irányú merevtest rotációt tapasztaltunk.

5. Következtetések

Az LVNC egyre szélesebb körben kutatott kórkép, melynek morfológiai diagnosztikus kritériumai szuboptimálisak és ellentmondásosak a myocardialis mechanikáról szóló eredmények is.

Vizsgálatunkban elsőként igazoltuk, hogy a CMR felvételek kiértékelésére használt threshold-alapú kiértékelő szoftver szignifikánsan eltérő volumetriás és izomtömeg értékeket kalkulál a kontrasztanyag beadása után készített bSSFP felvételeken, különösen a hypertrabekulált bal kamrával bíró LVNC populáció esetében. A jelenség háttérében a vér és myocardium közti szignál intenzitás különbségének a csökkenése áll, mely független az alkalmazott kontrasztanyag típusától. Vizsgálatunk felveti standardizált CMR protokollok bevezetését és alkalmazását, különösen a hypertrabekulált bal kamrával bíró populációk esetében.

Az LVNC fenotípusú, jó bal kamra funkciójú páciensek bal kamrai jellemzőinek vizsgálata során e populáció normál tartományon belüli, azonban az egészséges kontrollhoz képest nagyobb volumetriás, csökkentebb EF, gyengébb GCS és GRS értékét, valamint nagyobb circumferenciális irányú mechanikus diszperzióját találtuk. Ezen eltérések mögött a fokozott bal kamrai trabekularizáció jelenléte, a következményes enyhe bal kamra dilatáció és a megváltozott sphericitás állhat. A már jól ismert biometriai eltéréseknek megfelelően a bal kamrai trabekula tömeg értékében is kimutathatók a férfiak és nők közti különbségek, nevezetesen a férfiaknál nagyobb trabekula tömeg értéket mértünk. Ennek megfelelően az LVNC diagnosztikájában kiegészítő kritériumként alkalmazható trabekula tömeg cutoff értéke is jelentősen eltért a két nemből. Így vizsgálatunk elsőként vetette fel a nemekre jellemző diagnosztikus kritériumok szükségességét.

Végül, LVNC betegekben igazoltuk a strain paraméterek fokozatos romlását, valamint a longitudinális és circumferenciális irányú mechanikus diszperzió növekedését az EF csökkenésével. Ezzel párhuzamosan a bal kamrai dilatáció és a sphericitás

fokozódását, valamint az apikális rotáció értékének csökkenését tapasztaltuk, míg végül a jelentősen csökkent bal kamra funkciójú alcsoportban már reverz irányú apikális rotáció is kimutatható volt. Utóbbi csoport közel felénél az apikális rotáció irányának változása eredményezte az óramutató járásával megegyező irányú merevtest rotációt.

Vizsgálatainkkal behatóan jellemeztük az LVNC populációt a jó bal kamra funkciójú, csupán morfológiai kritériumokat teljesítő LVNC fenotípusú egyénektől egészen a közepes és jelentős fokban csökkent, már manifeszt szívelégtelenséggel bíró betegekig. Eredményeink segítik a korai stádiumban, jó bal kamra funkció mellett tapasztalható eltérések, valamint a betegség progressziójának jobb megértését.

6. Saját publikációk listája

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények (összesített impakt faktor: 7,729)

A Szucs*, **AR Kiss***, FI Suhai, A Toth, Zs Gregor, M Horvath, Cs Czimbalmos, I Csecs, Zs Dohy, LE Szabo, B Merkely, H Vago - The effect of contrast agents on left ventricular parameters calculated by a threshold-based software module – does it truly matter? International Journal of Cardiovascular Imaging. 2019;35(9):1683–1689. doi:10.1007/s10554-019-01587-9

IF: 1.969

*Megosztott első szerzők

A Szucs*, **AR Kiss***, Zs Gregor, M Horvath, A Toth, Zs Dohy, FI Suhai, B Merkely, H Vago – Changes in strain parameters at different deterioration levels of left ventricular function: a cardiac magnetic resonance feature-tracking study on noncompaction cardiomyopathy patients. International Journal of Cardiology 331 pp. 124-130. , 7 p. (2021). doi:10.1016/j.ijcard.2021.01.072

IF: 4.164

*Megosztott első szerzők

AR Kiss*, A Szucs, A Toth, A Furak, Zs Gregor, M Horvath, LE Szabo, Cs Czimbalmos, B Merkely, H Vago - Left ventricular characteristics of noncompaction phenotype patients with good ejection fraction measured with cardiac magnetic resonance. The Anatolian Journal of Cardiology 25: 8 pp. 565-571., 7 p. (2021). doi:10.5152/AnatolJCardiol.2021.25905

IF: 1.596

A disszertációtól független közlemények (összesített impakt faktor: 35,787)

I Csecs, Cs Czibalmos, FI Suhai, R Mikle, A Mirzahosseini, Zs Dohy, A Szucs, **AR Kiss**, T Simor, A Toth, B Merkely, H Vago - Left and right ventricular parameters corrected with trabecular mass and papillary muscle in a normal cohort analyzed by three independent observers with various training-degree. *International Journal of Cardiovasc Imaging*. 2018;34(7):1127–1133. doi:10.1007/s10554-018-1322-4

IF: 1,860

A Fabian, BK Lakatos, M Tokodi, **AR Kiss**, N Sydo, E Csulak, E Kispal, M Babity, A Szucs, O Kiss, B Merkely, A Kovacs – Geometrical remodeling of the mitral and tricuspid annuli in response to exercise training: 2 and 3D echocardiographic study in elite athletes. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*. 320 : 5 pp. H1774-H1785. (2021). doi:10.1152/ajpheart.00877.2020

IF: 4,733

Zs Gregor, **AR Kiss**, LE Szabo, A Toth, K Grebur, M Horvath, Zs Dohy, B Merkely, H Vago, A Szucs – Sex- and age- specific normal values of left ventricular functional and myocardial mass parameters using threshold-based trabeculae quantification. *PLOS ONE* 16 10 p. e0258362 (2021). doi: 10.1371/journal.pone.0258362

IF: 3,240

BK Lakatos, M Tokodi, A Fabian, Zs Ladanyi, H Vago, LE Szabo, N Sydo, E Csulak, O Kiss, M Babity, **AR Kiss**, Zs Gregor, A Szucs, B Merkely, A Kovacs - Frequent Constriction-Like Echocardiographic Findings in Elite Athletes Following Mild COVID-19: A Propensity Score-Matched Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (2297-055X): 8 Paper 760651. 8 p. (2022). doi: 10.3389/fcvm.2021.760651

IF: 6,050

AR Kiss, Zs Gregor, A Furak, LE Szabo, Zs Dohy, B Merkely, H Vago, A Szucs - Age- and Sex-Specific Characteristics of Right Ventricular Compacted and Non-compacted Myocardium by Cardiac Magnetic Resonance. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (2297-055X): 8 Paper 781393. 10 p. (2021) doi:10.3389/fcvm.2021.781393

IF: 6,050

A Fabian, A Ujvari, M Tokodi, BK Lakatos, O Kiss, M Babity, M Zamodics, N Sydo, E Csulak, H Vago, L Szabo, **AR Kiss**, A Szucs, B Merkely, A Kovacs - Biventricular mechanical pattern of the athlete's heart: comprehensive characterization using 3D echocardiography. *European Journal of Preventive Cardiology Paper: zwac026* (2022). doi: 10.1093/eurjpc/zwac026

IF: 7,804

AR Kiss, Zs Gregor, A Popovics, K Grebur, LE Szabó, Zs Dohy, A Kovács, BK Lakatos, B Merkely, H Vágó, A Szűcs - Impact of Right Ventricular Trabeculation on Right Ventricular Function in Patients With Left Ventricular Non-compaction Phenotype. *Frontiers In Cardiovascular Medicine* 9 Paper: 843952 (2022). doi: 10.3389/fcvm.2022.843952

IF: 6,050