

A SPORTSZÍV MORFOLÓGIÁJÁNAK ÉS FUNKCIÓJÁNAK ELEMZÉSE FEJLETT ECHOKARDIOGRÁFIÁS MÓDSZEREKKEL

Ph.D. Tézis

Dr. Lakatos Bálint Károly

Semmelweis Egyetem Elméleti és Transzlációs
Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezetők:

Dr. Kovács Attila Ph.D.

Prof. Dr. Merkely Béla DSc.

Bírálok:

Dr. Miklós Zsuzsanna Ph.D.

Dr. Csajági Eszter Ph.D.

Komplex vizsga bizottsági elnök:

Prof. Dr. Tulassay Tivadar D.Sc

Komplex vizsga bizottsági tagok:

Dr. Andréka Péter Ph.D.

Dr. Patócs Attila Ph.D.

Budapest, 2020

1. BEVEZETÉS

A szív- és érrendszer terheléssel összefüggő változásait már több, mint egy évszázada vizsgálja az orvostudomány. Az intenzív, rendszeres sporttevékenység a szív morfológiai és funkcionális átépülésével jár, melyet sportszívnek neveznek. A terhelés gyakoriságán és természetén (dinamikus vagy statikus) felül számos egyéb faktor, úgy mint a nem, életkor és a rassz is befolyásolja ezen változásokat. Mindemellett egy tipikus kevert terhelésű élsportolónál a szívüregek megnagyobbodása mellett alacsony-normális, sőt akár enyhén csökkent nyugalmi funkcionális paraméterek várhatók. Ezen remodelláció egy fiziológiás folyamat, melynek célja a terhelés alatti extrém hemodinamikai igények kielégítése. A sportszív számos sajátossága azonban egyezést mutat patológiás eltérésekkel, mely a klinikai gyakorlatban nem ritkán megnehezíti a két entitás elkülönítését.

Nagy számú vizsgálat foglalkozott a sportszívvel összefüggő változásokkal, azonban a terjedelmes irodalmi háttér ellenére kevés adat ismeretes a sportszív kialakulásának és visszafejlődésének természetéről. Az eddigi eredmények alapján a sportszív sajátosságai dinamikus változásokat mutatnak, azonban ezen folyamatok részleteiben való jellemzésére továbbra is nagy a tudományos igény.

A vizsgálatok nagy része a bal kamrára (LV) fókuszál, mindemellett a többi szívüreg változásai is releváns kérdések. Újabb vizsgálatok tanulsága szerint a rendszeres fizikai terhelés genetikai fogékonyság esetén számos megbetegedés (pl. aritmogén jobb kamrai kardiomiopátia, pitvarfibrilláció) kialakulását precipitálhatja. Ennél fogva a jobb kamra (RV) és bal pitvar (LA) sportszívvel összefüggő változásainak jellemzésének nagy jelentősége lehet.

A klinikai gyakorlatban a sportszív morfológiai és funkcionális karakterizálására leggyakrabban az echokardiográfia használatos. Ennek legújabb módszerei, mint pl. a miokardium deformáció “speckle-tracking echokardiográfia” (STE) alapú vizsgálatának, vagy a 3D echokardiográfiának valódi hozzáadott értéke lehet a

sportkardiológiában. Különösen nagy jelentőségük lehet a RV és LA esetében, lévén ezen szívüregek komplex alaki és működési sajátosságai miatt jellemzésük konvencionális paraméterekkel hagyományosan nehézkes és korlátozott.

Jelen tézis célja a korszerű echokardiográfiás vizsgálati módszerek, mint pl. a STE és 3D echokardiográfia használata a sportkardiológia területén.

2. CÉLOK

1. A terhelés-indukálta bal kamrai remodelláció kialakulásának és visszafejlődésének vizsgálata sportszív patkánymodelljén

Bár a terheléssel összefüggő LV változásokkal kapcsolatban nagy mennyiségű adat ismeretes, a hipertrófia kialakulásának és visszafejlődésének dinamikájáról jóval kevesebb információ áll rendelkezésre. Ennél fogva célunk a terhelés-indukálta LV remodelling, illetve reverz remodeling jellemzése volt sportszív patkánymodelljén.

2. A jobb kamrai mechanika változása rendszeres fizikai terhelés hatására

A RV morfológiáját és funkcióját, illetve azok kórélettani jelentőségét egyre nagyobb érdeklődés övezi, ennek ellenére a rendszeres fizikai terheléssel összefüggő RV adaptációról jóval kevesebb adat ismeretes. Célunk a RV mechanika karakterizálása volt élsportolóknál 3D echokardiográfia segítségével, illetve annak csúcsterhelhetőséggel való összefüggésének vizsgálata.

3. A bal pitvari morfológia és funkció sajátosságai, illetve összefüggése a csúcsterhelhetőséggel sportolóknál

A LA sportadaptációról szintén kevés adat áll rendelkezésre. Célunk a LV és LA morfológia és funkció vizsgálata volt nagy esetszámú élsportoló populációban 3D echokardiográfia segítségével. Ezen szívüregek alaki és működési változásain felül kapcsolatukat is vizsgáltuk a spiroergometriával meghatározott csúcs oxigénfelvétellel.

3. MÓDSZEREK

3.1 Vizsgálati csoportok, kísérletes elrendezés

Fiatal felnőtt, hím Wistar patkányokat (n=48; tömeg=275-375 g) állandó hőmérsékletű (22±2 °C), 12-12 órás világosság-sötétségciklusú állatházban tartottunk. A standard laboratóriumi patkánytáphoz és a vízhez szabad hozzáférést biztosítottunk. Akklimatizációt követően 24 állatot véletlenszerűen a kontroll (Co, n=12), illetve a sportolói csoportba (Ex, n=12) osztottunk. Ezen állatok egy 12 hetes edzési, majd 8 hetes dekondicionálódási perióduson estek át, mely alatt rendszeres echokardiográfias kontroll vizsgálatok történtek (0, 4, 8, 12, 14, 16, 18, 20. héten). A 20. héten ezen állatok LV nyomás-térfogat (PV) analízisen estek át. Annak érdekében, hogy PV analízis eredmények a vizsgálat kezdetén (0. hét) és az edzési periódus végén (12. hét) is rendelkezésre álljanak, 12 állatnál (Co₀=6; Ex₀=6) a protokoll kezdetén a 0. héten, illetve másik 12 állatnál (Co₁₂=6; Ex₁₂=6) az úszási periódust követően a 12. héten történt PV analízis. A testtömeg (BW) mérésére három alkalommal került sor a 20 hetes vizsgálati periódus alatt. A PV analízisen áteső állatoknál eutanáziát követően a szívet eltávolítva szívtömeget (HW) mértünk, illetve ezt indexáltuk BW-re.

3.1.1 Edzési és dekondicionálódási szakasz

Az úszóedzés egy hatosztatú medencében történt (45 cm mélység, 30-32 °C vízhőmérséklet). A sportoló csoport napi 200 percet úszott heti 5 alkalommal a 12 hetes edzési periódus alatt, ezt követően 8 hetes pihenési periódus következett. Mind az edzés, mind a dekondicionálódás hossza a korábbi irodalomban közölt eredmények, illetve pilot vizsgálatok eredménye alapján lett meghatározva.

3.1.2 Echokardiográfia

Standard két-dimenzionális hossz- illetve rövidtengelyi (midpapillaris) mozgófelvételeket, illetve M-mód felvételeket rögzítettünk 13 MHz-es lineáris transzducer (12L-RS; GE Healthcare, Horten, Norvégia) és ehhez kompatibilis gép segítségével (Vivid i; GE Healthcare). A felvételek elemzését egy, a csoportokra vak vizsgáló elemezte megfelelő szoftver segítségével (EchoPac v113; GE Healthcare). A 2D hossz- és rövidtengelyi felvételeken LV anterior (AWT) és posterior (PWT) falvastagságokat mértünk diastolében (d) és szisztolében (s), emellett LV végdiasztolés (LVEDD) és végszisztolés (LVESD) átmérőket rögzítettünk. Minden paramétert 3 mérés átlagából számítottunk. Az előbbi mérések segítségével relatív falvastagságot (RWT), frakcionális rövidülést (FS) és LV izomtömeget (M) kalkuláltunk. A LVM index (LVMI) méréséhez az LVM-et az adott állat testtömegére fajlagosítva adtuk meg. A Teichholz formula segítségével LV volumeneket, verőtérfogatot (SV), EF-t és perctérfogatot (CO) számítottunk.

A strain analízis az intézeti protokollunk által rögzítettek szerint zajlott. A GLS és longitudinális szisztolés strain rate (LSr) méréséhez minden egyes állat három hossz tengelyi felvételének 3-3 szív ciklusát elemeztük. A globális cirkumferenciális strain (GCS) és cirkumferenciális strain rate (CSr) számítását rövid tengelyi felvételeken, hasonló módon végeztük. Az endokardiális kontúr kijelölését követően a szoftver automatikusan 6 szegmentumra bontja a LV-t és követi annak mozgását a szív ciklusnak megfelelően, így mérve a strain és strain rate paramétereket. Alacsony minőségű endokardium követés esetén a kontúrt manuálisan módosítottuk és az automatikus analízist megismételtük.

3.1.3 Hemodinamikai mérések – bal kamrai nyomás-térfogat analízis

A vizsgálati kezdeti pontján, illetve az edzési és dekonkondicionálódási periódust követően a fent taglalt alcsoportokban in vivo hemodinamikai méréseket végeztük belső protokollunknak megfelelően. Sebészi feltárást követően 2 Fr nyomás-konduktancia mikrokatótert (SPR-838, Millar Instruments, Houston, TX, USA) vezetettünk az a. carotis communison keresztül a LV-ba.

PV hurkokat rögzítettünk a LV előterhelés manipulációja mellett, melynek segítségével a LV funkció olyan paraméterei számíthatók, melyek a töltöttségi állapottól és LV geometriától függetlenül jellemzik a szívüreg kontraktilitását. Ennek megfelelően az LV PV-összefüggéseit mértük a vena cava inferior átmeneti kompressziója mellett, így csökkentve fokozatosan a LV előterhelését. Ezen módszer segítségével számítottuk a LV végszisztolés PV-összefüggés meredekségét (ESPVR; non-lineáris modellt használva), a „preload-recruitable stroke worköt” (PRSW), illetve a dP/dt_{max} meredekség – végdiasztolés volumen összefüggést (dP/dt_{max} -EDV). A mérést és az állatok eutanáziáját követően a szívet sebészileg eltávolítva a HW-t mértük.

3.1.4 Szövettan

A szívek eltávolítása után a mintákat pufferelt paraformaldehid (4%) oldatban fixáltuk, majd paraffinba ágyasztuk. Transzmurális metszetek készültek $\sim 5 \mu m$ szeletvastagsággal.

Hematoxylin és eosin festést végeztünk a kardiomiocita átmérő mérése, és ennek segítségével a LV hipertrófia mérése céljából. Minden mintából 100 hosszában metszett LV kardiomiocita transznukleáris átmérőjét mértük, és ezt átlagoltuk egy állatra vonatkoztatva.

Az esetleges fibrózis mérésére pikroszíriusz festést végeztünk. ImageJ szoftver (National Institutes of Health, Bethesda, MD) segítségével mértük a pikroszíriusz-vörös areákat a mintákon. Három, véletlenszerűen választott 50x nagyítású LV szabadfali transzmurális mintát használtunk minden állatnál. A fibrózis area (pikroszíriusz-vörös pozitív területek aránya a teljes areához) számításához három kép eredményeit átlagoltuk minden állatnál.

3.2 Vizsgálati csoportok a sportolói jobb kamra és bal pitvar jellemzésével foglalkozó kutatásokban

Második vizsgálatunkban 60 (30 férfi és 30 nő) egészséges, profi vízilabdás sportolót vontunk be, akik közül mindenki a nemzeti válogatott tagja volt. Harmadik vizsgálatunkban a bevonási feltétel a nemzeti válogatott tagság volt egy kevert terhelésű edzésprogram mellett (vízilabda [n=113], úszás, [n=11], kajak [n=14]; n=138). Minden vizsgálatot a versenyszezon alatt, aktív edzésprogram mellett végeztünk, legalább 24 órával az utolsó edzést követően. Részletes anamnézis felvétel után a sportolók rutin fizikális vizsgálaton estek át és 12-elvezetéses EKG rögzítése történt. Sportolókban szokatlan EKG-eltérések, echokardiográfiás eltérések vagy szuboptimális echoablak esetén, illetve azon sportolók akik az elmúlt 6 hónapban bármilyen okból felfüggesztették edzéstevékenységüket a vizsgálatból kizárásra kerültek. Második vizsgálatunkban 40, míg harmadik vizsgálatunkban 50 egészséges, rendszeresen nem sportoló (<3 óra edzés/hét, korábban nem profi), korban és nemből illesztett önkéntest válogattunk kontroll csoportnak.

3.2.1 Echokardiográfia

EKG-vezérelt, 4 vagy 6 szívciklusból rekonstruált "full volume" 3D felvételeket rögzítettünk a LV, LV és RV-re optimalizálva az adott képet, minimum 25 képkocka/sec képfrissítési ráta mellett. A megfelelő képminőség még az echokardiográfiás vizsgálat alatt ellenőrzésre került az "illesztési" és "kiesési" műtermékek elkerülése céljából.

Minden további mérés offline zajlott a megfelelő szoftverek segítségével (4D LALV Function and 4D RV Function 2, TomTec Imaging GmbH, Unterschleissheim, Németország). A szoftverek felismerik az endokardiális kontúrt, mely manuálisan korrigálható, és ezt követően a program a teljes szívciklus alatt követi ezen kontúr mozgását. A LV esetében meghatároztuk a EDVi, ESVi, SVi, and LVMi-t a testfelszínre (BSA) indexálva, illetve a funkció jellemzése érdekében az EF-t és deformációs paramétereket, a GLS-t és GCS-t is mértük. A jobb kamrai 3D morfológia

elemzése érdekében a RVEDVi-t, RVESVi-t és RVSVi-t határoztuk meg, illetve a funkcionális paraméterek tekintetében a RVEF-t és a RV szabad fal longitúdinalis strain (RVFWLS) mértük. A morfológiai paraméterek normalizálása céljából azokat a BSA-ra fajlagosítottuk, melyet a Mosteller formulával kalkuláltunk.

A LA 3D morfológia jellemzésére a LA maximális térfogatot (LAVi), minimális térfogatot (Vmin), és pre A-hullám térfogatot (preAV) számítottuk BSA-ra normalizálva. A teljes ürülési térfogatot LAVi-Vmin formulával számoltuk. Ezen paraméterek segítségével határoztuk meg a LA teljes ürülési frakciót (EF) ($100 \cdot (LAVi - Vmin) / LAVi$), LA passzív EF-t ($100 \cdot (LAVi - VpreA) / LAVi$), és LA aktív EF-t ($100 \cdot (VpreA - Vmin) / VpreA$), melyek a LA rezervoár, konduit és kontraktilis fázis funkcionális paramétere. Ezen felül valódi konduit volument is mértünk (LVSVi-[LAVi-Vmin]). A program automatikusan kalkulálta a 3D LAGLS-t is.

3.2.2 A 3D jobb kamrai deformáció vizsgálata

A RV mechanika elemzése érdekében a 3D modellt képkockáról-képkockára exportáltuk és további méréseinket saját fejlesztésű szoftverünk segítségével végeztük (Right Ventricular Separate wall motion quantification – ReVISION).

A 3D RV modell mozgását a vertexek helyváltozása mentén bontottuk fel. A “signed tetrahedron” módszer használatával az egyetlen egy tengely mentén mozgó modell térfogatát számítottuk. Felbontva a RV mozgását az anatómiaiailag releváns tengelyek mentén a longitúdinalis, radiális és anteroposterior mozgásnak tulajdonítható volumenváltozás számszerűsíthető. Ennek segítségével úgy nevezett longitúdinalis (LEF), radiális (REF) és anteroposterior (AEF) EF, illetve ezek aránya a globális RV EF-hez mérhető (LEF/RVEF, REF/RVEF, AEF/RVEF), melyek az adott mozgásirány globális működéshez való relatív hozzájárulását reprezentálják. 3D RV GLS és GCS-t is számítottunk, a regionális deformáció jellemzése érdekében pedig szabad fal és szeptális LS-t és CS-t, illetve bazális, mid és csúcsi szegmentális strainekeket is kalkuláltunk a trikuszdialis és pulmonális annuluszokat kihagyva a mérésekből.

3.2.3 Spiroergometria

A csúcs oxigénfelvétel (VO_2/kg) mérésére a sportolók futószalagos spiroergometriás vizsgálaton estek át. Egy folyamatosan nehezedő protokollt használva egy 2 perces vízszintes, 6 km/h-ás bemelegítést követően 8 km/h-ás, 2 percenként 1,5%-kal fokozódó emelkedő futószalagos programon futottak kifáradásig. A terhelés közben a zárt rendszer segítségével a kilélegzett gázok mennyiségét és minőségét légvétélről-légvételre mértük (Respiratory Ergostik, Geratherm, Bad Kissingen, Németország). Minden résztvevőt maximális erő kifejtésre ösztönöztünk, melyet a légcsere paraméterek, folyamatos ujjbegy laktát mérések és a várható maximális szívfrekvencia, illetve az oxigénfelvételi plató elérésével igazoltunk.

3.2.4 Statisztikai módszerek

Minden adatot átlag \pm SD formában közöltünk. Az első vizsgálatban a csoportok közötti hemodinamikai paraméterekben és szívtömegben látható különbségek kimutatására kétutas varianciaanalízist (ANOVA) végeztünk két faktoral, az idővel és a tréninggel a Co0, Ex0, Co12, és Ex12 csoportokban. Az idő és tréning közötti interakciós p értéket (πT) számoltuk. A 8 hetes dekondicionálódásnál szintén kétutas ANOVA-t használtunk az idő és tréning faktorokkal a Co12, Ex12, Co, and Ex csoportokban. Itt is idő és a korábbi tréning közötti interakciós p értéket (πD) számítottuk.

A sportolói RV vizsgálatban kétutas ANOVA-t használtunk nem és sport faktorokkal, majd ezek esetleges interakcióját (nem*sport) kalkuláltuk a csoportok összehasonlítása érdekében. Szignifikáns interakciók esetén Tukey-féle post-hoc analízis történt a 4 csoport közötti különbségek mérésére.

A sportolói LA vizsgálat esetében a csoportok nemre illesztését Khí-négyzet tesztel igazoltuk. Normalitásnak megfelelően Student-féle t-próbát vagy Mann-Whitney-féle U-tesztet használtunk a csoportok összehasonlítására, illetve Pearson vagy Spearman-féle korrelációt analízist használtunk a paraméterek között összefüggések vizsgálatára.

Többváltozós lineáris regressziós modellt építettünk a VO_2/kg független prediktorainak meghatározása céljából.

4. EREDMÉNYEK

4.1 A terhelés-indukálta bal kamrai remodelláció kialakulásának és visszafejlődésének vizsgálata sportszív patkánymodelljén

4.1.1 Szívtömeg

A vizsgálat kezdetén a HW/BW arány nem különbözött a két csoport között (3.42 ± 0.06 g/kg Ex0 vs. 3.39 ± 0.03 g/kg Co0). Ezzel szemben az edzésprogram végén egy markáns HW/BW emelkedés volt látható a sportoló csoportban a LV hipertrófia jeleként ($p_{IT} = 0.0051$; Ex12 vs. Co12: 3.67 ± 0.14 g/kg vs. 2.96 ± 0.16 g/kg), mely a dekondicionálódási periódus végén nem volt már kimutatható ($p_{ID} = 0.0012$; Ex vs. Co: 2.72 ± 0.04 g/kg vs. 2.73 ± 0.10 g/kg).

4.1.2 Bal kamrai nyomás-térfogat analízis

A miokardiális kontraktilitás elő- és utóterhelés-független paraméterei (PRSW; ESPVR_q and dP/dt_{max}-EDV) szignifikánsan magasabbak voltak a sportolói csoportban a 12. hét végére. Mind a konvencionális működési paraméterek, mind a kontraktilitás markerei összemérhetőek voltak a dekondicionálódást követően, mely teljes funkcionális reverz remodellációra utaltak a sportolói csoportban.

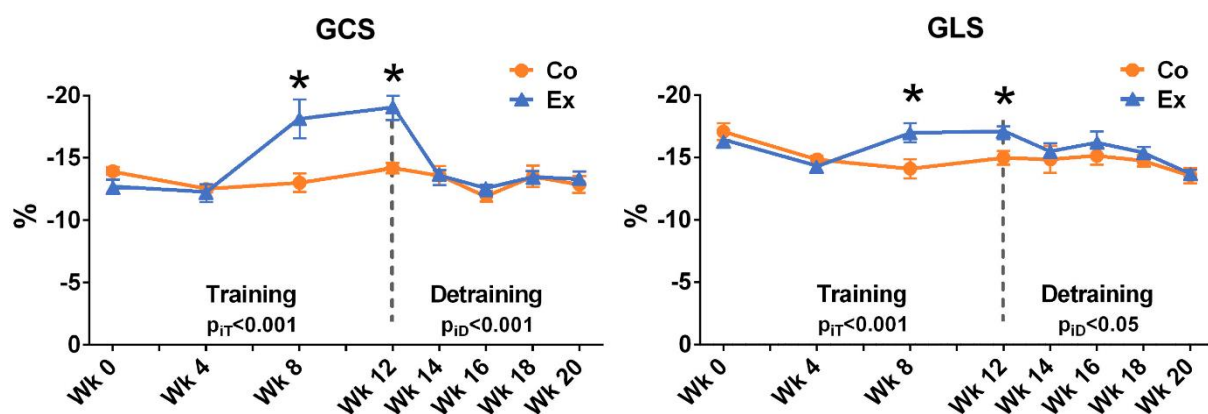
4.1.3 Echokardiográfia

Míg a végdiasztolés átmérők és LVEDV változatlan volt a sportolói csoportban a kontrollhoz viszonyítva, az LVESD és LVESV szignifikánsan alacsonyabb volt, következményesen magasabb SV-t és funkcionális paramétereket eredményezve mindössze 4 héttel az edzésprogram kezdését követően. A RWT szintén jelenősen emelkedett, mely koncentrikus LV hipertófiára utal. Az edzés felfüggesztése egy gyors regresszióval járt mind a falvastagságok, mind a LVMi, mind a RWT tekintetében:

mindössze 2 héttel az edzés felfüggesztését követően a sportolói és kontroll csoport értékei összemérhetőek voltak. Ezt követték a szisztolés paraméterek (FS és EF) csökkenése, melyek 4 héttel a dekondicionálódás kezdete után már nem különböztek a kontroll csoporttól.

4.1.4 Speckle-tracking echokardiográfia

A 12. hétre a sportoló csoportban mind a longitudinális, mind a cirkumferenciális strain és strain rate értékek szignifikánsan magasabbak voltak a kontrollhoz viszonyítva (1. Ábra). A morfológiai változásokkal párhuzamban az edzésprogram felfüggesztése egy gyors csökkenést okozott a deformációs paraméterekben, melyek értékei a 14-20. hét között már összemérhetőek voltak a két csoport között.



1. Ábra: A speckle-tracking analízis eredményei. A GCS és GLS értékei a vizsgálat teljes hosszában. * $p < 0.05$ Co vs. Ex. p_{IT} and p_{ID} : interakciós p értékek a kétutas varianciaanalízisben (ANOVA) az edzésprogram és dekondicionálódás alatt. GLS=globális longitudinális strain; GCS=globális cirkumferenciális strain; Co= kontroll csoport; Ex=sportoló csoport

4.1.5 Szövettan

A sportolói csoportban a kontrollhoz képest szignifikánsan magasabb kardiomiocita átmérőket találtunk az edzésprogram végén. Ezen változások a dekondicionálódás végére teljes regressziót mutattak, a két csoport értékei összemérhetőek voltak. A pikroszíriusz-vörös festés nem mutatta jelét kollagén akkumulációnak a sportolói csoportban, ezzel igazolva a hipertrófia fiziológias jellegét.

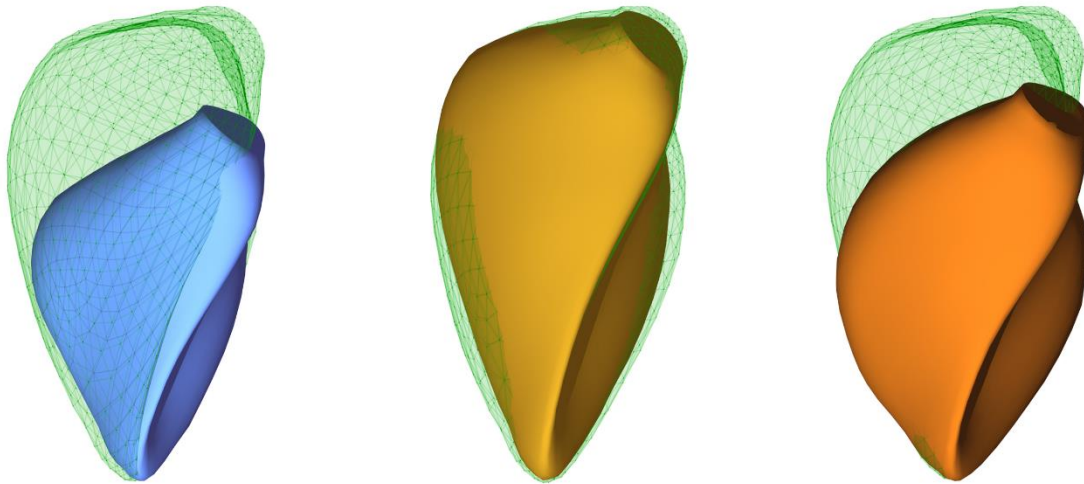
4.2 A jobb kamrai mechanika változása rendszeres fizikai terhelés hatására

4.2.1 3D echokardiográfiás eredmények

Ahogy várható volt, a sportoló csoport jelentősen magasabb LV és RV térfogatokkal, illetve LV_{Mi}-vel bírt a kontroll csoporthoz képest. Jelentős nem és sporttevékenység közötti interakciót találtunk a LV és RV morfológiai paraméterek (LV_{EDVi}, LV_{ESVi}, LV_{SVi}, RV_{EDVi}, RV_{SVi}) esetében. A post-hoc analízis alapján a nemnek jelentős befolyásoló hatása van a LV és RV geometriai változásokra: míg a férfi és női kontrollok esetében nem volt különbség a BSA-ra indexált volumenek között, addig a férfi sportoló jelentősen magasabb térfogatokkal bírtak a női sportolókhöz viszonyítva (all $p < 0.01$). A LV és RV EF szignifikánsan alacsonyabb volt sportolóknál, bár az értékek a normál tartományon belül maradtak. A férfi sportolóknál jelentősen alacsonyabb LV és RV EF mutatkozott a nőkhöz viszonyítva, míg a SV_i tekintetében nem volt szignifikáns a különbség. Az LV GLS és GCS szintén alacsonyabb volt sportolóknál, illetve férfiakban nőkhöz viszonyítva.

A 3D RV mechanika tekintetében jelentős különbségek mutatkoztak. A RV GLS összemérhető volt sportolók és kontrollok között (-22 ± 5 vs. -23 ± 5 %, $p = 0.24$), míg a RV GCS szignifikánsan alacsonyabb volt sportolóknál (-21 ± 4 vs. -26 ± 7 %, $p < 0.0001$). A longitudinális és radiális rövidülés relatív jelentőségét vizsgálva ezen különbségek még markánsabbak voltak: a LEF/RVEF jeletősen magasabb, míg a REF/RVEF jeletősen alacsonyabb volt a sportoló populációban (2. Ábra). A REF/RVEF szignifikánsan alacsonyabb volt férfiakban, mint nőkben.

Vízilabdás élsportoló jobb kamrai modellje



Teljes funkció

Csak radiális funkció

Csak longitudinális funkció

2. Ábra: Egy élsportoló 3D jobb kamrai modellje. A zöld modell a végdiasztolés kontúrú mutatja, míg a kék a végszisztolés mikor összes mozgásirány aktív. A jobb kamrai mozgás dekompozíciójával a mozgásirányok ki- és bekapcsolhatók. A sárga modell egy olyan végszisztolét mutat, ahol csak a radiális irányú mozgás van bekapcsolva, míg a narancs színű egy olyan modellt, ahol csak a longitudinális mozgás aktív

Ezen változás a RV mechanikában a VO_2/kg -mal is összefüggést mutat (vs. LEF/RVEF: $r=0.30$; vs. REF/RVEF: $r=-0.27$, both $p<0.05$). A morfológiai paraméterek, úgymint a LVEDVi és RVEDVi szintén korreláltak a spiroergometriával meghatározott VO_2/kg -mal, azonban egyéb LV vagy RV paraméter nem mutatott vele összefüggést.

4.3 A bal pitvari morfológia és funkció sajátosságai, illetve összefüggése a csúcsterhelhőséggel sportolóknál

4.3.1 3D echokardiográfia

A sportoló csoport jeletősen magasabb 3D LV térfogatokkal és LVMi-gel bírt a kontrollokhöz viszonyítva (1. Táblázat). Ezzel szemben a LV funkcionális paraméterei, mint a LV EF, GLS és GCS szignifikánsan alacsonyabb volt sportolóknál.

Hasonlóan a LV változásaival, a LA térfogatai is szignifikánsan magasabbak voltak a kontrollhoz viszonyítva, így a 3D LAVi, Vmin, preAV, teljes ürülési volumen, és valódi konduit térfogat is magasabbak voltak sportolóknál. Mindemellett a LAEF és LA aktív EF szignifikánsan alacsonyabb volt, míg a LA passzív EF összemérhető volt a két csoport között, bár tendenciálisan alacsonyabb volt ezen paraméter is sportolóknál (1. Táblázat). A sportolóknál a 3D LAGLS értéke is alacsonyabb volt. A LV-hoz hasonlóan a 3D RV térfogatok szignifikánsan magasabbak voltak sportolóknál, míg a RVEF alacsonyabbnak mutatkozott, emellett a RVFWLS összemérhető volt a kontrollok és sportolók között (1. Táblázat).

1. Táblázat: A sportolói és kontroll csoport 3D echokardiográfias paramétereit

	Sportoló (n=138)	Kontroll (n=50)	p érték
LVEDVi (mL/m²)	85.4±12.4	62.0±10.3	<0.001
LVMi (g/m²)	94.9±14.4	68.9±11.7	<0.001
LVEF (%)	56.3±4.2	61.6±4.3	<0.001
LVGLS (%)	-18.8±1.9	-21.5±1.6	<0.001
LVGCS (%)	-27.4±2.9	-29.9±9.0	<0.01
LAVi (mL/m²)	32.0±5.8	26.3±7.7	<0.001
LAEF (%)	58.1±6.2	64.2±5.7	<0.001
LA aktív EF (%)	24.1±9.5	32.0±9.6	<0.001
LA passzív EF (%)	44.6±7.6	46.9±8.0	0.07
LAGLS (%)	32.2±7.3	38.5±7.4	<0.001
RVEDVi (ml/m²)	88.2±13.8	63.5±11.9	<0.001
RVEF (%)	54.3±4.8	56.2±6.9	<0.001
RVFWLS (%)	-29.1±7.4	-30.6±4.6	0.22

Rövidítések: LVEDVi = bal kamrai végdiasztolés volumen index; LVMi = bal kamrai izomtömeg index; LVEF = bal kamrai ejekciós frakció; LVGLS = bal kamrai globális longitudinális strain; LVGCS = bal kamrai globális cirkumferenciális strain; LAVi: bal pitvari maximális volumen index; LAEF: bal pitvari teljes ürülési frakció; LA active EF = bal pitvari aktív ürülési frakció; LA passive EF = bal pitvari passzív ürülési frakció; LAGLS: bal pitvari globális longitudinális strain; RVEDVi = jobb kamrai végdiasztolés volumen; RVEF = jobb kamrai ejekciós frakció; RVFWLS: jobb kamrai szabadfali longitudinális strain

A nemi különbségeket szintén vizsgáltuk. A férfi sportolóknál jelentősen magasabb 3D LV térfogatokat és LVMi-t találtunk, ezzel szemben a LV EF, GLS és GCS szignifikánsan alacsonyabb volt a női sportolókhöz viszonyítva. Az LV morfológiai változásaival szemben a 3D LAVi és Vmin nem különbözött két nem között, bár funkcionális különbségek mutatkoztak szignifikánsan magasabb LAEF és LAGLS-

nel női sportolóknál, mely magasabb teljes ürülési volume indexben is megnyilvánult. A férfi sportolóknál szignifikánsan magasabb RV térfogatokat is találtunk alacsonyabb RVEF mellett, mindemellett a RVFWLS nem különbözött a nemek között.

A fő paraméterek közötti korrelációkat vizsgálva a LAVi szignifikáns egyenes összefüggést mutatott az életkorral, LVEDVi, LVMi, és RVEDVi-szel is. Magasabb LAEF és LA aktív EF összefüggést mutatott a magasabb LV GLS-nel, magasabb RVEF-val és RVFWLS-nel is, míg a LA aktív EF korrelált a LVEF-val is. Az LA passzív EF egy fordított összefüggést mutatott az életkorral. A 2D LA paraméterek korreláltak a VO₂/kg-mal, míg számos 3D LA, LV és RV paraméterek igen: Magasabb LVEDVi, LVMi, LAVi, és RVEDVi jobb terhelhetőséggel mutatott összefüggést, míg az alacsonyabb nyugalmi funkcionális paraméterek, mint a LVEF, LVGLS, LAEF, LA passzív EF és RVEF szintén magasabb VO₂/kg-mal társult populációknál. Nem találtunk korrelációt a LA méretek és LA funkcionális paraméterek között.

Többváltozós lineáris regressziós modellt építettünk a VO₂/kg független prediktorainak meghatározása céljából. Az modellünkben olyan 3D LV és LA morfológiai és funkcionális paraméterek, mint a 3D LAVi, LAEF, LA aktív EF, LA passzív EF, LVEDVi, LVMi, LVEF, LVGLS és LVGCS mellett alap morfometriai adatok (életkor, nem, BSA) és a szívfrekvencia került elemzésre. Eredményeink alapján a nem, 3D LAVi, LA passzív EF, LVGLS, szívfrekvencia és független prediktorai a csúcsterhelőségnek ($R^2=0.506$; $p<0.0001$). A férfi nem mutatott összefüggést jobb terhelhetőséggel.

5. ÖSSZEFOGLALÁS

A rendszeres sporttevékenységgel összefüggő hemodinamikai terhelés a szív morfológiai és funkcionális változásait indukálja, melyet sportszívnek nevezünk. Ezen jellegzetes változások ellenére kevés adat áll rendelkezésre kialakulásának és visszafejlődésének pontos dinamikájáról. Újabb eredmények alapján az intenzív sporttevékenységnek káros hatásai is lehetnek: ha bizonyos genetikai hajlam jelen van, a rendszeres fizikai terhelés különféle megbetegedések megjelenését precipitálhatja, amelyek azonban nem kizárólag a bal kamrával vannak összefüggésben.

Sportszív patkánymodelljével vizsgáltuk a sportszív kialakulását, illetve a reverz remodellációt. Négy hét edzés hatására a sportoló csoport szignifikáns falvastagság növekedése mellett a GLS és GCS emelkedő nyugalmi deformációt mutatott. Az edzéstevékenység felfüggesztése gyors reverz remodellációt eredményezett: mindössze 2 hét dekondicionálódást követően a bal kamra alaki és működési sajátosságai a kontroll csoportéval összehasonlíthatóak voltak.

A jobb kamrai mechanika sajátosságait is vizsgáltuk vízilabdás élsportolókon. A sportolói csoport a várható módon jelentősen emelkedett jobb kamrai volumeneket, illetve alacsony-normális funkcionális paramétereket mutatott. Mindazonáltal, a jobb kamrai mechanika elemzése során a longitudinális rövidülés relatív dominanciájával párhuzamosan a radiális irányú kontrakció relatív csökkenése mutatkozott. Míg a jobb kamrai morfológiai átépülés nőkben kevésbé volt markáns, a deformációs mintázat jellege a két nemben hasonló volt. A deformációs mintázat paraméterei, illetve a VO_2/kg között szignifikáns korrelációt találtunk. A bal kamra és a bal pitvar sajátosságait egy kevert terhelésű sportoló populáción vizsgáltuk. Az emelkedett volumenek mellett a sportolók nyugalmi bal kamrai és pitvari funkcionális paraméterei alacsonyabbak voltak a kontroll csoporthoz képest. Míg a bal kamrai térfogatok alacsonyabbak voltak női sportolóknál, a bal pitvari térfogatok tekintetében nem mutatkozott különbség a nemek között. A 3D echokardiográfiás bal pitvari volumenek, illetve funkcionális paraméterek összefüggést mutattak a VO_2/kg -mal, ezen felül a 3D

bal pitvari Vmax, illetve a passzív EF és a bal kamrai GLS is független prediktorai voltak a csúcs terhelhetőségnek. Összefoglalva, eredményeink rámutatnak a modern echokardiográfias technikák potenciális klinikai felhasználására és jelentős hozzáadott értékére a sportkardiológia területén.

6. A JELÖLT TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEI

6.1 A jelen dolgozathoz kapcsolódó közlemények

1. Olah A, Kovacs A, Lux A, Tokodi M, Braun S, **Lakatos BK**, Matyas C, Kellermayer D, Ruppert M, Sayour AA, Barta BA, Merkely B, Radovits T. (2019) Characterization of the dynamic changes in left ventricular morphology and function induced by exercise training and detraining. *Int J Cardiol*, 277: 178-185. IF: 3.471

2. **Lakatos BK**, Kiss O, Tokodi M, Toser Z, Sydo N, Merkely G, Babity M, Szilagyi M, Komocsin Z, Bogнар C, Kovacs A, Merkely B. (2018) Exercise-induced shift in right ventricular contraction pattern: novel marker of athlete's heart? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*.

IF: 4.048

3. **Lakatos BK**, Molnar AA, Kiss O, Sydo N, Tokodi M, Solymossi B, Fabian A, Dohy Z, Vago H, Babity M, Bogнар C, Kovacs A, Merkely B. (2020) Relationship between Cardiac Remodeling and Exercise Capacity in Elite Athletes: Incremental Value of Left Atrial Morphology and Function Assessed by Three-Dimensional Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 33: 101-109 e101.

IF: 6.111

6.2 A jelen dolgozathoz nem kapcsolódó közlemények

1. **Lakatos B**, Toser Z, Tokodi M, Doronina A, Kosztin A, Muraru D, Badano LP, Kovacs A, Merkely B. (2017) Quantification of the relative contribution of the different

right ventricular wall motion components to right ventricular ejection fraction: the ReVISION method. *Cardiovasc Ultrasound*, 15: 8.

IF: 2.043

2. Matyas C, Kovacs A, Nemeth BT, Olah A, Braun S, Tokodi M, Barta BA, Benke K, Ruppert M, **Lakatos BK**, Merkely B, Radovits T. (2018) Comparison of speckle-tracking echocardiography with invasive hemodynamics for the detection of characteristic cardiac dysfunction in type-1 and type-2 diabetic rat models. *Cardiovasc Diabetol*, 17: 13.

IF: 5.948

3. **Lakatos BK**, Tokodi M, Assabiny A, Toser Z, Kosztin A, Doronina A, Racz K, Koritsanszky KB, Berzsenyi V, Nemeth E, Sax B, Kovacs A, Merkely B. (2018) Dominance of free wall radial motion in global right ventricular function of heart transplant recipients. *Clin Transplant*, 32: e13192.

IF: 1.667

4. Molnar AA, Kovacs A, **Lakatos BK**, Polos M, Merkely B. (2018) Sinus of Valsalva aneurysm protruding intramurally into right ventricle: does size really matter? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 19: 234.

IF: 5.260

5. Kovacs A, Molnar AA, Kolossvary M, Szilveszter B, Panajotu A, **Lakatos BK**, Littvay L, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Voros S, Jermendy G, Sengupta PP, Merkely B, Maurovich-Horvat P. (2018) Genetically determined pattern of left ventricular function in normal and hypertensive hearts. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 20: 949-958.

IF: 3.402

6. Doronina A, Edes IF, Ujvari A, Kantor Z, **Lakatos BK**, Tokodi M, Sydo N, Kiss O, Abramov A, Kovacs A, Merkely B. (2018) The Female Athlete's Heart: Comparison of Cardiac Changes Induced by Different Types of Exercise Training Using 3D Echocardiography. *Biomed Res Int*, 2018: 3561962.

IF: 2.197

7. Kovacs A, **Lakatos B**, Nemeth E, Merkely B. (2018) Response to Ivey-Miranda and Farrero-Torres "Is there dominance of free wall radial motion in global right ventricular function in heart transplant recipients or in all heart surgery patients?". Clin Transplant, 32: e13286.

IF: 1.667

8. Kovacs A, **Lakatos B**, Tokodi M, Merkely B. (2019) Right ventricular mechanical pattern in health and disease: beyond longitudinal shortening. Heart Fail Rev, 24: 511-520.

IF: 4.196

9. Csecs I, Czibalmos C, Toth A, Dohy Z, Suhai IF, Szabo L, Kovacs A, **Lakatos B**, Sydo N, Kheirkhan M, Peritz D, Kiss O, Merkely B, Vago H. (2020) 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, 27: 540-549.

IF: 5.640

10. Tokodi M, Schwertner WR, Kovacs A, Toser Z, Staub L, Sarkany A, **Lakatos BK**, Behon A, Boros AM, Perge P, Kutyifa V, Szeplaki G, Geller L, Merkely B, Kosztin A. (2020) Machine learning-based mortality prediction of patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the SEMMELWEIS-CRT score. Eur Heart J.

IF: 24.889

11. Tokodi M, Németh E, **Lakatos BK**, Kispál E, Tósér Z, Staub L, Rácz K, Soltész Á, Szigeti S, Varga T, Gál J, Merkely B, Kovács A. (2020) Right ventricular mechanical pattern in patients undergoing mitral valve surgery: a predictor of post-operative dysfunction? ESC Heart Failure, [Epub ahead of print].

IF: 3.407

12. **Lakatos BK**, Kovacs A (2020) Global Longitudinal Strain in Moderate Aortic Stenosis: A chance to Synthesize It All? Circ Cardiovasc Imaging 2020 Apr;13(4):e010711.

IF: 5.813

13. **Lakatos BK**, Nabeshima Y, Tokodi M, Nagata Y, Toser Z, Otani K, Kitano T, Fabian A, Ujvari A, Boros AM, Merkely B, Kovacs A, Takeuchi M (2020) Importance of non-longitudinal motion components in right ventricular function: 3D echocardiographic study in healthy volunteers J Am Soc Echocardiogr. [in press]

IF: 6.111

14. Ruppert M, **Lakatos BK**, Braun S, Tokodi M, Karime C, Olah A, Sayour AA, Hizoh I, Barta BA, Merkely B, Kovacs A, Radovits T (2020) Longitudinal strain reflects ventriculo-arterial coupling rather than mere contractility in rat models of hemodynamic overload-induced heart failure J Am Soc Echocardiogr. [in press]

IF: 6.111

Magyar nyelvű közlemények:

1. **Lakatos B**, Kovács A, Tokodi M, Doronina A, Merkely B. (2016) A jobb kamrai anatómia és funkció korszerű echokardiográfias vizsgálata: patológiás és fiziológias eltérések. Orv Hetil. 157(29):1139-46.

IF: 0.564

2. Ujvári A, Komka Z, Kántor Z, **Lakatos BK**, Tokodi M, Doronina A, Babity M, Bognár C, Kiss O, Merkely B, Kovács A (2018) Kajakos és kenus élsportolók bal és jobb kamrai analízise 3D echokardiográfia segítségével Cardiol Hung 48: 13–19

3. Suhai FI, Sax B, Assabiny A, Király Á, Czibalmos C, Csécs I, Kovács A, **Lakatos B**, Németh E, Becker D, Szabolcs Z, Hubay M, Merkely B, Vágó Hajnalka (2018) A szív MR-vizsgálat szerepe kevert típusú (humorális és celluláris) kardiális allograft rejekció esetén Cardiol Hung 48: 44–51

4. Fábrián A, **Lakatos BK**, Kiss O, Sydó N, Vágó H, Czibalmos C, Tokodi M, Kántor Z, Bognár C, Major D, Kovács A, Merkely B (2019) A jobb kamrai kontrakciós mintázat változása élsportolóknál: háromdimenziós echokardiográfias vizsgálat Cardiol Hung 49: 17–23