

# A bal kamra mechanikájának vizsgálata speckle tracking echokardiográfiával fiziológiás és patológiás hipertrófiában

Doktori értekezés

**Dr. Kovács Attila**

Semmelweis Egyetem  
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Merkely Béla, D.Sc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Faludi Réka, Ph.D., egyetemi adjunktus  
Dr. Kőkény Gábor, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke:  
Dr. Gál János, Ph.D., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:  
Dr. Járai Zoltán, Ph.D., c. egyetemi tanár  
Dr. Jánoskúti Lívია, Ph.D., egyetemi docens

Budapest  
2015

## TARTALOMJEGYZÉK

1.	RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	3
2.	BEVEZETÉS.....	5
2/1.	A fiziológiás bal kamra hipertrófia – a sportszív.....	6
2/2.	A bal kamra hipertrófiák etiológiája.....	7
2/3.	A patológias bal kamra hipertrófiák jelentősége, előfordulási gyakorisága.....	8
2/4.	A bal kamrai izomtömeg szívultrahangos mérése.....	9
2/4/1.	<i>Lineáris („egydimenziós”) módszer.....</i>	9
2/4/2.	<i>Kétdimenziós módszerek.....</i>	11
2/4/3.	<i>Háromdimenziós bal kamrai izomtömeg meghatározás.....</i>	11
2/5.	A bal kamra rosthálózata – miokardiális mechanika.....	14
2/6.	A strain.....	16
2/7.	A speckle tracking echokardiográfia.....	20
2/7/1.	<i>A speckle.....</i>	20
2/7/2.	<i>A speckle követése (tracking).....</i>	21
2/7/3.	<i>A strain echokardiográfia előnyei a hagyományos echokardiográfiával szemben.....</i>	22
2/7/4.	<i>A speckle tracking előnyei a TDI technikával szemben.....</i>	22
2/7/5.	<i>A speckle tracking hátrányai.....</i>	23
2/7/6.	<i>Háromdimenziós speckle tracking.....</i>	24
2/8.	Patológias hipertrófiák bal kamrai mechanikája – eddigi ismeretek.....	25
2/8/1.	<i>A hipertenzív kardiopátia.....</i>	25

2/8/2.	<i>Billentyűbetegségek által indukál bal kamra hipertrófia</i>	26
2/8/3.	<i>A hipertrófiás kardiomiopátia</i>	27
2/8/4.	<i>Az urémiás kardiopátia</i>	28
2/8/5.	<i>Egyéb, bal kamra hipertrófiával járó kórállapotok</i>	29
3.	CÉLKITŰZÉSEK	31
4.	MÓDSZEREK	32
4/1.	Élsportolók diasztolés mechanikájának vizsgálata	32
4/2.	Az urémiás kardiomiopátia vizsgálata	36
5.	EREDMÉNYEK	39
5/1.	Élsportolók diasztolés mechanikájának vizsgálata	39
5/2.	Az urémiás kardiomiopátia vizsgálata	43
6.	MEGBESZÉLÉS	48
6/1.	Élsportolók diasztolés mechanikájának vizsgálata	48
6/2.	Az urémiás kardiomiopátia vizsgálata	51
6/3.	Limitációk	55
6/4.	Összegzés	56
7.	KÖVETKEZTETÉSEK	58
8.	ÖSSZEFOGLALÁS	59
9.	SUMMARY	60
10.	IRODALOMJEGYZÉK	61
11.	SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	77
11/1.	A disszertációhoz kapcsolódó közlemények	77
11/2.	A disszertációtól független közlemények	77
12.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	79

## 1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

2D	kétdimenziós
3D	háromdimenziós
A	a mitrális diasztolés beáramlás atriális kontrakció által keltett hulláma
ANOVA	analysis of variance
B-mód	echokardiográfiás „Brightness” képalkotás
BUDAPEST Twins	BURDen of Atherosclerotic Plaques STudy in Twins
DT	decelerációs idő
E	a mitrális diasztolés beáramlás korai ( <i>early</i> ) hulláma
e'	a mitrális anulusz korai ( <i>early</i> ) diasztolés elmozdulásának sebessége
EDMass	bal kamrai végdiasztolés izomtömeg
EDVi	bal kamrai végdiasztolés volumen testfelszínre indexált értéke
EF	ejekciós frakció
EKG	elektrokardiográfia
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ESRD	végstádiumú vesebetegség
ESVi	bal kamrai végszisztolés volumen testfelszínre indexált értéke
FGF-23	fibroblast growth factor – 23
fps	frame per second
GAS	globális area strain
GCS	globális circumferenciális strain
GFR	glomeruláris filtrációs ráta

GLS	globális longitudinális strain
GRS	globális radiális strain
HCM	hipertrófiás kardiomiopátia
HD	hemodialízis
IVRT	izovolumetriás relaxációs idő
IVSd	az interventrikuláris septum vastagsága végdiasztolében
LoA	limits of agreement
LVIDd	a bal kamra belső átmérője végdiasztolében
LVM, LV MASS	bal kamrai izomtömeg
LVMi	a bal kamrai izomtömeg testfelszínre indexált értéke
LVPWd	a bal kamra hátsó falának vastagsága végdiasztolében
M-mód	echokardiográfiás „Motion” képalkotás
MR	mágneses rezonancia
MWT	maximális végdiasztolés falvastagság
pre-HD	a hemodialízist megelőző
post-HD	a hemodialízist követő
ROI	region of interest
RWT	relatív falvastagság
SAD	sum of absolute differences
SAM	systolic anterior motion
SD	standard deviáció
SEM	standard error of the mean
TAVI	transcatheter aortic valve implantation
TDI	szöveti Doppler képalkotás

## 2. BEVEZETÉS

A bal kamrai izomszövet hipertrófiája egy igen gyakori, heterogén, adaptív, vagy maladaptív válaszreakció különböző genetikai és környezeti hatásokra. A hagyományos szövettani értelmezés alapján hipertrófiáról beszélünk akkor, amikor a sejtek térfogata megnő anélkül, hogy számuk lényegesen változna. A szívizomszövet esetén a hipertrófia igen komplex molekuláris, celluláris, szövet- és szervszintű változások összessége.

A bal kamra hipertrófia kardiológiai diagnosztikai szempontból egy viszonylag könnyen felismerhető jelenség, jól definiált kritériumokkal mind elektrokardiográfiai, mind képalkotó (echokardiográfia, szív MR) szempontból (1,2). Mindazonáltal diagnosztizálásán és pontos kvantifikálásán túlmenően fontos tudatában lenni prognosztikus jelentőségének is. A bal kamra hipertrófia független rizikófaktora a szívelégtelenségnek, a koszorúérbetegségnek, a stroke-nak, különféle aritmiáknak, a hirtelen szívhalálnak, illetve a kardiovaszkuláris morbiditásnak és mortalitásnak egyaránt (3).

Mindazonáltal nem minden bal kamra hipertrófia kóros. A rendszeres fizikai aktivitás reverzibilis, fiziológias izomtömeg növekedést eredményez, mely azonban az érdekes élettani kérdéseken felül differenciál diagnosztikai dilemmákat is felvet.

A bal kamra többszörösen helikális rostrendszer összetett deformációja révén hozza létre a szisztolés kontrakciót és a diasztolés relaxációt. Ennek a deformációnak a különböző irányú komponenseit a speckle tracking echokardiográfia módszerével számszerűsíthetjük. Ezek az új, jelentős diagnosztikus és prognosztikus erővel rendelkező paraméterek segítséget jelenthetnek a fiziológias vagy patológias hatások által indukált geometriai változások funkcionális következményeinek mélyebb megértésében (4).

Doktori disszertációmban néhány kiemelt érdeklődésre számot tartó bal kamrai hipertrófiával, illetve a megnövekedett izomtömeg szisztolés és diasztolés miokardiális mechanikára gyakorolt hatásaival foglalkozom.

## 2/1. A fiziológiás bal kamra hipertrófia – a sportszív

A rendszeres fizikai aktivitás morfológiai, funkcionális és elektromos változások sorát indukálja a szívben (5). A sportszív (az elterjedt angol terminológiával: athlete's heart) intenzív érdeklődés és kutatás tárgya mind közösségi, mind tudományos szinteken. A sportolók egyáltalán nem egy hobbi, egy öncélú időtöltés érdemtelenül előtérben lévő művelői, hanem az egészséges életmód és a szociális értékek (tömegsport, közösségi élmény) terjesztői – példaképek. Ezért is kap kiemelt médiaérdeklődést minden olyan tragikus esemény, amely sportolókat érint. A kardiovaszkuláris kutatások célja kettős: egyrészt megérteni azt a fiziológiát, amely a sportszív mögött rejlik, másrészt pedig ennek a tudásnak a birtokában megtalálni azokat a markereket, amelyek segítséget jelenthetnek az átfedő patológiás állapotok felismerésében, a hirtelen szívhalál rizikójának megállapításában.

Morganroth klasszikus hipotézise szerint a nagy erő kifejtést igénylő, a szívre elsősorban nyomásterhelést róó sportágak (pl. súlyemelés) inkább koncentrikus, a kis erő kifejtéssel járó, azonban időben hosszú távú terhelést okozó sportok (országúti kerékpározás, hosszútávfutás) elsősorban volumenterhelés által inkább excentrikus hipertrófiát indukálnak (6). A mai edzésterveket ismerve azonban ez az éles elkülönítés valóban hipotetikus marad, hiszen a sportolók felkészülése során egyaránt vannak dinamikus és statikus (erő) komponenssel járó gyakorlatok, ezt nevezzük kevert terhelésnek. Éppen ezért az „átlagos” sportszívet egyaránt jellemzi az üregek dilatációja és az izomtömeg megnövekedése. Ugyanakkor fontos megemlíteni, hogy a sportszívről általánosságban beszélni erősen leegyszerűsítő és hovatovább hibás lenne, hiszen rendkívüli eltéréseket észlelhetünk sportáganként, nemenként, életkor szerint, illetve az amatőr-professzionális szintek között egyaránt (7). Következtetéseinket így elsősorban olyan vizsgálatok eredményeire kell alapoznunk, amelyek kellően homogén csoportokat vizsgáltak a fentiek tekintetében.

Az Egyesült Államokban a hipertrófiás kardiomiopátia, míg régióinkban az aritmogén jobb kamra diszplázia a vezető ok a sportolói hirtelen szívhalál hátterében (8,9). Kellő szenzitivitású és ez által időben történő felismerésükre az orvostudomány rendelkezik a megfelelő eszközökkel: elektrokardiogram, Holter-monitorozás, echokardiográfia, szív

MR képalkotás, genetikai vizsgálatok. Azonban részben idő-, de leginkább költségigényük határt szab a széleskörű alkalmazásuknak. Fontos lenne tehát olyan szűrővizsgálati, illetve diagnosztikus stratégia kidolgozása, amely kellően érzékenyen, de még finanszírozható módon képes a veszélyben lévő sportolók kiszűrésére (10). Véleményem szerint a non-invazív echokardiográfia ideális modalitás számos szempontból, a fejlett technikák (speckle tracking, 3D képalkotás) pedig képessé tehetnek minket annak a diagnosztikus kihívásnak a leküzdésére, melynek tekintetében a hagyományos szívvultrahangos mérések sokszor nem kellően érzékenyek.

## 2/2. A patológiás bal kamra hipertrófiák etiológiája

Mint minden prognosztikus értékkel bíró kardiovaszkuláris fenotípusnál, érdemes a bal kamra izomtömeg esetében is megvizsgálni, hogy meghatározásában a genetikai és környezeti tényezők milyen arányban játszanak szerepet. A heritabilitás becslésére család- és ikervizsgálatok alkalmasak. A bal kamrai izomtömeg varianciájának genetikai komponensét a különböző vizsgálatok 27-59% között becsülik (11,12). Ezeknek a tanulmányoknak az eredményeit mindig a vizsgálatba bevont családok, ikrek ismeretében érdemes interpretálni, hiszen jelentős életmódbeli, akár genetikai különbségek lehetnek. A magyarországi népességre vonatkoztatva leginkább a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán zajlott *BUDAPEST Twins (BUrDen of Atherosclerotic PlaqueS Study in Twins)* vizsgálat lehet irányadó (13). Egy 44 ikerpárból álló, hipertóniától, koszorúérbetegségtől, diabétesz mellitustól mentes alcsoportot vizsgálva a bal kamrai izomtömeg meghatározásban 56%-ban additív genetikai komponenseket azonosítottunk (életkorra-, nemre-, és testfelszínre adjusztált modellben). Mindez azt is jelenti, hogy egészséges, preventív életmóddal a genetikai hatásokkal összemérhető befolyást gyakorolhatunk a bal kamrai izomtömegre, ezáltal sok esetben megelőzhető a bal kamra hipertrófia kialakulása.

A bal kamra hipertrófia kialakulásának számos, jól ismert major rizikófaktora van: az életkor, a férfi nem, a rassz (afroamerikaiakban gyakoribb), a testsúly, a gyakran



egyidejűleg jelen lévő betegségek közül pedig elsősorban a hipertónia, a diabétesz, az obezitás és a billentyűbetegségek (3). Klasszikus felosztás szerint a nyomásterheléssel járó noxák (hipertenzió, aortasztenózis) koncentrikus, a kamrai üregméretek csökkenésével járó, míg a térfogatterhelés (veseelégtelenség, mitrális inszufficiencia) excentrikus, az üregméretek növekedésével járó hipertrófiát indukálnak. A geometriai klasszifikációt részleteiben a dolgozat későbbi részében ismertetem, ugyanakkor már itt érdemes megemlíteni, hogy a különböző formáknak mások az etiológiai tényezői, a rizikófaktorok változásával viszonylag dinamikusan változhat mintázatuk és eltérő prognosztikai információt is hordoznak (14).

### 2/3. A patológiás bal kamra hipertrófiák jelentősége, előfordulási gyakorisága

Kezdetben a nyomás- és térfogatterhelés kompenzációja érdekében a bal kamra hipertrófia kialakulása egy abszolút kedvező jelenség. Azonban az előrehaladó kardiális és neurohormonális maladaptáció végső pontja a szívelégtelenség és egyéb major kardiovaszkuláris szövődmények kialakulása (15). Ennek a folyamatnak a patofiziológiai alapját a kardiomiociták energetikai folyamatainak megváltozása, a fibrózis, szervi szinten pedig a remodelláció adják. Mindezek következménye pedig a koronária flow rezerv csökkenése, diasztolés és szisztolés diszfunkció, miokardiális infarktus, aritmogén szubsztrátok kialakulása, hirtelen szívhalál lehet (3).

A bal kamra hipertrófia prevalenciája az idősödő népességgel és a kialakulásában szerepet játszó kórállapotok egyre gyakoribbá válásával párhuzamosan folyamatos növekedést mutat. A magasvérnyomás betegségben szenvedő populációban prevalenciáját 36-41% közé becsülik (16). A szintén növekvő számú krónikus vesebetegek között 40%-ra teszik előfordulási gyakoriságát, mely a veseelégtelenség progressziójával tovább nő (17).

Prognosztikus jelentőségét nem lehet túlértékelni. A bal kamra hipertrófia erőteljes független prediktora a kardiovaszkuláris morbiditásnak és mortalitásnak (18). Tartós szupraventrikuláris és ventrikuláris aritmiákra nézve is emelkedett rizikójúak azok a

beteg, akiknél megnövekedett bal kamra izomtömeg mérhető (19). Ugyanakkor számos nem-kardiális kórállapotban is bizonyították már a bal kamra hipertrófia jelenlétének összefüggését az emelkedett mortalitással (20,21). Egy metaanalízis alapján az is ismertté vált, hogy akár szívvultrahanggal, akár a gold standard szív MR vizsgálattal mérjük is, az emelkedett bal kamrai izomtömegnek komoly prognosztikus értéke van a kardiovaszkuláris kemény végpontok szempontjából (22). Mindezek alapján a szívvultrahangos vizsgálat során a bal kamrai izomtömeg kvantifikációja, a rizikócsoporthoz való szűrővizsgálati rendszerének optimalizációja és utánkövetése feltétlenül szükséges. Nem utolsósorban azért is, mert rendelkezünk terápiás opciókkal mind az alapbetegséget illetően, mind pedig újabb gyógyszerfejlesztési irányvonalak által, melyek direkt módon a hipertrófia mérséklését veszik célba (23).

#### 2/4. A bal kamrai izomtömeg szívvultrahangos mérése

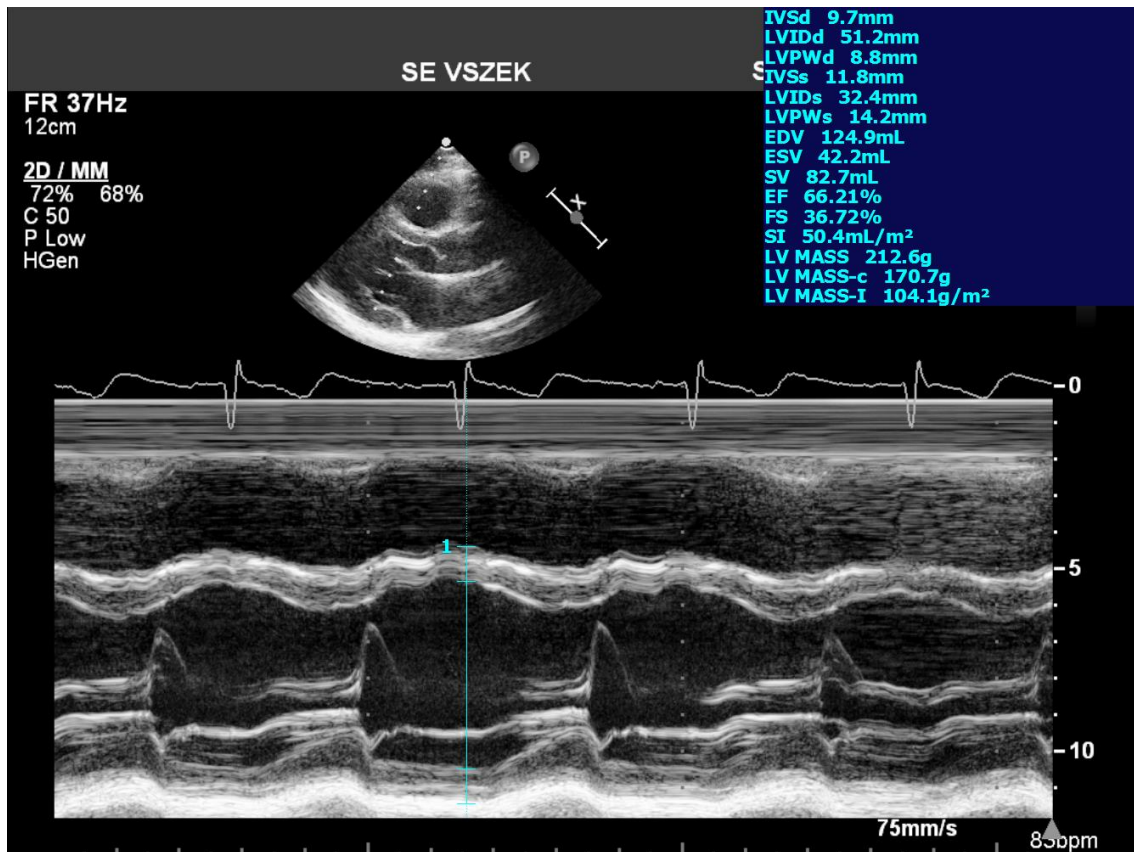
Számos egy-, két-, illetve legújabbban háromdimenziós szívvultrahangos módszer áll rendelkezésünkre a bal kamrai izomtömeg mérésére (2). A háromdimenziós kvantifikáció nagy előnye, hogy geometriai feltételezésen alapuló képletek nélküli, valós mérést tesz lehetővé. A mérést végdiasztolében végezzük, melyet definiálhatunk a mitrális billentyű záródását közvetlenül megelőző képkockán, vagy egyszerűen azzal a pillanattal, ahol a legnagyobb a bal kamrai átmérő.

##### 2/4/1. Lineáris („egydimenziós”) módszer

A mérést végezhetjük M-módban, vagy 2D vezérelt M-mód segítségével általában paraszternális hossz tengelyi metszeten. Előbbinél fontos kritérium, hogy az interventrikuláris szeptumra, illetve a hátsó falra merőlegesen szükséges a tengelyt beállítanunk, ami lehetőleg a mitralis vitorlák hegyénél kell, hogy elhelyezkedjen. A vizsgálandó beteg anatómiája sokszor sajnos nem teszi lehetővé ezeknek a kritériumoknak a pontos betartását. Mindazonáltal a legtöbb nagy esetszámú vizsgálatban a bal kamrai izomtömeg ezzel a módszerrel került meghatározásra, illetve a

reprodukálhatóság és a gyorsaság tekintetében is előnyös (1. ábra). A 2D vezérelt M-mód szoftveres megoldása segítségével lehetőségünk van az echo-ablak hiányosságait kiküszöbölni és valóban merőleges metszetet választani. Esetlegesen a hagyományos M-móddal a falaktól nehezen elkülöníthető struktúrák (jobb kamrai trabekulák, *trabecula septomarginalis*, ínhúrok, stb.) könnyebben felismerhetőkké válnak és a mérésben hibát kevésbé okoznak. Sajnos ezeknél a lineáris módszereknél bármilyen regionális különbség a bal kamrai geometriában (aszimmetrikus hipertrófia) torzítja az eredményeket, ráadásul a képletből adódóan (Devereux formula, ld. alább) minden hibás mérés köbre emelésre kerül (24). Általánosságban elmondható, hogy a Devereux formula túlbecsüli az izomtömeg mennyiségét (2).

$$LV\ MASS = 0.8 \times (1.04[(LVIDd + LVPWd + IVSd)^3 - (LVIDd)^3]) + 0.6\ g$$



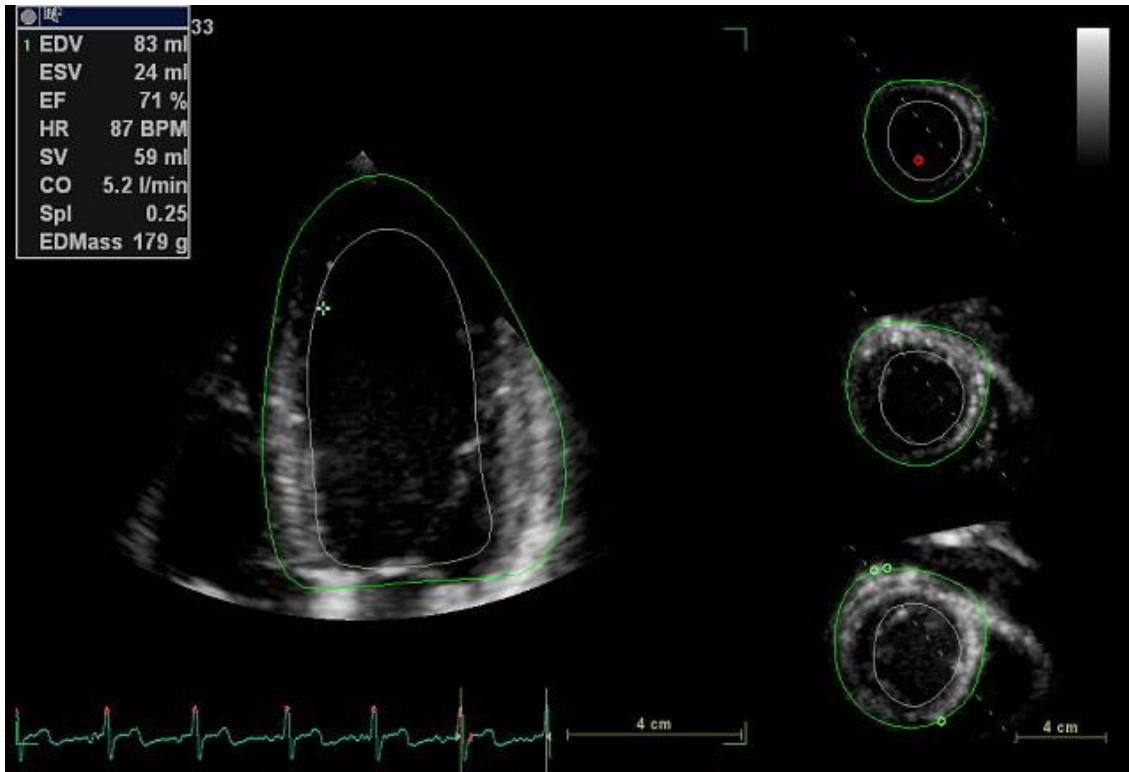
1. ábra A Devereux formula a bal kamrai izomtömeg (LV MASS) meghatározására és annak M-mód echokardiográfias mérése (LVIDd: a bal kamra belső átmérője végdiasztolében, LVPWd: a bal kamra hátsó falának vastagsága végdiasztolében, IVSd: az interventrikuláris septum vastagsága végdiasztolében)

*2/4/2. Kétdimenziós módszerek*

A truncated ellipsoid és az area-length formulák kevésbé terjedtek el a mindennapi vizsgálatok során és a szakirodalom tekintetében is kevesebb normálértéket, illetve prognosztikai értéket meghatározó vizsgálat áll rendelkezésünkre. Habár a geometriai „feltételezés” hatása kisebb és a regionális különbségek is jobban számba vehetők, az igen jó minőségű képalkotás igénye (főleg az epikardiális kontúrozás miatt) rosszabb intra- és interobszerver variabilitást eredményez. Általánosságban ezek a képletek alulbecsülik a bal kamrai izomtömeget.

*2/4/3. Háromdimenziós bal kamrai izomtömeg meghatározás*

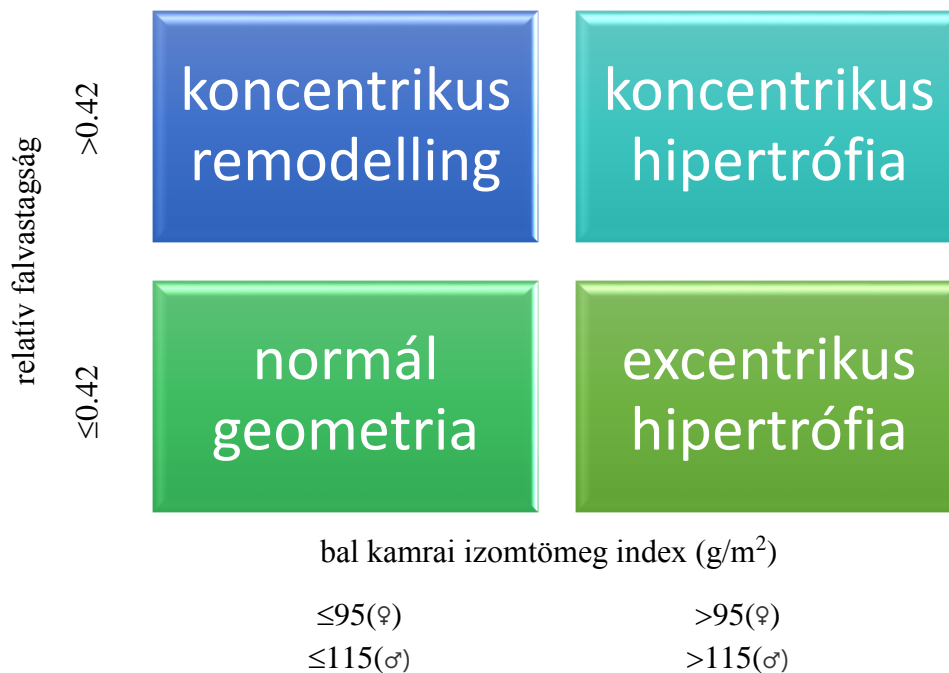
A 3D módszer széleskörű használatának egyedül a 3D képalkotásra képes ultrahang-rendszerek, illetve az elemzéshez szükséges (igen költséges) szoftverek hozzáférhetősége szab határt. A szív MR-rel meghatározott értékekhez viszonyítva ez adja a legjobb közelítést és a reprodukálhatóság tekintetében is kiemelkedő (25). A kezdeti, több szívciklusból rekonstruált 3D felvételek után már az „élő”, rekonstrukciót nem igénylő felvételeknek is javul a térbeli- és időbeli felbontása, alkalmassá téve ezeket az egyszerűbb és gyorsabb izomtömeg meghatározásra (2. ábra). Ugyanakkor egyelőre jóval kevesebb irodalmi adattal rendelkezünk a 3D echokardiográfiával meghatározott izomtömegről, és ezek még nem tekinthetők referencia értékeknek a legújabb ajánlás állásfoglalása szerint (2).



2. ábra A bal kamrai izomtömeg (EDMass) meghatározása 3D echokardiográfiával.

Utánkövetésnél mindenképpen fontos, hogy a megelőző vizsgálatnál használt módszert alkalmazzuk. Szintén érdemes szem előtt tartani, hogy a bal kamrai izomtömeg normál értékei jelentős különbségeket mutathatnak nemek közt, etnikumok közt, illetve életkor és testfelszín tekintetében. A jelenlegi ajánlás nemenként és testfelszínre indexálva definiálja a referencia értékeket (2).

Emelkedett bal kamrai izomtömeg index esetén hipertrófiáról beszélhetünk. A relatív falvastagság alapján (relative wall thickness:  $RWT = 2 \times LVPWd / LVIDd$ ) a hipertrófiákat excentrikus és koncentrikus csoportokra oszthatjuk. Normál bal kamrai izomtömeg esetén a relatív falvastagság alapján normál és koncentrikus remodelling típusú geometriákat különíthetünk el (3. ábra). Az utóbbi évek vizsgálatai rávilágítottak ezeknek a mintázatoknak az öröklődésére és eltérő prognosztikus jelentőségére egyaránt (14,26).



3. ábra A bal kamrai remodelling felosztása relatív falvastagság és izomtömeg alapján

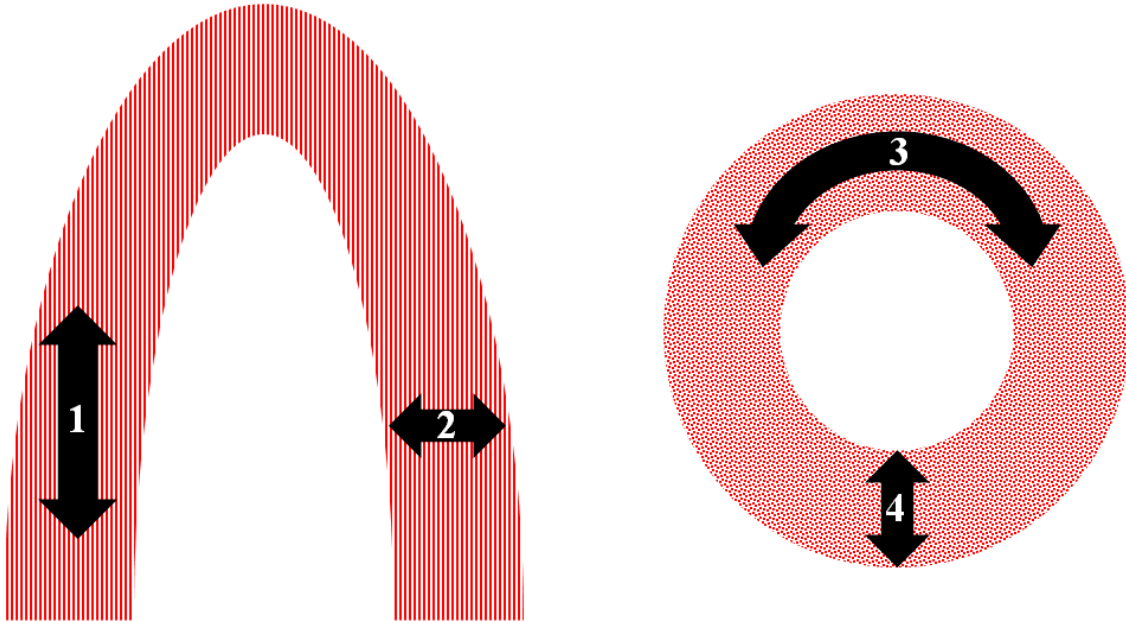
## 2/5. A bal kamra rosthálózata – miokardiális mechanika

A szív pumpafunkciója egy rendkívül összetett, háromdimenziós mozgás következménye, amely az izomrostok anatómiájából adódik. A kamrák izomzata három rétegből tevődik össze: a külső ferde, a középső körkörös és a belső, hosszanti rétegből. A külső (szubepikardiális) rostok nyalábjai az *anulus fibrosus*on erednek, a szív elülső felszínén jobbról, a bázis felől balra, a csúc felé haladnak, a hátsó felszínen fordítva, a bázis bal oldala felől jobbra haladnak az apexhez. A spirálisan leszálló izomnyalábok a csúcstól kissé jobbra létrehozzák a *vortex cordis*, ahol átfordulnak, az elülső rostok hátra, a hátsók előre kerülnek, a továbbiakban pedig a hosszanti lefutású belső (szubendokardiális) réteget képezik. A középső körkörös rostok szintén az *anulus fibrosus*on erednek, de jóval laposabb spirálban haladnak lefelé, és a kamráknak csak a bazális kétharmadában találhatóak meg, mivel a csúcsot teljes egészében a külső és a belső rostok alkotják (27).

Ezen struktúra talaján a szív kontrakciója során, a bal kamra kétdimenziós metszeti képeiből négyféle deformációs irány különíthető el fiziológiás állapotban. Hosszmetszetben a bal kamra longitudinálisan rövidül, transzverzálisan vastagodik, míg keresztmetszetben circumferenciálisan rövidül, radiálisan pedig vastagodik (28). A bal kamrai komplex deformáció ezen négy aspektusa jelenti a különböző strain és strain rate fajtákat is egyben, amelyek mértékét a speckle tracking echokardiográfia segítségével számszerűsíteni is tudjuk (4. ábra). Az izomrostok anatómiájából következik, hogy a belső, az endokardiális felszínhez közeli, hosszanti izomrostokat legjobban a longitudinális irányú mozgás jellemzi. Ezért az ezirányú rövidülést mérő paraméterek a leginkább alkalmasak a kisebb mértékű, csupán szubendokardiálisan jelentkező iszkémia, illetve egyéb károsodások kimutatására. A transzmurálisan jelentkező patológiák viszont már a középső, körkörös réteget is érintik, melyet jól mutat a circumferenciális strain csökkenése a veszélyeztetett régiókban (29).

hosszmetszet

keresztmetszet

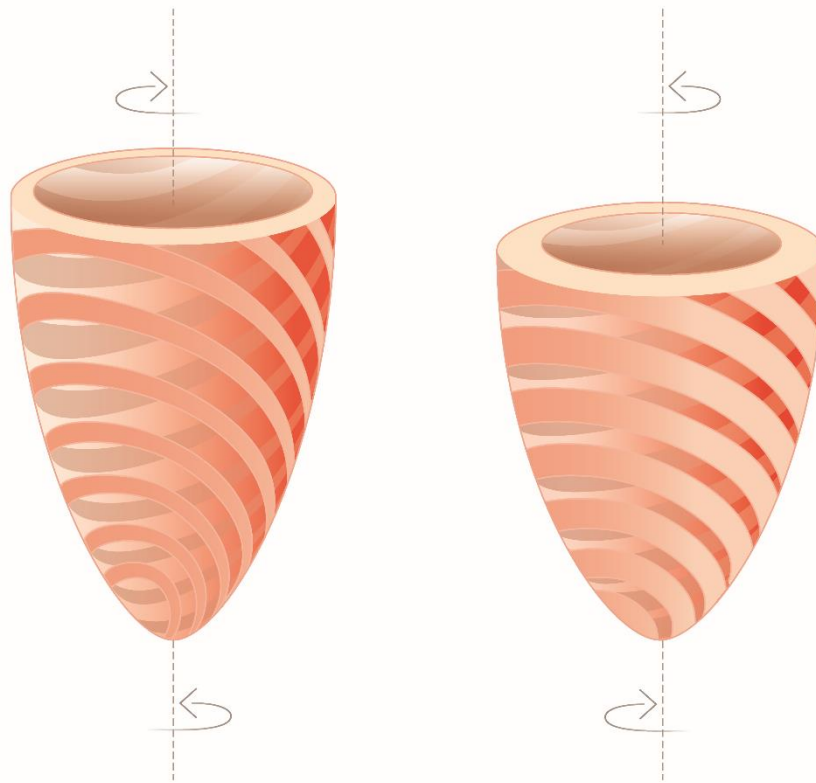


4. ábra A bal kamrai szisztolé során mérhető straineik különböző fajtái. Hosszmetszetben megítélhető a longitudinális rövidülés (1) és a transzverzális vastagodás (2), keresztmetszetben pedig a circumferenciális rövidülés (3) és a radiális vastagodás (4).

Ez a négyféle irányú deformáció alkalmas a miokardium regionális és globális funkciójának jellemzésére, azonban a bal kamra háromdimenziós mozgásának ezeken felül is léteznek további, még bonyolultabb összetevői. Ilyen a bal kamra összehúzódása során bekövetkező csavarodása, twistje. A bal kamra csúcsa szisztolében az óra járásával ellentétesen, míg bázisa az óra járásának megfelelő irányban fordul el a bal kamra hossz tengelye körül. A két deformációs paraméter különbségéből számíthatók a szisztolés twist, illetve a diasztolés untwist értékei (5. ábra).

Ezeknek a komplex folyamatoknak az összessége hozza létre szisztolében az ejekcióhoz szükséges erőt, míg diasztolében az aktív relaxációkor a fentiekkel ellentétes előjelű mozgások erős szívóhatást fejtenek ki, ezzel segítve a korai diasztolés telődést (28).





5. ábra A bal kamra összetett deformációja során szisztolében a bázis az óra járásával megegyező irányban, a csúcs azzal ellentétesen rotál (bal oldali ábra: a bal kamra a szisztole során). Diasztole során ezzel ellentétes irányú mozgások segítik a korai diasztolés telődést, melyet untwistnek hívunk (jobb oldali ábra: a bal kamra a diasztole során).

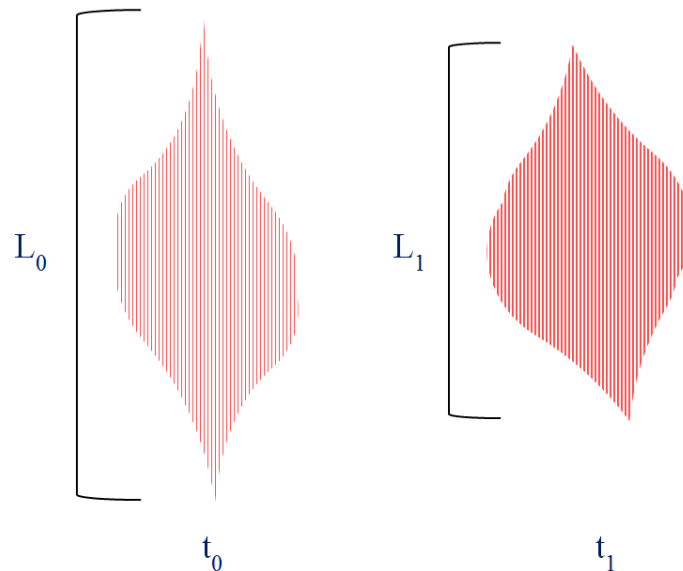
## 2/6. A strain

A strain egy fizikai fogalom, a hosszúság változásának dimenzió nélküli mértéke, ami az echokardiográfiában a szívizomzat alakváltozásának (deformációjának) mérésére szolgál.

Egy egydimenziós alakzatot alapul véve, amely csupán kétféleképpen változhat (rövidül, vagy hosszabbodik), matematikai meghatározásuk alapján kétféle straint különítünk el: a konvencionális (vagy *Langrangian*) és a természetes (vagy *Eulerian*) straint (30). A konvencionális straint a következőképpen definiálhatjuk:

$$\varepsilon = \frac{L_1 - L_0}{L_0} = \frac{\Delta L}{L_0},$$

ahol  $\varepsilon$  a konvencionális strain jele,  $L_0$  a kezdeti hosszúság,  $L_1$  pedig az adott időpillanatban mért megváltozott hosszúság. Az eredményt törtszámként, vagy százalékértékkel (pl. 16%) tüntethetjük fel. Ha  $L_1$  kisebb, mint  $L_0$ , akkor rövidülés történt (6. ábra), ezért a strain negatív értéket vesz fel, ha  $L_1$  nagyobb, akkor hosszabbodás, tehát pozitív eredményt kapunk, amennyiben pedig  $L_1=L_0$ , nem történt változás, a strain értéke 0.



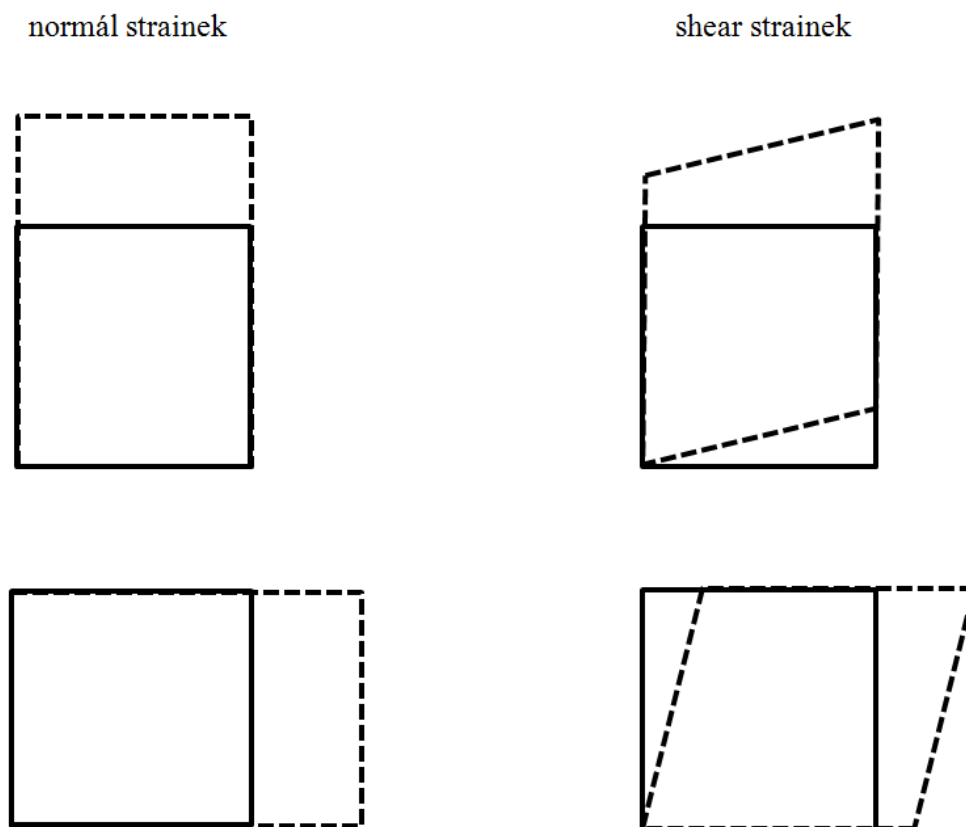
6. ábra A kezdeti időpontban ( $t_0$ ) mért hosszúság ( $L_0$ ) és a  $t_1$  időpontban mérhető megváltozott hosszúság ( $L_1$ ) alapján a strain értéke kiszámítható.

A természetes straint ( $\dot{\varepsilon}$ ) az alábbi képletből kapjuk:

$$\dot{\varepsilon} = \ln \left( \frac{L_1}{L_0} \right).$$

A természetes strain értékei azonos kiinduló paraméterek esetén előjelekben megegyeznek a konvencionális strain értékeivel, viszont rövidülés esetén valamivel nagyobb, hosszabbodás esetén valamivel kisebb eredményeket kapunk, ezért fontos meghatározni egy adott mérésnél, hogy melyik módszert alkalmaztuk. A klinikai gyakorlatban a természetes strain alkalmazása terjedt el inkább.

Egy kétdimenziós alakzat esetében a hosszúság változása az x és az y tengely irányában is bekövetkezhet, az egyes változásokat külön-külön a fenti képletekkel értelmezhetjük, ezeket nevezzük normál straineeknek. Jelentkezhet továbbá az alsó és a felső, illetve a két oldalsó határvonal egymáshoz viszonyított elmozdulása, amiket nyíró (shear) straineeknek hívunk. Egy kétdimenziós mérés esetében tehát négyféle (két-két normál, illetve nyíró) strainnel kell számolnunk (7. ábra), három dimenzióban már három normál és hat nyíró strain lép fel. A strain mérési módszerei közül a szöveti Doppler (Tissue Doppler Imaging – TDI) egy-, míg a speckle tracking két, vagy három dimenziót használ.



7. ábra Egy kétdimenziós alakzat esetében a hosszúságváltozás az x és az y tengely mentén is (normál straineek), illetve a szemközti határvonalak egymáshoz viszonyított elmozdulása miatt is (shear straineek) bekövetkezhet.

A strain rate ( $\dot{\epsilon}$ ) az adott időegység ( $\Delta t$ ) alatt bekövetkező hosszúságváltozás, azaz a strain időbeli deriváltja:

$$\dot{\epsilon} = \frac{\Delta \epsilon}{\Delta t},$$

mértékegysége  $\text{sec}^{-1}$  (Hz). Ha a strain rate értéke pozitív, azt jelenti, hogy az alakzat hosszúsága növekszik, ha negatív, a hosszúsága csökken, amennyiben pedig zérus, akkor az adott időegység alatt nem változott. Tehát például  $-0,16 \text{ sec}^{-1}$  strain rate érték azt jelenti, hogy az adott alakzat 1 másodperc alatt 16%-ot rövidül az 1 másodperccel ezelőtti hosszához képest. A strain rate esetében csak az időintervallumot kell ismernünk, a kezdeti hosszúságot nem (a strainnel ellentétben). Meghatározásakor szintén használhatjuk mind a konvencionális, mind a természetes strain (31).

TDI mérés során egy rögzített hosszúságú ( $x$ ) egydimenziós szegmentum pontjainak sebességeit mérjük, ezek lineáris regressziójából adódik a sebesség gradiens ( $\Delta v$ ), melyet a szegmentum hosszával osztva a strain rate-et kapjuk:

$$\frac{\Delta v}{x} = \frac{\frac{\Delta L}{\Delta t}}{x} = \frac{\frac{\Delta L}{x}}{\Delta t} = \frac{\Delta \epsilon}{\Delta t} = \dot{\epsilon}.$$

Ezek után a strain rate időbeli integrálásával jutunk a strain értékéhez.

A miokardiális mechanika (deformáció) kvantifikálására tehát a különféle strain és strain rate paramétereket használhatjuk. Mérési módszerei a TDI, illetve a kutatómunkám során is alkalmazott speckle tracking, melynek technikai alapjait az alábbiakban ismertetem.

## 2/7. A speckle tracking echokardiográfia

### 2/7/1. A speckle

A speckle tracking, más néven kétdimenziós nem-Doppler strain echokardiográfia, egy a szöveti Doppler képalkotásnál újabb módszer a miokardiális deformáció mérésére (32). Lényege, hogy az ultrahangos kétdimenziós leképezés során egy speciális szoftver ismeri fel és követi képkockáról képkockára a természetes akusztikus markereket (speckle). Minden szívizomszövet egyedi echomintázattal, „ujjlenyomattal” (speckle pattern) rendelkezik, amely időben stabil, körülbelül 20-40 pixel méretű, környezetüktől fokozott, vagy csökkent echogenitással elkülönülő foltokból áll össze.

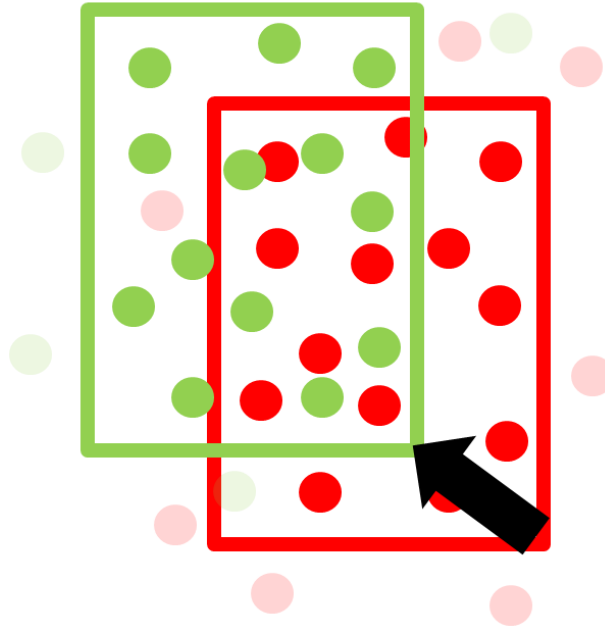
Az ultrahang reflexiója különböző szövetek határán, az ultrahang hullámhosszánál is vékonyabb felületeken jön létre, amelyek a környezetüktől eltérő sűrűségű struktúrákat határolnak (például kollagénrostok a szívizomban). Az utóbbi reflexiók igen kis amplitúdójúak, és általában szórt ultrahangnak tekintjük, az ezeket kiváltó képződményeket pedig szórópontnak (scatterer) hívjuk. Ezen struktúrák az ultrahangot a határfelületre érkezésekor szórják, egy részét a transzducer felé reflektálják, de immáron alacsonyabb amplitúdóval. A különböző elhelyezkedésű és sűrűségű scattererek reflektált hullámait egymásra szuperponálva érzékeli a transzducer, ami végülis konstruktív, vagy destruktív interferenciában nyilvánulhat meg. Mindez a szürkeárnyalatos képen az amplitúdónak megfelelő intenzitással jelenik meg, létrehozva a speckle mintázatot (30).

Amennyiben egy ilyen interferenciát okozó scatterer csoport mozog, a transzducertől például távolabb kerül (de még az ultrahangsugár vonalában marad), a reflektált hullámaik időben később érkeznek vissza, viszont egymáshoz viszonyított beérkezési idejük (jó közelítéssel) állandó marad. Így az általuk okozott interferencia is változatlan, ezáltal ugyanolyan térbeli megoszlású mintázatot látunk.

Az ultrahang sugárára merőleges mozgáskor a speckle csoport kikerül a sugár irányából, vagyis eltűnik a képernyőről. A transzducert azonos irányban mozgatva viszont újra „látótérbe” kerülhet, és az új inszonációs pozícióban is ugyanazon mintázatot hozza létre.

## 2/7/2. A speckle követése (tracking)

A szoftver a felhasználó által kijelölt szegmentumot (region of interest – ROI) kernelekre (csillag alakú poligonokra) osztja. A kernelek nagysága határozza meg a térbeli felbontást. A kerneleken belül azonosításra kerül a speckle mintázat, majd a következő képkockán az eredeti pixel intenzitástól legkisebb mértékben eltérő, az eredetihez hasonló alakú kernelek felismerése történik új pozíciójukban (8. ábra).



8. ábra A szoftver által generált kernel (pirossal jelölve) felismerése a következő képkockán (zölddel jelölve) a speckle mintázatban lévő legnagyobb hasonlóság alapján a SAD algoritmussal történik. A kernel elmozdulásából (fekete nyíl) számítható a strain.

Ugyan több képkocka után néhány speckle elveszhet, de újak is jöhetnek be, ezáltal a kernel követhető marad. Ennek az algoritmusnak a neve: sum of absolute differences (SAD).

$$SAD = \sum (K - K_t),$$

ahol  $K$  az eredeti kernel felületét,  $K_t$  a hasonló méretű kernel felületét jellemzi. Az új pozíció a legkisebb SAD értékkel rendelkező terület a ROI-n belül. Mivel a foltok

mozgása jellemző a miokardium szegmentális mozgására is, követésükkel a strain és a strain rate meghatározhatóvá válik (33).

*2/7/3. A strain echokardiográfia előnyei a hagyományos echokardiográfiával szemben*

A miokardium szegmentális és globális funkciójának vizsgálatára a strain echokardiográfia több szempontból is alkalmasabb, mint a vizuális megítélés a hagyományos echokardiográfia során. A deformáció mérésének előnye, hogy egy számszerűsíthető, egzakt, szemiautomatikus vizsgálómódszer, melynek igen alacsony az intraobszerver- és az interobszerver variabilitása (34). Ezzel szemben a falmozgászavarok vizuális megítélése szubjektív, az emberi szem által becsült, és nagyban függ a vizsgáló klinikai tapasztalatától.

További lényeges különbség, hogy amíg a falmozgászavarok megítélésekor a 17 bal kamrai szegmensben jórészt csak a radiális és transzverzális vastagodást éljük meg kontrakcióként, a strainnel ezen kívül még a longitudinális és circumferenciális rövidülést is képesek vagyunk mérni. Fontos a miokardium mozgásának és deformációjának elkülönítése. Attól, hogy a szívizom egy adott területének megváltozik a pozíciója (displacement), még lehetséges, hogy minden részleme azonos sebességgel, azonos irányba mozdult, azaz alakváltozás, aktív izommunka nem történt. Ilyen passzív mozgás abból adódik például, hogy a bal kamra apikális része kontrakciója során lefelé húzza a bázist, ezáltal bazálisan is észlelünk elmozdulást, akkor is, ha ott nincs aktív mozgás, vagy ha a környező szegmensek aktív mozgásukkal a hegszövetet vongálják. Az aktív és passzív mozgások elkülönítésére az emberi szem gyakran nem képes.

A strain echokardiográfia esetén egyetlen szívciklus felvétele elegendő lehet az analízishez, melyet akár később, választott időben, „off-line” is elvégezhetünk.

*2/7/4. A speckle tracking előnyei a TDI technikával szemben*

A speckle tracking egyik legnagyobb előnye, hogy az inszonáció szögétől független adatfeldolgozást tesz lehetővé, míg a TDI esetén az ultrahang sugár iránya és a szívizom mozgásiránya által bezárt szög nagymértékben befolyásolja a mért sebességeket. A

szöveti Doppler technikával ellentétben a speckle tracking során két- és három dimenzióban is elemezhető a szívüregek deformációja. A szöveti Doppler technikával mért falmozgási paraméterek (sebesség, illetve displacement) helyzetváltozást mérnek, velük szemben a speckle tracking a deformációt méri, ami egy test alakjának megváltozását jelenti, tehát hogy az egyes alkotórészek eltérő sebességgel mozdultak el, ezért különbséget tud tenni a szív aktív és passzív mozgásai között (33). A speckle tracking kevésbé zajérzékeny (magasabb a jel-zaj arány), ezáltal kevesebb a műtermék. A vizsgálatok kivitelezhetősége, reprodukálhatósága sokkal kedvezőbb, a felvételek off-line feldolgozása gyorsabb, sőt az automatizált szoftverekkel a kiértékelés gyorsan elsajátítható (31). Mindezen tulajdonságai miatt a speckle tracking echokardiográfia a közeljövőben különösen alkalmas lehet széleskörű klinikai felhasználásra is.

#### *2/7/5. A speckle tracking hátrányai*

A fent részletezett mechanizmusnak megfelelően a speckle pattern megőrzéséhez a scattererek azonos relatív pozíciója szükséges, viszont a deformáció, a rotáció, illetve az out-of-plane mozgás (speckle-vesztés a légzés miatti elmozdulás, vagy az inszonáció irányára merőleges mozgás hatására) megváltoztatja az egymáshoz viszonyított elhelyezkedést, és így a mintázat két képkocka közötti túlzott változása esetén nehezítetté válik a precíz követés (undersampling). Főleg olyan esetekben jelenthet ez gondot, amikor magas a beteg szívfrekvenciája, például akár stressz echokardiográfia során (31). Ezen jelenségek hatását megfelelően magas képkockaszámmal (mértékegysége: frame per second – fps) lehet csökkenteni, illetve kiküszöbölni. A frame-rate emelése azonban rontja a térbeli felbontást, ami miatt szintén elégtelenné válhat a kernelek követése. A klinikai felhasználásra optimális frame-rate értéke még ma is vita tárgyát képezi, csak annyi bizonyos, hogy 30 fps alatt, illetve 100 fps felett a SAD algoritmus nem megbízható eredményeket produkál. A tudományos vizsgálatok során általában 60 és 90 fps közötti beállítást alkalmaznak (35). Out-of-plane mozgás magas frame-rate mellett is felléphet, főleg rövidtengelyi nézetben a bazális szegmentumok követését befolyásolja. Reverberációs műterméket, amely mozdulatlan speckle képében jelentkezik, a testfelszín közelében lévő szövetrétegekből származó multiplex reflexiók hoznak létre. Ezek szintén akadályozhatják a követést, ezért a módszer magas minőségű, úgy nevezett *second*



*harmonic* B-mód képet igényel (30). A ROI megfelelő kijelölése, illetve egyes szoftverek zajszűrő algoritmusai elemzéstechnikai kérdéseket vetnek fel. Az off-line analízis során egyes bonyolultabb kiértékelések az automatizált szoftveres környezethez képest több időt és gyakorlatot igényelnek.

#### *2/7/6. Háromdimenziós speckle tracking*

A transzducerek és a számítástechnika fejlődése lehetővé tette, hogy napjainkra már nem csak transzözofageálisan, de transztorakálisan is elérhetővé vált a jó minőségű, diagnosztikai előnyöket hordozó 3D echokardiográfiás képalkotás. Mindazonáltal a megfelelő térbeli- és időbeli felbontás eléréséhez EKG-kapuzott több szívciklusból (4-6) rekonstruált felvételekre van szükség, mely a beteg légzési kooperációján kívül feltételezi az irregularitásoktól mentes szívritmust is az összeillesztési (stitching) artefaktumok elkerülése érdekében. A fejlesztési irányt jelenleg egyértelműen a jó minőségű valós idejű, rekonstrukciót nem igénylő feldolgozás jelenti.

A bal kamra vizsgálatában elsősorban a geometriai feltételezések nélküli, valós volumetriát lehetővé tévő szemiautomatikus szoftverek emelendők ki. A 3D technikával mért végdiasztolés és végszisztolés volumenek, illetve izomtömeg is szorosabb korrelációt mutat a szív MR értékeivel (25,36). Nem utolsó sorban pedig lehetővé válik a háromdimenziós speckle tracking, mely számos előnyt hordoz. Minden irányú strain egyetlen felvételtől, akár egyetlen szívciklusból kiszámítható (ugyanehhez kétdimenzióban 6 különböző metszetre van szükségünk – 3 paraszternális és 3 apikális). Egy új paraméterrel is gazdagodunk: az area strain a bal kamrai szegmensek endokardiális felszínváltozását méri, mely egyfajta szummációja a longitudinális és circumferenciális rövidülésnek. Ebből a szempontból igen hasonló a radiális vastagodáshoz (általában kiváló korrelációt is mutatnak egymással), azonban ez utóbbi kiszámításának számos technikai limitációja van, ami már 2D mérés esetén is korlátozza a használhatóságát. Három dimenzióban gondolkodva az out-of-plane mozgás sem limitáció már, illetve teoretikusan a twist és a shear straineik számítása is jóval pontosabbá válhat (37). Hátránya elsősorban a 3D képalkotás alacsonyabb térbeli- és időbeli felbontása (hozzávetőlegesen 35-40 volume per second felbontás érhető el jelenleg, míg a 2D technika esetén 60 frame per second alatt nem igazán végzünk analízist), mely rosszabb követési minőséget von

maga után. Ugyanebből az okból kifolyólag strain rate sem mérhető, illetve a pontos időbeli felbontást igénylő paraméterek (time to peak systolic strain, diszszinkronia mérések) sem megbízhatók. A 3D speckle trackinggel mért értékeket összehasonlítva a 2D technikával általánosságban azt mondhatjuk, hogy a 3D a fenti okoknál fogva kissé alulmér, azonban reprodukálhatóságban akár még jobb is, hiszen az automatizált szegmentáció, illetve az azonos felvételtől történő elemzés lényegesen csökkenti az interobszerver- és intraobszerver variabilitást (37,38).

## 2/8. Patológiás hipertrófiák bal kamrai mechanikája – eddigi ismeretek

Az alábbiakban néhány gyakoribb, illetve a kutatómunkámmal összefüggésben álló bal kamra hipertrófiát okozó patológiát, illetve ezekben a kórállapotokban a megnövekedett izomtömeg miokardiális mechanikára gyakorolt hatását szeretném röviden ismertetni a teljesség igénye nélkül.

### 2/8/1. *A hipertenzív kardiopátia*

A magasvérnyomás betegség kétségtelenül korunk egyik legjelentősebb és leggyakoribb megbetegedése, kardiovaszkuláris hatásai pedig kiemelkedő szerepet játszanak a betegek életminőségének, morbiditásának és mortalitásának tekintetében (39). A folytonos nyomásterhelés adaptációs, illetve maladaptációs folyamatok sorát indukálja a szívben, melyek morfológiai manifesztációi közül a bal kamra hipertrófia megjelenése a leginkább közismert (40). Mind a diagnosztikában, mind az utánkövetés során a szívultrahangos vizsgálat kiemelt jelentőségű. Az ejekciós frakció, mint a szisztolés funkció paramétere kevésbé, illetve csak manifeszt szisztolés szívelégtelenség esetén lesz szenzitív jelzője a kórfolyamatnak. A diasztolés diszfunkció gyakran az első szívultrahangos lelet, azonban az új technikák elterjedésével az eddig ki nem mutatható szisztolés funkciócsökkenés is szenzitíven megítélhetővé válhat. Az irodalomban egyaránt található adat a globális longitudinális, illetve circumferenciális strain csökkenéséről megtartott ejekciós frakciójú

hipertenzív betegekben (41-43). A miokardiális mechanika szenzitivitása lehetővé teszi, hogy a szisztolés diszfunkciót akár a bal kamra hipertrófia megjelenése előtt kimutassuk (41). Érdekes jelenség ugyanakkor az apikális rotáció növekedése ebben a betegcsoportban (44). Az újabb, 3D-s paraméterek tekintetében értékes addicionális információval szolgálhat az area strain, mellyel kapcsolatban független összefüggést találtak a vérnyomással és a bal kamrai izomtömeg megnövekedésével (45).

### *2/8/2. Billentyűbetegségek által indukált bal kamra hipertrófia*

A bal kamrai utóterhelés jelentős növekedésének leggyakoribb valvuláris oka a felnőtt populációban az aortasztenózis kialakulása. A szenilis kalcifikáció prevalenciája jelentős, az idősödő népesség megfelelően alacsony rizikójú operatív ellátása pedig új, kisebb megterheléssel járó beavatkozások bevezetését is indikálta (TAVI – transcatheter aortic valve implantation) (46). A hemodinamikailag jelentős aortasztenózis mellett jelentősen megvastagodott falakat, koncentrikus bal kamra hipertrófiát találunk, amely sokáig azonban nem jár a hagyományos módszerekkel kimutatható szisztolés funkciócsökkenéssel (sőt, az ejekciós frakció a leggyakrabban emelkedik). A bal kamra „kimerülése” azonban váratlanul gyorsan is bekövetkezhet, bal kamrai tágulattal, jelentős ejekciós frakció csökkenéssel, mely sürgetővé teszi az operatív megoldást. A longitudinális strain, mint a leginkább érzékeny mutató a deformációs paraméterek közül, jól jelzi a normál, vagy akár emelkedett ejekciós frakció mellett is meglévő szisztolés diszfunkciót (47). Egy friss tanulmányban a 3D speckle tracking technikával mért globális longitudinális strain igen értékes prediktív paraméternek bizonyult a major kardiovaszkuláris események tekintetében tünetmentes, jó ejekciós frakciójú aortasztenózisos betegekben (48).

Ugyan sokszor megfélekedeznek róla, de a súlyos mitrális és aorta inszufficienciák a bal kamrai előterhelést jelentősen növelve szintén bal kamrai izomtömeg növekedést indukálnak. Az üregi tágulat által dominált manifesztáció esetén kvalitatíve kevésbé feltűnő, de számszerűsítve akár igen jelentős is lehet a hipertrófia. Súlyos fokú mitrális regurgitáció esetén az optimális műtéti időpont kiválasztása továbbra is viták tárgya, a közvetlen posztoperatív időszak pedig gyakran komoly kihívás intenzív terápiás szempontból. Echokardiográfiával a műtét előtt leggyakrabban egy volumenterhelt,

hiperdinám, magas ejekciós frakciójú bal kamrával találkozunk, mely ejekciós frakció azonban drasztikusan csökken a műtétet követően. Egy igen értékes tanulmányban súlyos degeneratív regurgitáció miatt mitrális plasztikán átesett betegeket vizsgáltak, és azt találták, hogy az aránytalanul magasabb preoperatív longitudinális strain jelenléte igen jó prediktora volt az ejekciós frakció posztoperatív csökkenésének (49). Eredményeik alapján a miokardiális mechanika preload-függő maladaptív növekedésének kimutatása értékes addicionális információval szolgálhat a műtéti időpont kiválasztásában.

A fentebb részletezett dilemmák részben az aorta inszufficiencia esetén is jelen vannak. Egy belga munkacsoport közepes-súlyos és súlyos aorta regurgitációs, tünetes és tünetmentes betegeket vizsgált, akiknek azonban megtartott volt az ejekciós frakciója (50). Mind a globális longitudinális, circumferenciális és radiális straineiket szignifikánsan csökkentek találták a tünetes betegcsoportban. A kezdetben tünetmentes, operációra nem került csoport utánkövetése során megállapították, hogy akiknek később mégis operáció vált indokolttá a csökkenő ejekciós frakció, illetve a jellemző tünetek kifejlődése miatt, szintén alacsonyabb volt a longitudinális és circumferenciális strainje a továbbra is tünetmentes betegekhez viszonyítva. Ez a vizsgálat is jól példázza a miokardiális deformációt jellemző paraméterek szenzitív és egyben prognosztikus tulajdonságait.

### *2/8/3. A hipertrófiás kardiomiopátia*

Autoszomálisan domináns módon öröklődő klasszikus kardiológiai kórkép. Prevalenciáját sokáig 1:500-hoz becsülték, azonban az újabb diagnosztikus eljárások (genetikai tesztek, fejlett képalkotó modalitások) jelentősen növelték elsősorban az úgy nevezett gén-pozitív, fenotípus-negatív esetek számát (51). A genetikai variációk száma igen széles spektrumúvá teszi a betegséget mind a megjelenésének ideje, mind a tünetek és a fenotípusos jellemzők szempontjából. Saját eseteink közül jól példázza ezt az a monozigóta (tehát genetikailag 100%-osan egyező) 70 éves ikerpár, akik közül csak egyikükben jelent meg a hipertrófiás kardiomiopátia fenotípusa jelentősen növekedett bal kamrai izomtömeggel, SAM (systolic anterior motion of the mitral valve) jelenséggel. Ennek okaként a csak ennek a testvérnek az esetében jelen lévő szignifikáns aortasztenóziót feltételezhetjük, melynek hipertrófiát indukáló folytonos nyomásterhelése

járult hozzá a klasszikus fenotípus kifejlődéséhez. A másik testvérben csak enyhe sztenóziót okozó kalcifikáció és enyhe bal kamra hipertrófia volt észlelhető, a titin gén pontmutációja azonban mindkettejükben jelen volt. Nem lehet tehát eléggé hangsúlyozni a környezeti hatások (életmód, dohányzás, stb.) jelentős szerepét a még oly' egyértelműnek gondolt genetikai megbetegedések esetén sem, mint a hipertrófiás kardiomiopátia.

Valós jelentőségét azonban nem a fenti „késői” esetek, hanem a fiatal korban megjelenő, markáns hipertrófiával és a hirtelen szívhalál jelentős rizikójával járó kórtörténetek adják (52). A szívultrahang, mint viszonylag könnyen elérhető és olcsó vizsgálati modalitás abszolút alkalmas a betegség szűrésére, míg ha diagnosztikus pontossága néhány esetben hagy is kívánni valót maga után. Ennek a diagnosztikus résznek a betöltésére lehet alkalmas a miokardiális mechanikát részleteiben jellemző speckle tracking. A hagyományos méréseket tekintve (pl. ejekciós frakció) ennél a betegségnél is elmondható, hogy a szisztolés diszfunkciót sokáig nem lehet kimutatni, így sokszor a diasztolés funkció romlása az egyedüli, ami felfedezhető, ami gyanút kelthet. Mint a leginkább érzékeny paraméter, a longitudinális strain az, ami mind diagnosztikus, mind prognosztikus szempontból kiemelt jelentőséggel bír (53). Összefüggést találtak a miokardiális fibrózis mértéke és számos strain paraméter csökkenése között is (54-56). Egy különösen érdekes kanadai tanulmány megnövekedett apikális és bazális rotációt írt le gén-pozitív, fenotípus-negatív gyermekekben, akikben hipertrófia még egyáltalán nem volt jelen (57).

#### *2/8/4. Az urémiás kardiopátia*

Krónikus vesebetegségben a bal kamra hipertrófia prevalenciája 40%, mely a vesebetegség progressziójával párhuzamosan egészen 75%-ig növekszik a végstádiumú vesebetegségben szenvedők (end-stage renal disease – ESRD) esetén (17). Az egyre növekvő izomtömeg közismert okai a magasvérnyomás és a hipervolémia. A klasszikus hipotézis szerint a hipertenzió nyomásterhelése elsősorban koncentrikus hipertrófiát, míg a hipervolémia és az anémia volumenterhelése inkább excentrikus hipertrófiát indukál. Természetesen ezek a hatások egyszerre érvényesülnek ebben a betegcsoportban, kevert típusú, de idővel mindenképpen maladaptív hipertrófiát eredményezve. Mindazonáltal

újabb kutatások rávilágítottak arra, hogy a fenti „mechanikai” tényezőkön felül, neurohormonális és egyéb metabolikus hatások egyaránt komoly szerepet játszhatnak a hipertrófia kialakulásában és fenntartásában (58). A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktiválódása mellett igen jelentős szerepet tulajdonítanak a szekunder hiperparatireózisnak, mely a kalcium homeosztázis zavarának csupán egyik megnyilvánulása. Mind a csökkent D-vitamin, mind az emelkedett parathormon a keringésben jelen lévő foszfát és kalcium-foszfát szintek emelkedését okozzák, melyek az ismert csontrendszeri hatásaikon felül összefüggést mutatnak a vaszkuláris és valvuláris kalcifikációval, illetve a bal kamra hipertrófia kialakulásával is (59). Nemrégiben került az érdeklődés középpontjába a fibroblaszt növekedési faktor 23 (fibroblast growth factor 23 – FGF-23). Az FGF-23 szérumszintje párhuzamosan növekszik a foszfát koncentrációjának növekedésével, illetve a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) csökkenésével. Fő fiziológiai szerepe az urináris foszfátürítés fokozása, illetve a foszfát bélrendszeren történő felszívódásának gátlása (60). Annak ellenére, hogy előbbi hatásai adaptívak és jótékonyak a krónikus vesebetegek metabolizmusának alakításában, egy igen jelentékeny mellékhatására is fény derült: az FGF-23 potens induktora a bal kamrai hipertrófiának (61). Számos vizsgálat támasztja alá az FGF-23 kemény végpontokkal való összefüggését (major kardiovaszkuláris események, miokardiális infarktus, stroke, kardiovaszkuláris mortalitás) (62).

A bal kamra hipertrófia kialakulásának és miokardiális funkcióra gyakorolt hatásának kutatása igen jelentős téma, hiszen a hipertrófia a legerősebb független prediktora a krónikus vesebetegséggel élők kardiovaszkuláris mortalitásának (63).

#### *2/8/5. Egyéb, bal kamra hipertrófiával járó kórállapotok*

A bal kamrai izomtömeg megnövekedése gyakori jelenség számos kardiális és priméren akár nem kardiális kórkép esetén is. A hipertrófiát okozó patológiák közül érdemes még megemlíteni az amiloidózist és a Fabry betegséget. Az amiloidózis klasszikus esetben elsősorban diasztolés diszfunkciót okoz, az ejekciós frakció sokáig megtartott maradhat az amiloid depozitumok miokardiális lerakódása ellenére (64). A Fabry-kór egy öröklött lizoszómális tárolási betegség, melynek számos egyéb kardiális manifesztációja mellett a bal kamra hipertrófia akár olyan jelentős mértéket is elérhet, hogy a primer

szívvultrahangos kép inkább klasszikus hipertrófiás kardiomiopátiát feltételez (65). A képalkotó vizsgálatok közül a szív MR vizsgálat jelentősége kiemelkedő differenciál diagnosztikai szempontból (66). Mindazonáltal speckle tracking echokardiográfiával is olyan részletes funkcionális karakterizációja válhat lehetővé ezeknek a ritka kórképeknek, amely segítséget jelenthet a felismerésben és az elkülönítésben egyaránt. Egy nemrégiben megjelent tanulmányban például az amiloidózist a bazális szeptális szegmentumokban csökkent longitudinális strain különítette el számos más koncentrikus bal kamra hipertrófiát okozó betegségtől (67).

Szívtranszplantáción átesett betegekben mind a korai posztoperatív időszakban, mind az utánkövetés során is kiemelt jelentőségű a bal kamrai falvastagságok és az izomtömeg kvantifikációja. Biztató irodalmi adatok állnak rendelkezésünkre azzal kapcsolatban, hogy a miokardiális deformáció analízise akár segítséget jelenthet az akut celluláris rejekció, vagy az allograft vaszkulopátia kimutatásában (68,69).

### 3. CÉLKITŰZÉSEK

Kutatásaink során két eltérő etiológiájú bal kamra hipertrófiával foglalkoztunk, melyeket módszertanilag is eltérő módon közelítettünk meg.

Vizsgálatunk célja tehát kettős:

- (1) kimutatni az élsportolók nyugalmi diasztolés szuperfunkcióját a diasztolés miokardiális mechanika számszerűsítésével, ezzel olyan új paramétereket definiálni, melyek képesek lehetnek a patológiás és a fiziológias bal kamra hipertrófia elkülönítésére;
  
- (2) részletesen jellemezni a bal kamra mechanikáját és felmérni a hemodialízis akut hatását végstádiumú vesebetegségben szenvedők esetén háromdimenziós speckle tracking echokardiográfia segítségével, illetve kimutatni a lehetséges összefüggéseket egy új biomarker, a fibroblaszt növekedési faktor – 23 (FGF-23) és a bal kamrai izomtömeg és deformációs paraméterek között.

A vizsgálati csoportokat, a módszereket és az eredményeket témánként külön-külön ismertetem.



## 4. MÓDSZEREK

### 4/1. Élsportolók diasztolés mechanikájának vizsgálata

Jelen vizsgálatunkba 26 kajakos, kenus, vagy evezős férfi élsportolót választottunk be felkészülésük alapozó, vagy gyorsító stádiumában. Mindannyian a nemzeti válogatott tagjai voltak az adott sportágban, köztük számos Európa-, Világ-, illetve Olimpiai bajnok. Ezek a sportok hasonló, kevert terheléssel járnak egyaránt jelentős statikus és dinamikus komponensekkel mind az edzések során, mind pedig a versenyek közben. Normál kontrollként 13 nemben- és életkorban illesztett egészséges, rendszeresen nem sportoló önkéntest válogattunk. „Patológiás” kontrollként, illetve a sportorvosi differenciál diagnosztika egy hagyományos dilemmájára rávilágítva, további 15 életkorban illesztett, hipertrófiás kardiomiopátiában (HCM) szenvedő beteget válogattunk.

Kizárási kritériumot képezett a koszorúérbetegség és annak gyanúja (akár anamnesztikusan, akár jelen lévő mellkasi fájdalom formájában), a hipertónia, a diabétesz mellitusz, bármely más kardiomiopátia, súlyos fokú billentyűbetegség, vagy releváns aritmia jelenléte.

Vizsgálatunkat a nemzetközi előírásoknak megfelelő formában végeztük (70), a protokollt az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásaitikai Bizottsága (ETT-TUKEB) jóváhagyta. Bevonás előtt minden résztvevő előzetes tájékoztatásban részesült a kutatás céljairól és az elvégzendő vizsgálatokról, írásos formában beleegyező nyilatkozatot tettek.

Minden résztvevőről készült hagyományos echokardiográfiás vizsgálat és lelet (iE33 ultrahang rendszer, S5-1 transzducer, Philips Healthcare, Best, Hollandia). Ezen túlmenően, speckle tracking analízisre optimalizált paraszternális rövid tengelyi felvételeket készítettünk a mitrális billentyű, a papilláris izmok és a csúcs szintjén egyaránt. Az egyes felvételek 3 szív ciklus hosszúságúak voltak. A speckle tracking elemzéshez magas térbeli- és időbeli (60-90 fps) felbontású B-mód felvételekre van szükség, amelyeket a szektorszélesség kellő csökkentésével, a mélység és a fókuszt megfelelő beállításával értünk el. A bazális és apikális rotáció méréséhez a mitrális

billentyű szintjében és a csúcsról készült felvételekre volt szükségünk. A csúcsi szintet az a metszet definiálja, ahol végszisztolében éppen teljesen eltűnik a bal kamra ürege – lumenális obliteráció figyelhető meg. A speckle tracking analízist külön munkaállomáson, off-line végeztük el az erre a célra kifejlesztett szoftver segítségével (QLab 8.1 Cardiac Motion Quantification, Philips Healthcare). Az adott metszeten a szoftver szemiautomatikusan felismeri az endo- és epikardiális határokat, amelyeket utána manuálisan finomhangolhatunk. Az elemzés minőségét (tracking quality) vizuálisan ellenőrizhetjük mind az endo- és epikardiális felület követési pontosságával képkockáról képkockára a szív ciklus során, mind pedig az érdeklődésünkre számot tartó paraméter görbéjének kvalitatív jel-zaj arányának felmérésével (pl. van-e egyértelmű végszisztolés csúcserték, stb.). Az izomrost-rendszer felépítéséből adódóan a bal kamra bazálisan az óra járásának megfelelő irányban, apikálisan azzal ellentétes irányban rotál. A rotáció mértékét fokokban fejezzük ki. Megállapodás szerint az óra járásának megfelelő irányú rotáció negatív, az óra járásával ellentétes irányú rotáció pozitív előjelű (9. ábra) (71). Az apikális és bazális rotáció különbsége adja a twist értékét, mely már egy háromdimenziós, csavaró jellegű mozgásra utal. Az ejekciót segítő szisztolés twist után a diasztole során jelentkezik az untwist, a „kicsavarodás”. Ezeket a folyamatokat a twist és az untwist abszolút és relatív értékeivel, illetve a mozgások sebességeivel jellemezhetjük a szív ciklus meghatározott időpillanataiban. Jelen vizsgálatunkban az aorta billentyű záródását, a mitrális billentyű nyílását és a korai mitrális beáramlás csúcsebességének (E) időpontját emeltük ki, melyeket pulzatis Doppler regisztrátumokon határoztunk meg. Az untwist a csúcs twist százalékában kifejezett értékét, illetve az untwist sebességét jellemző untwist rate-et az alábbi képletek segítségével számítottuk ki (72):

$$\text{untwist (\%)} = \left( \frac{\text{twist}_{\max} - \text{twist}_x}{\text{twist}_{\max}} \right) \times 100$$

$$\text{untwist rate (°/s)} = \frac{\text{twist}_x - \text{twist}_{\max}}{t_x - t_{\max}}$$

ahol a  $\text{twist}_{\max}$  a twist maximális értékét jelöli, melyet  $t_{\max}$  időpontban ér el, a  $\text{twist}_x$  pedig az adott  $t_x$  időpillanatban a twist abszolút értéke.



9. ábra Az apikális és bazális rotáció meghatározása speckle tracking echokardiográfiával. Bal oldalon paraszternális rövid tengelyi nézet csúcsi szintjében az óra járásával ellentétes irányú rotációt (pozitív értékek), míg jobb oldalon a mitrális billentyű szintjében az óra járásával megegyező irányú rotációt (negatív értékek) mértük. A kettő különbsége a twist.

A szív MR a gold standard vizsgálat a bal kamra funkciójának (ejekciós frakció), végdiasztolés és végszisztolés volumeneinek, illetve az izomtömeg meghatározására. A Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán lezajlott komplex élsportolói vizsgálatnak a szív MR is részét képezte, így jelen tanulmányunkhoz ezeket az adatokat is felhasználtuk (Achieva 1.5T, Philips Healthcare). Az élsportolói és hipertrófiás kardiomiopátiás csoportban gadolínium kontrasztanyag intravénás adagolására is sor került. A légzési műtermékek elkerülése érdekében a képalkotás minden esetben kilégzés végi légzésvisszatartás közben történt. A lokalizáló felvételek elkészítése után légzésvisszatartásban steady-state free-precession szekvenciájú mozgó felvételek készültek három hossz tengelyi síkban, illetve rövidtengelyi síkokban az atrioventrikuláris billentyűtől a szívcsúcsig (8 mm szeletvastagság, flip angle:  $60^\circ$ , gap: 0 mm). A bal kamrai volumenek, izomtömeg, illetve a maximális végdiasztolés falvastagság meghatározása manuális kontúrozással történt végdiasztolés és végszisztolés rövidtengelyi metszeteken (Magnetic Resonance Analytical Software System, Medis Medical Imaging, Leiden, Hollandia). A bal kamrai végdiasztolés és végszisztolés

volumeneket, illetve az izomtömeget testfelszínre indexáltuk, melyet a Mosteller formulával határoztunk meg (73).

A számításokhoz STATISTICA 8.0 szoftvert használtunk (StatSoft, Tulsa, Oklahoma, Egyesült Államok). A rotációs görbék polinomiális interpolációját Lagrange metódussal végeztük. A változók normalitását Shapiro-Wilk teszttel vizsgáltuk. A normalitástól függően a három csoportot egyutas ANOVA-val (Tukey post-hoc teszt), vagy Kruskal-Wallis ANOVA-val (amennyiben szükséges volt páronként Mann-Whitney U tesztel) hasonlítottuk össze. A korrelációk kiszámításához Spearman-féle rang-korrelációs tesztet alkalmaztunk. A normál eloszlású változókat átlag±standard deviáció, a nem-normál eloszlásúakat medián (interkvartilis tartomány) formában prezentáltuk. Statisztikailag szignifikánsnak a 0.05-nél kisebb p értékeket tekintettük.

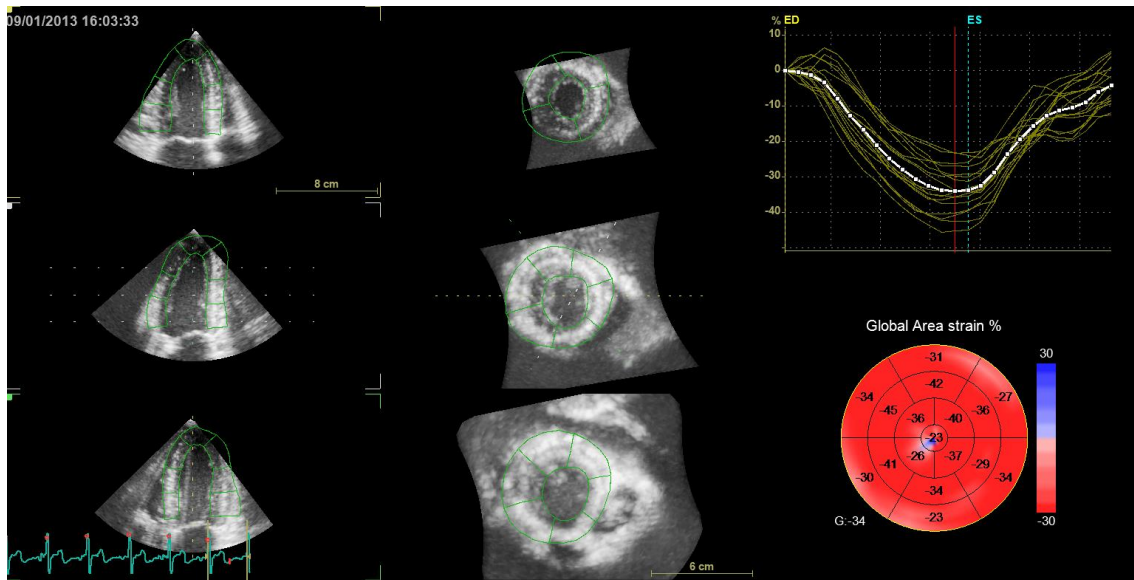
## 4/2. Az urémiás kardiomiopátia vizsgálata

Jelen tanulmányunkba 44 rendszeresen hemodializált végstádiumú vesebeteg személyt választottunk be. A betegek hetente háromszori hemodialízis kezelésben részesültek. Panaszmentes, fizikális vizsgálattal szívelégtelenség tüneteit nem mutató betegeket vontunk be. Kizárási kritériumot képezett a diabétesz mellitusz, korábbról ismert koszorúérbetegség, releváns aritmiák, bármely egyéb kardiomiopátia vagy súlyos billentyűbetegség jelenléte. Kontroll csoportként 44 egészséges, rendszeresen nem sportoló önkéntest válogattunk, akiknél csupán fizikális vizsgálat, vérnyomás-, testtömeg- és testmagasság mérés, illetve azonos protokoll alapján két- és háromdimenziós szívultrahangos vizsgálat történt. Vizsgálatunk tervezésekor a Helsinkai Deklaráció etikai alapelveit tekintettük irányadónak, a protokollt pedig a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta (TUKEB 175/2012). Minden résztvevő részletes tájékoztatásban részesült a kutatás céljáról, illetve az elvégzendő vizsgálatokról és írásos beleegyező nyilatkozatot tettek.

Az anamnézis felvétele, illetve a betegdokumentáció áttekintése után fizikális vizsgálat, vérnyomásmérés történt. A magasság és a dialízis előtti testtömeg mérése után a testfelszín a Mosteller formulával számítottuk (73).

A két- és háromdimenziós felvételeket is tartalmazó echokardiográfiás protokollt követve betegeinket mind a reguláris dialízisük előtt, mind közvetlenül azt követően vizsgáltuk (Vivid E9 ultrahang rendszer, 4V-D transzducer, General Electric Healthcare, Horten, Norvégia). A hagyományos kétdimenziós echokardiográfiás felvételeken túlmenően, háromdimenziós felvételeket is rögzítettünk. A kellően magas térbeli- és időbeli felbontás elérése érdekében, EKG-kapuzással 6 szívciklusból rekonstruált, bal kamrára optimalizált full volume felvételeket készítettünk kilégzés végi légzésvisszatartásban. A bal kamrai végdiasztolés és végszisztolés volumenek, ejekciós frakció, illetve izomtömeg számítására, illetve a háromdimenziós speckle tracking analízis elvégzéséhez a rendszer saját dedikált programcsomagját használtuk (4D Auto LVQ, GE Healthcare) (74). A 3D analízis kezdő lépéseként a derivált standard kétdimenziós metszetek pontos beállítása szükséges, amelyeken a szoftver három dedikált anatómiai pont megjelölése után szemiautomatikusan kontúrozza az endokardiális, majd az epikardiális felszínét. Ezt a

határfelületet azután apikális négyüregi-, háromüregi- és kétüregi képeken, illetve tetszőleges magasságú keresztmetszeteken manuálisan korrigálhatjuk mind a végdiasztole, mind a végszisztole időpillanatában. A szemiautomatikus kontúrozás manuális javításánál egy nemrégiben megjelent, ugyanezt a hardveres és szoftveres környezetet használó, nagy esetszámú vizsgálat ajánlásait vettük figyelembe (75). A szoftver által számított bal kamrai végdiasztolés és végszisztolés volumeneket, illetve izomtömeget testfelszínre indexált értéként tüntettük fel. Az izomtömeget a hagyományos kétdimenziós módszerrel is kiszámítottuk (M-mód, Devereux formula). A 3D speckle tracking analízis során a követés minőségét tekintve a szoftver ajánlást ad az adott szegmentumra nézve. A szegmentumok végső analízisbe való bevételeit vagy kizárását ennek az ajánlásnak az alapján, illetve a strain görbe lefutását kvalitatív módon szintén figyelembe véve határoztuk meg. Azokat a betegeket, akiknél az analízis során a 17 standard bal kamrai szegmensből több mint három rossz követési minőséggel rendelkezett, vizsgálatunkból kizártuk. A globális longitudinális (GLS), circumferenciális (GCS), radiális (GRS) és area strain (GAS) a vonatkozó paraméterek szegmentális maximális értékeinek átlagolásával számítottuk (10. ábra).



10. ábra Reprezentatív 3D speckle tracking analízis. A szoftver a 17 standard bal kamrai szegmentumban időpillanatról időpillanatra megadja a szegmentális strain értékeket, melyek maximális értékeinek átlagolásával jutunk ez esetben a globális area strainhez.

Három beteget a háromdimenziós felvételek már rögzítéskor nyilvánvaló gyenge minősége miatt, további ötöt pedig a 3D speckle tracking analízis fentebb részletezett kritériumai alapján kizártunk vizsgálatunkból. Végül 44 végstádiumú vesebeteg adatait használtuk fel statisztikai elemzésre.

A dialízis előtt vénás vérvétel is történt, melyből a konvencionális laboratóriumi paramétereken felül meghatároztuk a fibroblaszt növekedési faktor – 23 szérumszintjeit is (ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay, Merck Millipore, Merck KGaA, Darmstadt, Németország).

Betegeink reguláris hemodialízis (HD) kezelése legalább 4 órát tartott, melynek során legalább 1.30 Kt/V elérésére törekedtünk, az ultrafiltrációs rátát 12 ml/kg/h-ban limitáltuk. A szükséges ultrafiltráció mennyiségét a dialízis előtt a szakma szabályainak megfelelően határoztuk meg az alapján, hogy a beteg testtömege mennyivel volt a becsült száraz testtömege felett. Az ultrafiltráció és dialízis egy Fresenius 5008 készülékkel történt (Fresenius Medical Care Ag., Bad Homburg, Németország). A terápia utáni vérnyomásértékeket közvetlenül a dialízis terminálása előtt határoztuk meg.

A statisztikai analízishez SPSS szoftvert használtunk (v20, IBM, Armonk, New York, Egyesült Államok). Mivel változóink túlnyomó többsége nem normál eloszlásúnak bizonyult a Shapiro-Wilk teszt alapján, párosított minták esetén Wilcoxon tesztet, nem párosított minták esetén Mann-Whitney U tesztet alkalmaztunk. A változók közötti összefüggéseket Spearman korrelációs tesztel, vagy multivariáns lineáris regresszióval vizsgáltuk. Az adatokat medián (interkvartilis tartomány) formában tüntettük fel. Statisztikailag szignifikánsnak a 0.05-nél kisebb p értékeket tekintettük.

## 5. EREDMÉNYEK

### 5/1. Élsportolók diasztolés mechanikájának vizsgálata

A vizsgálati csoportok alapvető demográfiai és hemodinamikai értékeit az 1. táblázatban tüntettük fel. A csoportok életkor szempontjából nem különböztek egymástól, a hipertrófiás kardiomiopátiás betegek esetén nőket is bevontunk. Az egészséges kontrolllok szívfrekvenciája szignifikánsan magasabbnak bizonyult mind a HCM betegekhez, mind pedig a sportolókhöz viszonyítva. A szakma szabályainak megfelelően minden HCM beteg béta-blokkoló terápiában részesült, két páciens kalciumcsatorna-blokkolót is, két másik beteg pedig angiotenzin konvertáló enzim gátlót is szedett.

A szív MR vizsgálatok eredményeit tekintve megállapíthatjuk, hogy az élsportolók nagyobb bal kamrai izomtömeggel rendelkeztek a kontroll csoporthoz viszonyítva, azonban a HCM betegek hipertrófiája még kifejezettebbnek bizonyult. A végdiasztolés és végszisztolés volumenek tekintetében az élsportolók szignifikánsan nagyobb üregméretekkel rendelkeztek, míg a HCM és a kontroll csoport között nem volt különbség. A maximális végdiasztolés falvastagság – végdiasztolés volumen arányszám kiválóan alkalmas a patológiás szívizom hipertrófiák elkülönítésére. Vizsgálatunkban a HCM betegek értékei markánsan emelkedettek voltak e tekintetben. A sportolók bal kamrai ejekciós frakciója kisebbnek bizonyult a HCM csoporthoz viszonyítva.

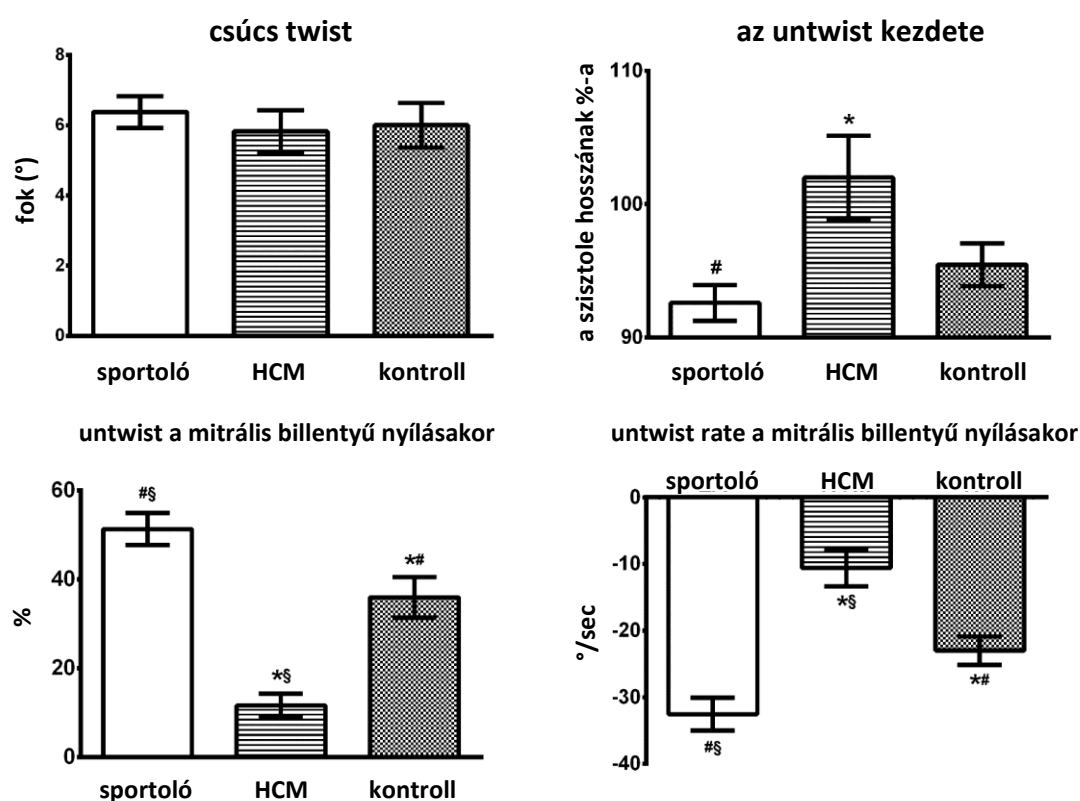
Az 1. táblázatban tüntettük fel a három csoport hagyományos echokardiográfiás paramétereit. Az E/A hányados, amely a korai bal kamrai telődés és a pitvari kontrakció által keltett hullám aránya, szignifánsan nagyobb volt a sportolók körében mindkét csoporttal összehasonlítva. A mitrális laterális anulusz szöveti Doppler technikával mért e' hulláma csökkent volt a HCM betegek körében, ezzel párhuzamosan pedig az E/e' arányszám is emelkedett volt a patológiás hipertrófiás csoportban, amely emelkedett bal kamrai töltőnyomásra utal.



*I. táblázat* A vizsgálati csoportok demográfiai, alapvető hemodinamikai adatai, illetve a szív MR és a hagyományos echokardiográfia során mért értékek. A: a pitvari kontrakció által keltett mitrális beáramlás, diaszt.v.: diasztolés vérnyomás, DT: decelerációs idő, E: korai diasztolés beáramlás, e': mitrális laterális anulusz korai diasztolés sebessége, EDVi: végdiasztolés volumen index, EF: ejekciós frakció, ESVi: végszisztolés volumet index, IVRT: izovolumetriás relaxációs idő, IVSd: interventrikuláris szeptális vastagság, HCM: hipertrófiás kardiomiopátia, LVMi: bal kamrai izomtömeg index, MWT: maximális végdiasztolés falvastagság, LVPWd: bal kamra hátsó fali vastagság, sziszt.v.: szisztolés vérnyomás. A normál eloszlású változókat átlag±SD, a nem-normál eloszlásúakat medián (interkvartilis tartomány) formában tüntettük fel. \*p<0.05 vs. sportoló, #p<0.05 vs. HCM, §p<0.05 vs. kontroll

	<i>sportoló (n=28)</i>	<i>HCM (n=15)</i>	<i>kontroll (n=13)</i>	<i>ANOVA p</i>
<i>életkor (év)</i>	26±8	33±14	30±5	0.107
<i>férfi, n (%)</i>	28 (100)	10 (66)	13 (100)	
<i>testfelszín (m<sup>2</sup>)</i>	2.0±0.1	2.0±0.2	2.0±0.1	0.484
<i>sziszt.v. (Hgmm)</i>	139±10	132±23	137±12	0.477
<i>diaszt.v. (Hgmm)</i>	74±11 <sup>§</sup>	77±10	85±10*	0.036
<i>frekvencia (/min)</i>	60±9 <sup>§</sup>	68±11 <sup>§</sup>	80±10**	<0.001
<i>szív MR paraméterek</i>				
<i>MWT (mm)</i>	12(1) <sup>#§</sup>	25(7.75) <sup>*§</sup>	10.5(1) <sup>**</sup>	<0.001
<i>LVMi (g/m<sup>2</sup>)</i>	89.7(14.1) <sup>#§</sup>	116.9(54.3) <sup>*§</sup>	70.4(7.4) <sup>**</sup>	<0.001
<i>ESVi (ml/m<sup>2</sup>)</i>	50.3±9.7 <sup>#§</sup>	32.1±7.7*	38.1±8.2*	<0.001
<i>EDVi (ml/m<sup>2</sup>)</i>	119.1±15.0 <sup>#§</sup>	90.0±16.3*	97.5±11.3*	<0.001
<i>MWT/EDVi (mm×m<sup>2</sup>/ml)</i>	0.107±0.019 <sup>#</sup>	0.271±0.091 <sup>*§</sup>	0.104±0.012 <sup>#</sup>	<0.001
<i>EF (%)</i>	57.9±4.5 <sup>#</sup>	65.7±6.3*	61.2±5.1	<0.001
<i>hagyományos szívvultrahangos mérések</i>				
<i>IVSd (mm)</i>	13(2) <sup>#</sup>	28.5(10) <sup>*§</sup>	12(1.5) <sup>#</sup>	<0.001
<i>LVPWd (mm)</i>	12(2.75) <sup>#§</sup>	15(2) <sup>*§</sup>	10(1) <sup>**</sup>	<0.001
<i>IVRT (sec)</i>	0.07(0.02)	0.07(0.015)	0.07(0.02)	0.965
<i>E (cm/sec)</i>	92.0±18.3	92.4±19.9	80.5±5.0	0.153
<i>A (cm/sec)</i>	45(8) <sup>#</sup>	58.5(19.5)*	46(18)	0.002
<i>E/A</i>	1.9(0.6) <sup>#§</sup>	1.5(0.3)*	1.5(0.3)*	<0.001
<i>DT (sec)</i>	0.188±0.043	0.190±0.063	0.204±0.039	0.638
<i>e' (cm/s)</i>	15.3±3.6 <sup>#</sup>	7.9±3.3 <sup>*§</sup>	15.0±3.0 <sup>#</sup>	<0.001
<i>E/e'</i>	6.0(1.3) <sup>#</sup>	11.4(6.2) <sup>*§</sup>	5.4(1.5) <sup>#</sup>	<0.001

A speckle tracking technikával mért apikális és bazális rotációt, ezek időzítetttségét, valamint a számított twist és untwist paramétereket a 2. táblázatban és a 11. ábrán foglaltuk össze. A három vizsgálati csoport között nem találtunk különbséget a szisztolés rotációs értékek tekintetében. A twist mértéke szintén hasonló volt. A maximális twist érték fellépése a HCM csoportban szignifikánsan később és átlagát tekintve az izovolumetriás relaxációs periódusba csúszott. Mindazonáltal a lényegi különbségeket a diasztolés mechanika terén a mitrális billentyű nyílásának pillanata mutatja meg: az élsportolók szignifikánsan nagyobb mértékű untwistjét, ezzel diasztolés szuperfunkcióját mutattuk ki nem csupán a patológiás hipertrófiás csoporthoz, hanem az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva egyaránt (11. ábra). Az E hullám csúcsebességének pillanatában mért untwist értékek tekintetében már csak az élsportolói és a HCM csoport különbözött egymástól, a különbségek pedig kvázi a mid-diasztole periódusára eltűntek a vizsgálati csoportok között.



11. ábra A vizsgálati csoportok twist és untwist paramétereit.

Sportoló n=26, hipertrófiás kardiomiopátia (HCM) n=15, kontroll n=13.  
 Átlag±SEM. \*p<0.05 vs. sportoló, #p<0.05 vs. HCM, §p<0.05 vs. kontroll

2. táblázat A vizsgálati csoportok rotációs, twist és untwist paramétereit. A normál eloszlású változókat átlag±SD, a nem-normál eloszlásúakat medián (interkvartilis tartomány) formában tüntettük fel. \*p<0.05 vs. sportoló, #p<0.05 vs. HCM, §p<0.05 vs. kontroll

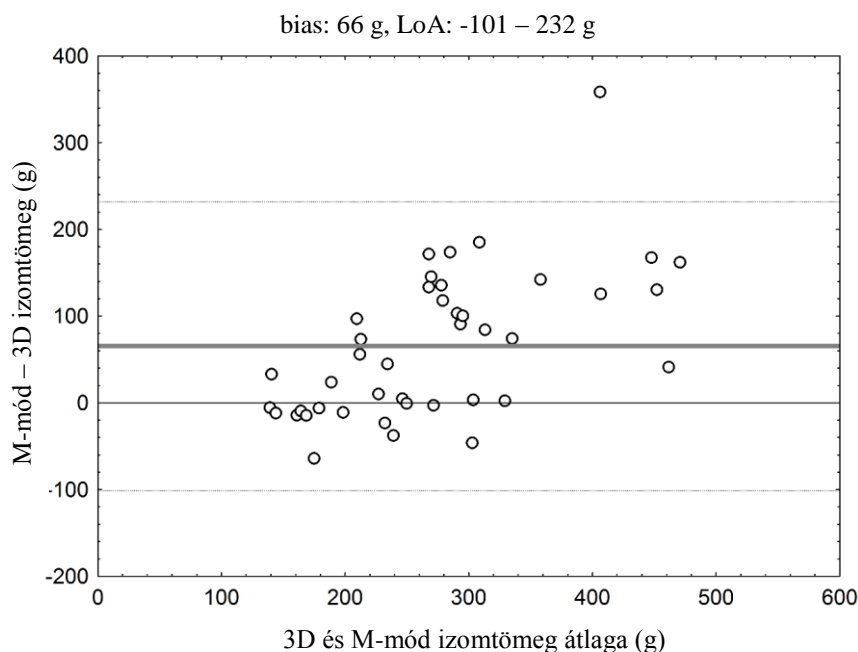
	<i>sportoló</i> (n=28)	<i>HCM</i> (n=15)	<i>kontroll</i> (n=13)	<i>ANOVA p</i>
<i>csúcs apikális rotáció (°)</i>	4.3(2.5)	3.2(2.1)	4.4(2.4)	0.235
<i>a csúcs apikális rotációig eltelt idő (a szisztole hosszának %-a)</i>	95.8(20.1)	95.4(34.3)	94.5(6.0)	0.856
<i>csúcs bazális rotáció (°)</i>	-2.7±1.2	-3.2±1.8	-2.1±1.0	0.112
<i>a csúcs bazális rotációig eltelt idő (a szisztole hosszának %-a)</i>	91.0(16.8)	95.4(14.8)	98.2(21.1)	0.229
<i>untwist az aorta billentyű záródásának pillanatában (%)</i>	4.2(10.5) <sup>#</sup>	-0.2(3.7) <sup>*§</sup>	3.3(6.8) <sup>#</sup>	0.003
<i>untwist rate az aorta billentyű záródásának pillanatában (°/sec)</i>	-12.2±8.8 <sup>#</sup>	-0.4±6.1 <sup>*</sup>	-7.4±9.3	<0.001
<i>untwist az E hullám csúcának pillanatában (%)</i>	67.8±17.4 <sup>#</sup>	51.8±20.6 <sup>*</sup>	60.2±15.8	0.025
<i>untwist rate az E hullám csúcának pillanatában (°/sec)</i>	-25.9(12.5)	-23.3(9.6)	-20.5(6.6)	0.401
<i>90%-os untwistig eltelt idő (a diasztole hosszának %-a)</i>	70.5(35.4)	69.3(26.7)	60.5(46.5)	0.651

A mitrális billentyű nyílásakor mérhető untwist és az untwist rate szignifikáns korrelációt mutatott a mitrális beáramlás E/A arányával (Spearman-féle  $\rho=0.413$  és  $\rho=-0.544$ ), a mitralis laterális anulusz e' hullámával ( $\rho=0.472$  és  $\rho=-0.630$ ), a töltőnyomást jellemző E/e' aránnyal ( $\rho=-0.431$  és  $\rho=0.432$ ), a szív MR-rel meghatározott bal kamrai végdiasztolés ( $\rho=0.633$  és  $\rho=-0.374$ ), és végszisztolés volumen indexekkel ( $\rho=0.572$  és  $\rho=-0.530$ ,  $p<0.05$ ).

## 5/2. Az urémiás kardiomiopátia vizsgálata

A vizsgálati csoportok alapvető demográfiai tulajdonságait, illetve a végstádiumú vesebetegek laboratóriumi eredményeit a 3. táblázatban tüntettük fel. Összességében elmondható, hogy betegeink egy rendszeresen hemodializált, de jól kezelt, régóta végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegpopulációt reprezentálnak. A kontroll csoport nemben- és életkorban illesztett, illetve az antropometria méréseket tekintve sem különbözött a vesebeteg csoporttól.

A bal kamrai izomtömeg, illetve izomtömeg index jelentősen nagyobb volt a betegpopulációban a kontroll csoporthoz viszonyítva (LVM: 244(97.5) vs. 130(24) g, LVMi: 136(46) vs. 71(8) g/m<sup>2</sup>, p<0.001]. Csupán mérsékelt korrelációt találtunk az M-móddal és a 3D elemzés során számított bal kamrai izomtömeg értékei között (LVM:  $\rho=0.609$ , p<0.001, LVMi:  $\rho=0.671$ , p<0.001). A gold standard szív MR-hez jobb közelítést adó 3D módszerrel összehasonlítva a Devereux formula az alacsonyabb értékek esetén alulbecsüli, míg markáns hipertrófia esetén jelentősen túlbecsüli a bal kamrai izomtömeget (12. ábra).



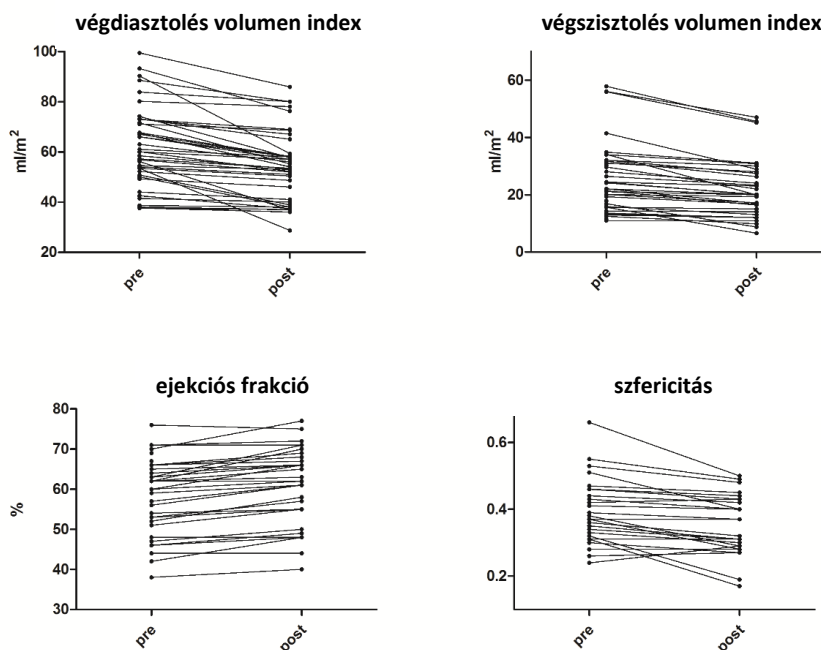
12. ábra A végstádiumú vesebetegekben (n=44) M-móddal és 3D echokardiográfiával mért bal kamrai izomtömegek eltéréseinek ábrázolása Bland-Altman szerint (LoA: limits of agreement).

3. táblázat A vizsgálati csoportok demográfiai adatai és a végstádiumú vesebetegek (ESRD) laboreredményei. Medián (interkvartilis tartomány).

	<i>ESRD</i>	<i>kontroll</i>
<i>n</i>	44	44
<i>életkor (év)</i>	48(24)	48(23)
<i>férfi (%)</i>	55	50
<i>magasság (cm)</i>	168(17)	171(15)
<i>dialízis előtti testtömeg (kg)</i>	72(27)	72(12)
<i>testtömegindex (kg/m<sup>2</sup>)</i>	24(4)	24(3)
<i>testfelszín (m<sup>2</sup>)</i>	1.8(0.3)	1.8(0.2)
<i>szisztolés vérnyomás (Hgmm)</i>	-	125(20)
<i>dialízis előtt</i>	160(33)	-
<i>dialízis után</i>	134(46)	-
<i>diasztolés vérnyomás (Hgmm)</i>	-	78(10)
<i>dialízis előtt</i>	89(17)	-
<i>dialízis után</i>	80(23)	-
<i>rendszeres dialízis kezdete (eltelt hét)</i>	51(68)	
<i>reziduális vizelet (ml/nap)</i>	0(450)	
<i>arteriovenózus fisztula (%)</i>	84	
<i>antihipertenzív gyógyszerek (%)</i>		
<i>nincs</i>	57	
<i>egy</i>	27	
<i>kettő</i>	11	
<i>három</i>	5	
<i>kreatinin (μmol/l)</i>	767(331)	
<i>karbamid (mmol/l)</i>	20(7)	
<i>hemoglobin (g/l)</i>	113(16)	
<i>C-reaktív protein (mg/l)</i>	13(11)	
<i>albumin (g/l)</i>	39(3)	
<i>paratíreoid hormon (pg/ml)</i>	314(406)	
<i>eltávolított volumen (l)</i>	3.0(1.8)	

A vizsgált végstádiumú vesebeteg populáció esetén az FGF-23 szérumszintjei 34 és 6848 pg/ml között változtak (medián: 687 pg/ml). Nem meglepő módon a foszfátürítést fokozó hormon szintjei szoros korrelációt mutattak a szérum foszfát ( $\rho=0.832$ ,  $p<0.001$ ) és parathormon szintekkel ( $\rho=0.556$ ,  $p<0.001$ ). Szintén korrelációt találtunk az FGF-23 szérumszintjei és a bal kamrai izomtömeg mennyisége között (LVM:  $\rho=0.581$ ,  $p<0.001$ ; LVMi:  $\rho=0.401$ ,  $p=0.025$ ).

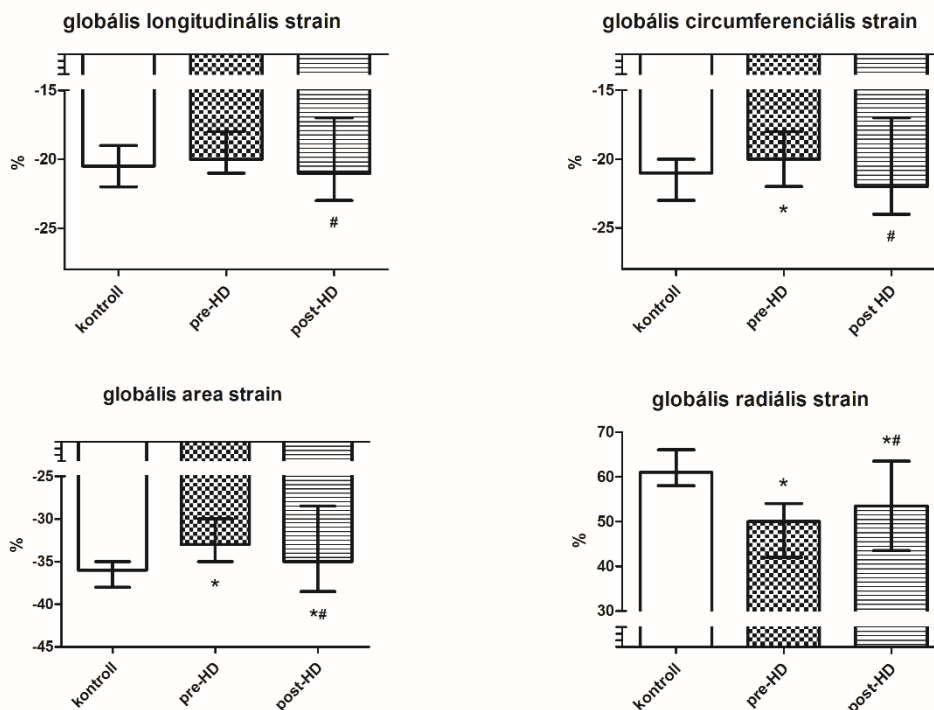
A bal kamrai végdiasztolés és végszisztolés volumenek csökkentek, az ejekciós frakció javult a dialízis után (13. ábra). Ezzel párhuzamosan, minden strain paraméter tekintetében javulást találtunk a HD kezelés hatására (14. ábra és 4. táblázat). A globális longitudinális strain nem különbözött a kontroll csoport normál értékeitől sem a dialízis előtt, sem azt követően. Mindazonáltal a globális circumferenciális, radiális és area straineik csökkentek voltak a dialízist megelőzően és a kezelés hatására csak a GCS értékei érték el a normál szintet (14. ábra). A dialízis előtti GCS értékek korreláltak a dialízis előtti szisztolés vérnyomással ( $\rho=0.409$ ,  $p=0.047$ ), a dialízis végeztével ez az asszociáció szintén fennállt ( $\rho=0.585$ ,  $p=0.017$ ). Csak a GLS esetén bekövetkezett javulás mutatott összefüggést a bal kamrai volumenek relatív változásaival ( $\Delta\text{EDVi}$ :  $\rho=-0.565$ ,  $p=0.022$ ,  $\Delta\text{ESVi}$ :  $\rho=-0.525$ ,  $p=0.037$ ), a többi strain paraméter esetében észlelt javulás nem volt összefüggésben a volumetrikus változásokkal.



13. ábra A végstádiumú vesebetegek (n=44) 3D echokardiográfiával meghatározott bal kamrai geometriát jellemző paramétereinek és az ejekciós frakciónak a változása a dialízis hatására.

4. táblázat A végstádiumú vesebetegek (n=44) hemodialízis előtti (pre-HD) és utáni (post-HD), illetve egészséges kontrollok (n=44) 3D volumetriás és speckle tracking értékeinek összehasonlítása. Medián (interkvartilis tartomány). \* p<0.05 vs. kontrollok, # p<0.05 vs. pre-HD

	<i>kontroll</i>	<i>pre-HD</i>	<i>post-HD</i>
<i>bal kamrai végdiasztolés volumen index (ml/m<sup>2</sup>)</i>	55.9(13.7)	56.3(17.2)	55.6(13.9) <sup>#</sup>
<i>bal kamrai végszisztolés volumen index (ml/m<sup>2</sup>)</i>	19.2(4.3)	19.6(8.6)	19.3(5.7) <sup>#</sup>
<i>ejekciós frakció (%)</i>	64(4)	63(9.5)	66(10) <sup>#</sup>
<i>globális longitudinális strain (%)</i>	-20.5(3)	-20(3)	-21(6) <sup>#</sup>
<i>globális circumferenciális strain (%)</i>	-21(3)	-20(4)*	-22(7) <sup>#</sup>
<i>globális area strain (%)</i>	-36(3)	-33(5)*	-35(10)* <sup>#</sup>
<i>globális radiális strain (%)</i>	61(8)	50(12)*	53.5(20)* <sup>#</sup>



14. ábra A végstádiumú vesebetegek (n=44) hemodialízis előtti (pre-HD) és utáni (post-HD), illetve egészséges kontrollok (n=44) 3D speckle tracking értékeinek összehasonlítása. Medián (interkvartilis tartomány).

\* p<0.05 vs. kontrollok, # p<0.05 vs. pre-HD

A bal kamrai izomtömeg index inverz korrelációt mutatott a dialízist megelőző (pre-HD) GCS értékekkel (5. táblázat). Azonban a dialízis után (post-HD) az LVMi immár szignifikáns korrelációt mutatott a GCS, a GAS és a GRS értékeivel egyaránt. Az ejekciós frakció jelentősen összefüggött a deformációs paraméterekkel, azonban a köztük levő korreláció erőssége jelentősen javult a dialízis utáni mérések esetén. A strain paraméterek egymás közötti korrelációi közül kiemelendő az area és a radiális straineik közötti kapcsolat. A deformációs paraméterek közül a GCS volt az egyetlen független prediktor az ejekciós frakció meghatározásában mind a dialízis előtt ( $\beta=-0.884$ ,  $R^2=0.782$ ,  $p<0.001$ ), mind utána ( $\beta=-0.886$ ,  $R^2=0.785$ ,  $p<0.001$ ). Szignifikáns inverz korrelációt találtunk az FGF-23 szérumszintje és a dialízis utáni globális area és radiális straineik között (5. táblázat).

5. táblázat A 3D strain paraméterek, illetve a fibroblaszt növekedés faktor-23 (FGF-23), a bal kamrai izomtömeg index (LVMi) és az ejekciós frakció (EF) közötti összefüggések végstádiumú vesebetegekben (n=44, Spearman-féle  $\rho$ ). GAS: globális area strain, GCS: globális circumferenciális strain, GLS: globális longitudinális strain, GRS: globális radiális strain, pre-HD: dialízis előtt, post-HD: dialízis után. \*  $p<0.05$ , \*\*  $p<0.001$

	GLS		GCS		GAS		GRS	
	pre-HD	post-HD	pre-HD	post-HD	pre-HD	post-HD	pre-HD	post-HD
<b>FGF-23</b>	0.281	0.043	0.274	0.385	0.271	<b>0.513*</b>	-0.371	<b>-0.512*</b>
<b>LVMi</b>	0.367	0.459	<b>0.626**</b>	<b>0.761**</b>	0.377	<b>0.534*</b>	-0.329	<b>-0.639*</b>
<b>EF</b>	<b>-0.445*</b>	<b>-0.626*</b>	<b>-0.789**</b>	<b>-0.834**</b>	<b>-0.582*</b>	<b>-0.786**</b>	<b>0.616**</b>	<b>0.695*</b>



## 6. MEGBESZÉLÉS

A bal kamrai falmozgászavarok kvantifikálásának igénye régóta jelen van a szívultrahangos kutatás-fejlesztés tárgykörében. Számos módszer élt meg kisebb-nagyobb sikereket, azonban jelen tudásunk alapján a speckle tracking technikával mért strain paraméterek azok, amelyek áttörést jelentenek a témában. Jelentőségük jóval túlmutat a hagyományosan értelmezett falmozgászavarok számszerűsítésén, hiszen nem arról van szó, hogy a normokinézis-hipokinézis-akinézis skálához innentől konkrét értékeket tudunk rendelni, hanem a bal kamra rostrendszerének finom anatómiájára és mind szisztolés, mind diasztolés funkciójára érzékenyen és specifikusan utaló új mérőszámokhoz jutottunk.

Doktori értekezésemben a bal kamrai hipertrófiák mechanikájával kapcsolatos kutatómunkámat igyekeztem bemutatni két, egymástól eltérő klinikai kérdés esetén.

### 6/1. Élsportolók diasztolés mechanikájának vizsgálata

A rendszeres fizikai aktivitás által indukált bal kamra hipertrófia kutatása rendkívül népszerű napjainkban, az echokardiográfiás tanulmányokat tekintve azonban (még ha azok a legmodernebb technikákat is vetik latba) ellentmondásos adatokkal találkozhatunk (76-78). A sportolók szívének szuperfunkcióját nyugalmi körülmények között rendkívül nehéz kimutatni – elég, ha csupán arra gondolunk, hogy az ejekciós frakció, a leginkább elterjedt szisztolés funkciós paraméter, gyakran csökkent értékeket mutat sportszív esetén, amely tovább nehezíti az esetlegesen fennálló patológiás állapotok felismerését (79). Ugyanez igaz a diasztolés funkcióra, amelyet ha a mitrális beáramlási görbékkel vizsgálunk, az esetek többségében a korai diasztolés E hullám több mint kétszerese a pitvari kontrakció által keltett A hullámnak akár még idősebb sportolók körében is, mely az ajánlásokat felszínesen vizsgálva diasztolés diszfunkciót kellene, hogy jelentsen. Tanulmányunkban kajakos, kenus és evezős élsportolók diasztolés mechanikáját vizsgáltuk, egy különösen érzékeny és a bal kamrai összehúzódás komplexitását jól jellemző paraméterrel, az untwisttel (27). Szisztole során a bal kamra bazális része az óra

járásával megegyezően forog, míg a csúcsi rotáció ezzel ellentétes irányú. A kettő különbsége adja a szisztolés twist értékét, mely egyfajta facsaró mozgással tovább segíti az ejekciót. Mindazonáltal az aktív relaxáció során keletkező „kicsavarodás” éppoly fontos szerepet tölthet be a szív ciklus során. Az aorta billentyű záródásával kezdetét veszi az izovolumetriás relaxáció periódusa, melynek során az izomrostok elernyedése szívóhatást generál. A bal kamra és feltelődött bal pitvar közötti nyomásgrádiens fogja meghatározni azt a korai diasztolés beáramlást, melyet a mitrális billentyű nyílása után a spektrális Doppler görbén E hullámként azonosítunk. Egészségesekben ez a korai beáramlás nagyjából a 80%-át fedi le a bal kamra telődésének, amelyet azután a pitvari kontribúció komplementál (80). Relaxációs zavar folytán, illetve a bal kamrai töltőnyomás emelkedésével ezek az arányok jellegzetes mintázatokat vesznek fel, ami a diasztolés diszfunkció stádiumbeosztását is lehetővé teszi (81). A sportolóknál az E hullám dominanciáját azonban nem az emelkedett töltőnyomással magyarázhatjuk, hanem a bal kamra aktív relaxációs képességének fokozódásával, melyet az untwist sebességének növekedésével is nyomon követhetünk. Vizsgálati csoportjaink esetén az élsportolók diasztolés „kicsavarodása” jóval előrehaladottabb volt a mitrális billentyű nyílásának pillanatában nem csupán az ismertén a bal kamrai mechanika romlásával járó hipertrófiás kardiomiopátiás betegekkel szemben, hanem egészséges önkéntesekkel összevetve is. Az E/A aránnyal, a szöveti Dopplerrel mért mitrális laterális anulusz e' hullámmal, illetve az E/e' hányadossal mutatott korrelációk tovább erősítik ennek a jelenségnek a korai diasztolés telődéssel való szoros összefüggését. Mind állatkísérletes modellen, mind humán vizsgálatokkal validálták már az untwist jelentőségét és kimutatták összefüggéseit olyan értékes invazív hemodinamikai mérésekkel, mint az intraventrikuláris nyomásgrádiens vagy a relaxáció időkonstansa, a tau (82,83). Mindazonáltal ezek a kísérletek azt is sugallták, hogy az untwist jelenségnek a korai diasztolés során van igazán szerepe, a későbbi fázisoknál már jóval kevésbé. A mid-diasztolés periódusára a mi vizsgálati csoportjaink között is eltűnt az addig markáns különbség. Külön érdekesség azonban, hogy nem egy fokozott szisztolés összehúzódás járt nagyobb fokú relaxációval az élsportolók esetén, hiszen a három vizsgálati csoport között a twist abszolút értékében nem volt különbség. Ez akár olyan molekuláris, geometriai illetve elektromos változásokat is feltételezhet, mely a diasztolés funkcióra (jelen esetben pedig a sportszívre is) specifikus (84). A korai diasztolés telődés előtérbe kerülésének és ez által a diasztolés

szuperfunkciónak a jelentősége nem is elsősorban nyugalmi körülmények között mutatkozik meg, annál inkább terhelés és magasabb szívfrekvencia esetén, amikor is a diasztole periódusa fog rövidülni és a telődésnek is lépést kell tartania a megnövekedett perctérfogattal (85). Számos hagyományos és újabb szisztolés és diasztolés paraméterrel szemben az untwist egy olyan mérés, amely nyugalmi körülmények között is mutatja a sportszív fokozott teljesítőképességét.

Vizsgálatunk fő üzenete ugyan a fiziológiás hipertrófia szuperfunkciójának kimutatása az egészséges önkéntesekkel való összevetésben, azonban a hipertrófiás kardiomiopátiás betegek bevonása egyben rávilágított a patológiás hipertrófiák néhány jellegzetességére. A HCM betegekben kialakuló szisztolés és diasztolés diszfunkció alapját a szarkomer fehérjék változásai, az izomrostok „összerendezetlensége” (myocardial disarray) és a fibrózis megjelenése adja (86). Urbano-Moral és munkatársai szintén az untwist kezdetének késését és a mitrális billentyű nyílásakor való csökkent értékét állapították meg HCM betegek körében (72). Ezzel összecsengésben egy japán munkacsoport magasvérnyomás betegségben szenvedő, bal kamra hipertrófiás populációt vizsgált és jutott azonos következtetésekre (87). Egyik tanulmányban és a mi esetünkben sem volt különbség a szisztolés twist értékében. A patológiás hipertrófiák esetén az enyhe, de más paraméterek (például longitudinális strain) alapján jelen lévő szisztolés diszfunkció kimutatását a twist esetén valószínűleg a kompenzatorikusan növekedett apikális rotáció gátolja, mely jelenség például magasvérnyomás, vagy kiáramlási pálya obstrukció esetén fellép. A fenti vizsgálatok és a mi eredményeink alapján is a bal kamrai diasztolés mechanika számszerűsítésével képesek lehetünk elkülöníteni egymástól a fiziológiás és a patológiás hipertrófiákat. A HCM és a sportszív elkülönítése egy hagyományos sportorvosi és egyben képződiagnosztikai dilemma, hiszen főleg a betegség kezdeti stádiumában számos morfológiai hasonlóság mutatkozhat a két állapot között, kimutatható funkcionális különbségek nélkül (88). A szív MR vizsgálat alkalmas arra leginkább, hogy választ adjon ezekre a kérdésekre. Érdekes azonban megjegyezni, hogy a fiziológiás és patológiás hipertrófiák között kiváló határfokkal különbséget tevő maximális végdiasztolés falvastagság – végdiasztolés volumen index ugyan a mi csoportjaink közül is kiemelte a HCM betegeket, azonban a sportszív és az edzetlen, de egészséges szív elkülönítésére már nem volt képes (89). Az untwist ilyen szempontból is értékes funkcionális paraméter.

Az untwist és az untwist rate segítségével tehát olyan értékes, a diasztolés bal kamrai mechanikát jellemző paraméterekhez jutottunk, amelyek élettani magyarázatot adnak a sportszív esetén jelen lévő fokozott korai diasztolés telődésre és egyben segítséget is jelenthetnek a fiziológiás és patológiás bal kamra hipertrófiák elkülönítésében.

## 6/2. Az urémiás kardiomiopátia vizsgálata

Bal kamra hipertrófiákkal kapcsolatos kutatásaink másik fontos populációja a végstádiumú vesebetegek. A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetén kialakuló bal kamra hipertrófia igazolt és jelentős prognosztikus faktor a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás terén (63). Ennek ellenére sokan nem tartják önálló kórképnek az urémiás kardiomiopátiát, a szívben bekövetkező változásokat csupán másodlagos, pusztán hemodinamikai okokból (volumen- és nyomásterhelés) kifejlődő adaptív jelenségként definiálják. Újabb kutatások azonban rávilágítottak, hogy a fenti tényezőkön túlmenően a megváltozott metabolikus környezet is komoly hatást gyakorolhat a miokardiumra, egyes hormonok így akár terápiás célpontot is jelenthetnek (62).

A rendszeres hemodialízis kezelés alatt álló végstádiumú vesebetegek (ESRD) sok szempontból érdekes kutatás tárgyát képezhetik. Egyrészt maga a dialízisek között felszaporodó volumentöbblet kardiovaszkuláris rendszerre gyakorolt hatása, másrészt annak néhány óra alatt történő eltávolítása által létrejött akut változások kevésbé ismertek. A dializált ESRD betegpopuláció pedig a krónikus veseelégtelenség között egyfajta végletet képvisel, mindazonáltal a rendszeres gondozás és orvosi felügyelet akár jobb klinikai állapotot és túlélést is jelenthet számukra a még nem hemodializált, de súlyosan csökkent vesefunkciójú betegekkel szemben (90).

Az urémiás kardiomiopátia önálló vizsgálata azonban komoly kihívás, mivel mind a koszorúérbetegség, mind pedig a veseelégtelenség etiológiájaként a diabétesz mellitusz gyakran jelen van. Mind a makrovaszkuláris, mind a mikrovaszkuláris iszkémia megváltoztatja a miokardium funkcióját, hosszú távon pedig geometriáját (91,92). Az iszkémiás szívbetegség és a diabéteszes kardiomiopátia kizárása érdekében olyan

végstádiumú vesebetegeket választottunk tanulmányunkba, akik kórtörténetük, szívultrahangos vizsgálatuk és jelen panaszaik alapján sem szenvedtek obstruktív koronáriabetegségben, illetve diabéteszesek sem voltak.

Legjobb tudásunk szerint munkacsoportunk vizsgálta először az urémiás kardiomiopátiás betegeket 3D echokardiográfiával. Ez nem csak a fejlett deformáció analízist lehetővé tévő 3D speckle tracking technika miatt kiemelendő, hanem például a dialízis által indukált finom geometriai változások kimutatása érdekében az érzékeny 3D bal kamrai kvantifikáció tekintetében is. A háromdimenziós echokardiográfia nem csupán a bal kamrai volumenek és funkció tekintetében ad szorosabb összefüggést a gold standard szív MR vizsgálat értékeivel, de ugyanez igaz az epikardium 3D kontúrozásával számítható izomtömeg mennyiségére is (25). A bal kamrai izomtömeg mennyiségét hagyományos M-mód és 3D szoftveres rekonstrukció segítségével is meghatároztuk, és ezen a viszonylag kicsi mintán is képesek voltunk rámutatni a lineáris technika komoly limitációira. A geometriai feltételezésektől mentes, valós mérést lehetővé tévő technikával a bal kamrai falvastagság regionális inhomogenitásai is figyelembe vehetők és ez által lehetővé válhat egy pontosabb és reprodukálhatóbb, jelentőségét tekintve pedig igen fontos mérés klinikai paraméterek közé emelése. A bal kamrai izomtömeg pontos kvantifikációja igen jelentős aspektusa lehet az ESRD betegek utánkövetésének és rizikó stratifikációjának.

A bal kamra hipertrófia megjelenése viszonylag korai jel ebben a betegpopulációban, azonban a funkcionális eltérések sokáig elfedve maradnak. Mint minden más hipertrófia esetén, így itt is a hagyományos szívultrahangos mérések segítségével leginkább a kialakuló diasztolés diszfunkció válik detektálhatóvá. A különböző strain paraméterek azonban szenzitíven jelezhetik a miokardiális mechanika finom szisztolés romlását is. Betegeinknél nem találtunk regionális falmozgászavart és az ejekciós frakció is normál tartományban mozgott. A globális longitudinális strain szintén normál értékeket mutatott. Ez részben meglepő eredmény, hiszen az irodalmi adatok alapján a GLS az, ami a leginkább szenzitív paraméter, részben azért, mert a különféle patológiás elváltozások legelőbb szubendokardiálisan jelentkeznek és az itt futó izomrostok esetén a longitudinális rövidülés dominál (93). Másrészt technikai szempontból is az apikális metszeteken történő longitudinális strain kvantifikáció a legmegbízhatóbban kivitelezhető és a legjobban reprodukálható mérés (egyes gyártók például kivezették a

radiális strain szoftvereik újabb kiadásából, olyannyira gyenge volt az inter- és intraobszerver variabilitás a paraszternális rövid tengelyi mérések esetén). A mi vizsgálati populációnkban a longitudinális strain megtartott voltát a betegszelekcióval magyarázhatjuk, hiszen célkitűzéseinknek megfelelően az iszkémia lehetséges kompromittáló hatását igyekeztünk kizárni. Kevésbé „tisztított” betegpopuláció esetén más közlemények egyértelműen a GLS csökkenését írják le krónikus veseelégtelenség esetén (94-96). Mindazonáltal Liu és munkacsoportja arról is beszámol, hogy közepesen-jelentősen csökkent vesefunkció esetén alacsonyabb GLS mérhető, míg hemodializált betegekben ezek az értékek a kontroll csoportéval egyeznek meg (90). Betegeink dialízis előtti globális circumferenciális, radiális és area strain értékei azonban csökkentek voltak a kontroll csoporthoz viszonyítva, jelezve a hipertrófia miokardiális mechanikát rontó hatását és a szubklinikus szisztolés diszfunkció jelenlétét.

A dialízis hatása egyértelműen kedvező volt a bal kamra deformációjára nézve: mind a négyféle vizsgált strain növekedést mutatott. Ez egyben azt is jelenti, hogy ennek a jelentős volumentöbbletnek a hatását nem lehet csupán a Frank-Starling mechanizmussal magyarázni, hiszen ez esetben az előterhelésétől megfosztott bal kamra funkciójának csökkenését kellett volna észleljük (97). A dialízisek között felhalmozódó volumen tehát valószínűsíthetően egy krónikus noxa, amelynek komplex kardiális hatásai közül a bal kamra hipertrófia indukciója és a funkció csökkenése csak egy a sok közül. A bekövetkezett változások ugyan kicsik, de már mérhető tartományban vannak még ebben az egyébként kardiológiai szempontból egészségesnek tekinthető populációban is. Hosszú távú hatásainak vizsgálata (akár a bal kamra hipertrófia mértékének és funkciójának rendszeres követésével) segítséget jelenhet az optimális vesepótló kezelés kiválasztásában és akár a vesetranszplantáció megfelelő időzítésében is (98-100).

Az ejekciós frakció (EF) és a deformációs paraméterek dialízis utáni értékei között fellelhető szorosabb korrelációk arra engednek következtetni, hogy ilyenkor, nyomás- és volumenterhelés nélkül kaphatunk valós képet a miokardiális mechanika állapotáról. Kizárólag a GCS-t tekintve talákoztunk olyan mértékű javulással, hogy a dialízis végén értékei elérjék a normál szintet. Érdekes, hogy csak a GCS korrelált az aktuális vérnyomásértékekkel mind a dialízis előtt, mind annak végeztével. Az irodalmi adatoknak megfelelően a mi veseelégtelen populációkat tekintve is a GCS volt az EF egyetlen független prediktora a deformációs paraméterek közül (101). A dialízis utáni, az

EF értékében is felfedezhető szisztolés bal kamra funkció javulás háttérében tehát elsősorban a circumferenciális rövidülést feltételezhetjük. Ugyan minden strain paraméter esetében javulást mértünk, azonban a globális radiális és area straineik nem javultak olyan mértékben, hogy elérjék az egészséges önkéntesek normálértékeit. Feltételezhető tehát, hogy az egyébként egymással szorosan összefüggő paraméterek alakításában krónikus hatások is komoly szerepet játszanak és értékeik nem csupán az aktuális hemodinamikai körülmények függvényei. A bal kamrai izomtömeg jelentős megnövekedése az egyik lehetséges magyarázat. Egy nemrégiben megjelent tanulmányban szintén a GRS és a GAS mutatott csökkent értékeket hipertónia által indukált hipertrófiában (45). Ugyanakkor az állandó urémiás miliót sem szabad figyelmen kívül hagyni.

Az ígéretes kardiovaszkuláris biomarker, az FGF-23 emelkedett szérumszintjei jó korrelációt mutattak a 3D echokardiográfiával meghatározott bal kamrai izomtömeg megnövekedésével, amely asszociáció ismert az irodalomból (102). Vizsgálatunk további kiemelésre érdemes eredménye, hogy korrelációt találtunk az emelkedett FGF-23 szérumszintek és a csökkent globális radiális és area straineik között. A részben az FGF-23 által indukált bal kamrai hipertrófia egy viszonylag kézenfekvő magyarázat lehet a jelenségre, azonban a hormon direkt kardiomiocita deprimáló hatását is feltételezhetjük az asszociáció mögött. Touchberry és munkatársai kísérletes körülmények között igazolták, hogy az FGF-23 szerepet játszik a kardiomiociták kalcium anyagcseréjében és befolyásolja a kontraktilitást (103). Az FGF-23 ugyan akutan növeli az intracelluláris kalcium mennyiségét, azonban ez a hatása hosszú távon a stresszhormonokhoz hasonló módon kontraktilis diszfunkciót és remodelációt eredményezhet. Ezt a feltételezést igazolhatja az a nagy esetszámú humán utánkövetéses vizsgálat, mely a növekvő FGF-23 szérumszinteket a csökkenő bal kamrai ejekciós frakció független prediktorának találta krónikus veseelégtelen betegek körében (104). Ezek alapján az FGF-23 a miokardium igen jelentős urémiás toxinja lehet részben azért, hogy bal kamra hipertrófiát indukál, részben pedig közvetlenül is ronthatja a miokardiális mechanikát.

Rendszeres hemodialízis kezelés alatt álló ESRD betegeket vizsgáló kutatómunkánk során részletes funkcionális és geometriai jellemzést adtunk az urémiás kardiomiopátiáról, illetve vizsgáltuk a hemodialízis fentiekre kifejtett hatásait is. A longitudinális strain értékei normál tartományban voltak a dialízis előtt és után egyaránt.

A radiális és area strainek ugyan javultak a volumentöbblet eltávolításának hatására, de a dialízis végén sem érték el a kontroll csoport normálértékeit. A deformáció ezen irányú csökkent értékei mögött krónikus hatásokat feltételezhetünk, melyet részben a megnövedett bal kamrai izomtömeg, részben viszont az FGF-23 hormonális hatásai is magyarázhatnak.

### 6/3. Limitációk

Mindkét vizsgálat esetén a vizsgálati csoportok nagysága magyarázatra szorul. Az élsportolók esetében az esetszám bővítés ellen elsősorban a homogén populáció igénye, azaz a hasonló sportágakban, azonos felkészülési fázisban, kellően magas szinten versenyző élsportolók beválasztása szólt. Ez a hasonlóság azonban akár kritikák alapját is képezheti. Ismert, hogy afroamerikai sportolóknál jelentősebb differenciál diagnosztikai kérdés lehet a hipertrófiás kardiomiopátia és a sportszív elkülönítése (105). A HCM betegek között a többi csoporttal szemben nőket is vizsgáltunk, illetve a falvastagságok tekintetében sem jelenthetett ez a populáció valós diagnosztikai kihívást. Mindazonáltal a HCM betegeket egyfajta „patológiás kontrollként” választottuk vizsgálatunkba, mivel az untwist mechanikájának romlása az ő körükben már ismert volt az irodalomban.

Az ESRD betegek esetén szigorú beválasztási kritériumokat alkalmaztunk, hogy az urémiás kardiomiopátiát az iszkémiás szívbetegség és a diabéteszes kardiomiopátia átfedő hatása nélkül jellemezhessük. Ez egyrészt alacsonyabb esetszámot eredményezett, másrészt pedig korlátozza eredményeink széleskörű értelmezését a hemodializált betegpopulációban. Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy a vizsgálat kapcsán nem történt invazív koronarográfia, vagy egyéb nyugalmi vagy terheléses képalkotó eljárás a koszorúérbetegség kizárása érdekében. Méréseinket potenciálisan befolyásolhatta a hemodialízis által indukált falmozgászavarok megjelenése, ami ismert jelenség hemodializáltak körében. Az is ismert azonban, hogy gyakrabban lép fel diabéteszes és más kardiovaszkuláris betegségekkel terhelt anamnézisű betegek körében (106). A hemodialízis utáni méréseket a változó előterhelés miatt szintén zavarhatta az



emberi test víztéréinek közvetlenül a dialízis után észlelhető instabilitása, illetve az ekkor induló redisztribúciója (107). Ennek hatását azzal próbáltuk minimalizálni, hogy betegeinket egységesen, szigorúan a dialízis terápia befejezése után közvetlenül vizsgáltuk.

#### 6/4. Összegzés

A speckle tracking echokardiográfia egy viszonylag új vizsgálómódszer, mégis robbanásszerűen növelte meg tudásunkat a szívéregek szisztolés és diasztolés mechanikájával kapcsolatban. Diagnosztikus és prognosztikus ereje abból is adódik, hogy nem csupán globális, hanem regionális információt is nyújt a miokardium összetett deformációjáról. A regionalitást nem kizárólag a standard 17 bal kamrai szegmentum vonatkozásában, de a szubendokardiális, midmiokardiális és szubepikardiális funkció elkülönítésében is értelmezhetjük (108). A különböző straineek olyan információkkal szolgálnak, amelyekről néhány évvel ezelőtt még nem is álmodhatott a szívultrahangos képalkotás. A háromdimenziós echokardiográfia tovább növelte a lehetőségeket. A bal és jobb kamra, sőt a pitvarok valós volumetriai mérései mellett a miokardiális mechanika pontosabb és részletesebb megítélése is lehetővé vált (80,109).

A hipertrófia kialakulása a miokardium egy gyakori, viszonylag monomorf válaszreakciója a különböző fiziológias és patológias hatásokra. Patológias hipertrófiák esetén a bal kamrai izomtömeg megnövekedésének mértéke prognosztikus szempontból kiemelkedő. Az egyszerűen elérhető, gyors, non-invazív képalkotást lehetővé tévő szívultrahang vizsgálat tehát komoly szerepet kell, hogy játsszon a hipertrófia felismerésében, pontos mérésében és utánkövetésében.

Dolgozatomban egyes gyakoribb kórképek rövid ismertetésén keresztül igyekeztem összefoglalást adni a bal kamra hipertrófiák előfordulásáról, jelentőségéről, illetve metodikai szempontból geometriájuk és funkciójuk modern mérési lehetőségeiről.

Kutatómunkám részeként a tudományos és a közösségi érdeklődés középpontjában is álló sportszívvvel foglalkoztam. A kardiovaszkuláris kutatások fő célja a hirtelen szívhalálra emelkedett rizikójú sportolók időben való kiszűrése. Ehhez azonban elengedhetetlen,

hogy megismerjük és megértsük azokat az élettani változásokat, amik a rendszeres és intenzív testmozgás hatására fejlődnek ki. Az ismertett eredmények a sportszív fokozott korai diasztolés funkciójának megértéséhez járulnak hozzá és felvetik a lehetőségét egy olyan ultrahangos paraméternek, mely segítséget jelenthet a fiziológiás és patológias hipertrófiák elkülönítésében, vagy a sportszívvvel átfedő patológias állapotok felismerésében.

Egy kevésbé vizsgált, ám annál érdekesebb kórkép a hemodializált végstádiumú vesebetegek kardiomiopátiája. Kutatásunk során a legmodernebb, háromdimenziós echokardiográfiás módszerekkel jellemeztük a bal kamra geometriáját és funkcióját, illetve vizsgáltuk a hemodialízis akut hemodinamikai hatását. Az FGF-23 hormonális hatása és a bal kamra hipertrófia és mechanika közötti összefüggés tovább erősíti az „endokrin szív” koncepcióját. Még ha az alacsony esetszám korlátozza is az eredmények interpretációját, ezeknek a betegeknek a komplex, multidiszciplináris megközelítésű (nefrológus, kardiológus) gondozásának szükségességére felhívja a figyelmet.

A rendszeres testmozgás által indukált sportszív és a végstádiumú vesebetegek kardiomiopátiája, illetve a hemodialízis jótékony hatásaként létrejövő akut remodelling a hétköznapi klinikum számára is értékes üzeneteket hordoz. Utóbbi esetén a jelentős volumenterhelés, majd annak megszűnte kiváló akut modellje lehet akár a szívelégtelenség során jelen lévő krónikus hatásoknak. A bal kamra morfológiai, illetve funkcionális változásain felül a funkcionális mitrális inszufficiencia mértéke is jó markere a patológias folyamatnak, mely szintén prognosztikus jelentőséggel bírhat. További kutatások szükségesek annak mélyebb megértéséhez, hogy a sok szempontból hasonló hatások (volumen- és nyomásterhelés) által létrehozott sportszív remodellingje milyen celluláris, hormonális, illetve egyéb folyamatok szempontjából tér el a patológias átépüléstől. Ezeknek a reakcióutaknak a feltérképezése diagnosztikus és potenciálisan akár terápiás szempontból is jelentőséggel bír.

## 7. KÖVETKEZTETÉSEK

Bal kamrai hipertrófiák mechanikájával kapcsolatos kutatásaink során az alábbi következtetésekre jutottunk:

- (1) kevert terhelésű élsportolók fiziológiás hipertrófiáját vizsgálva megállapítottuk, hogy a fokozott bal kamrai korai diasztolés beáramlás létrejöttében a szupernormál diasztolés miokardiális mechanika játszhat szerepet. A mitrális billentyű nyitódásának pillanatában mért untwist és untwist rate paraméterek előrehaladottabb aktív relaxációt jeleztek az élsportolók esetén az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva, hipertrófiás kardiomiopátiás betegekben ezek a mérések szignifikánsan csökkent értékeket mutattak. Ezek alapján a speckle tracking echokardiográfiával meghatározott untwist nem csupán a sportszív diasztolés fiziológiájának mélyebb megértésében, hanem a fiziológiás és patológiás bal kamra hipertrófiák elkülönítésében is segítséget nyújthat;
- (2) háromdimenziós speckle tracking echokardiográfia segítségével részletesen jellemeztük a végstádiumú vesebetegségben szenvedők bal kamrai mechanikáját és leírtuk a hemodialízis erre gyakorolt akut hatásait. A különböző irányú strainek egységesen javulást mutattak a hemodialízis után. A radiális és area strainek azonban a dialízis végén sem érték el a kontroll csoport normálértékeit. Összefüggést találtunk a bal kamrai deformáció ezen irányú csökkent értékei és az FGF-23 emelkedett szérumszintjei között, mely alapján a hormon szerepet játszhat nem csak a bal kamra hipertrófia létrejöttében, hanem a szisztolés funkció csökkenésében is.

## 8. ÖSSZEFOGLALÁS

A patológiás bal kamra hipertrófiák komoly prognosztikus jelentőséggel rendelkeznek számos kardiális és nem-kardiális megbetegedés esetén. A fiziológias bal kamra hipertrófia, azaz a sportszív fiziológiájának megismerése és differenciál diagnosztikája szempontjából is a tudományos érdeklődés tárgya. Funkciójuk mélyebb megértéséhez a miokardiális mechanika elemzése nagyban hozzájárulhat.

Célunk a sportszív esetén a nyugalmi diasztolés szuperfunkció kimutatása, míg végstádiumú vesebetegek körében az urémiás kardiomiopátia jellemzése volt speckle tracking echokardiográfiával.

26 kevert terhelésű élsportolót hasonlítottunk össze egészséges, rendszeresen nem sportoló önkéntesekkel és hipertrófiás kardiomiopatiás betegekkel. A korai diasztolés funkciót jellemző untwist értékeit kétdimenziós speckle tracking echokardiográfiával mértük. A végstádiumú vesebeteg populációba 44 beteget válogattunk, akiket mind reguláris hemodialízisük előtt, mind azt követően háromdimenziós echokardiográfiával vizsgáltunk.

A mitrális billentyű nyitódásának pillanatában mért untwist és untwist rate paraméterek előrehaladottabb aktív relaxációt jeleztek az élsportolók esetén az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva, hipertrófiás kardiomiopatiás betegekben ezek a mérések szignifikánsan csökkent értékeket mutattak. Részletesen jellemeztük továbbá a bal kamra mechanikáját és a hemodialízis erre gyakorolt hatásait urémiás kardiomiopátia esetén. Összefüggést találtunk egy ígéretes kardiovaszkuláris biomarker, a fibroblaszt növekedési faktor – 23 (FGF-23) emelkedett szérumszintjei és az emelkedett bal kamrai izomtömeg, illetve a radiális és area straineinek csökkent értékei között.

A speckle tracking echokardiográfiával meghatározott untwist nem csupán a sportszív diasztolés fiziológiájának megértésében, hanem a fiziológias és patológiás bal kamra hipertrófiák elkülönítésében is segítséget nyújthat. Urémiás kardiomiopatiában az FGF-23 szerepet játszhat a bal kamra hipertrófia létrejöttében és a szisztolés funkció csökkenésében egyaránt.

## 9. SUMMARY

Pathological left ventricular hypertrophies imply significant prognostic value regarding numerous cardiac and extracardiac disorders. Physiological aspects and differential diagnostic issues of the left ventricular hypertrophy induced by regular exercise are subjects to intense research. Quantification of left ventricular deformation provides a deeper understanding of their mechanical function.

We sought to determine the supernormal diastolic function of athlete's heart, and also to characterize uremic cardiomyopathy in patients with end-stage renal disease using speckle tracking echocardiography.

Twenty-six elite athletes of combined exercise nature were enrolled and compared to healthy, sedentary volunteers and patients with hypertrophic cardiomyopathy. Untwist to facilitate early diastolic filling was quantified by two-dimensional speckle tracking echocardiography. Furthermore, we investigated 44 patients with end-stage renal disease both before and after their regular hemodialysis session using three-dimensional echocardiography.

At the timepoint of mitral valve opening, untwist and untwist rate indicated more advanced left ventricular relaxation among elite athletes compared to healthy controls, while hypertrophic cardiomyopathy patients showed significantly lower values. We provided detailed mechanical characterization of the left ventricle in uremic cardiomyopathy and also assessed the effects of hemodialysis. Elevated serum levels of fibroblast growth factor – 23 was related to both increased left ventricular mass and reduced radial and area strains.

Untwist mechanics quantified by speckle tracking echocardiography provide insight into the physiology of athlete's heart and may help to distinguish between physiological and pathological left ventricular hypertrophies. FGF-23 induces left ventricular hypertrophy and may also deteriorate systolic function in patients with uremic cardiomyopathy.

## 10. IRODALOMJEGYZÉK

1. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Hendel RC, Carr JC, Gerstad NA, Gillam LD, Hodgson JM, Kim RJ, Kramer CM, Lesser JR, Martin ET, Messer JV, Redberg RF, Rubin GD, Rumsfeld JS, Taylor AJ, Weigold WG, Woodard PK, Brindis RG, Hendel RC, Douglas PS, Peterson ED, Wolk MJ, Allen JM, Patel MR. (2006) ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol*, 48: 1475-1497.
2. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 28: 1-39 e14.
3. Artham SM, Lavie CJ, Milani RV, Patel DA, Verma A, Ventura HO. (2009) Clinical impact of left ventricular hypertrophy and implications for regression. *Prog Cardiovasc Dis*, 52: 153-167.
4. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. (2014) Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*, 100: 1673-1680.
5. Pavlik G, Major Z, Varga-Pinter B, Jeserich M, Kneffel Z. (2010) The athlete's heart Part I (Review). *Acta Physiol Hung*, 97: 337-353.

6. Morganroth J, Maron BJ, Henry WL, Epstein SE. (1975) Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. *Ann Intern Med*, 82: 521-524.
7. Pavlik G, Major Z, Csajági E, Jeserich M, Kneffel Z. (2013) The athlete's heart. Part II: influencing factors on the athlete's heart: types of sports and age (review). *Acta Physiol Hung*, 100: 1-27.
8. Maron BJ, Pelliccia A. (2006) The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation*, 114: 1633-1644.
9. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Pelliccia A, Thiene G. (2008) Pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*, 52: 1981-1989.
10. Thiene G, Corrado D, Schiavon M, Basso C. (2013) Screening of competitive athletes to prevent sudden death: implement programmes now. *Heart*, 99: 304-306.
11. Bella JN, MacCluer JW, Roman MJ, Almasy L, North KE, Best LG, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB. (2004) Heritability of left ventricular dimensions and mass in American Indians: The Strong Heart Study. *J Hypertens*, 22: 281-286.
12. Sharma P, Middelberg RP, Andrew T, Johnson MR, Christley H, Brown MJ. (2006) Heritability of left ventricular mass in a large cohort of twins. *J Hypertens*, 24: 321-324.
13. Littvay L, Métneki J, Tárnoki AD, Tárnoki DL. (2013) The Hungarian Twin Registry. *Twin Res Hum Genet*, 16: 185-189.
14. Lieb W, Gona P, Larson MG, Aragam J, Zile MR, Cheng S, Benjamin EJ, Vasan RS. (2014) The natural history of left ventricular geometry in the community: clinical correlates and prognostic significance of change in LV geometric pattern. *JACC Cardiovasc Imaging*, 7: 870-878.

15. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. (1991) Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*, 114: 345-352.
16. Cuspidi C, Sala C, Negri F, Mancia G, Morganti A, Italian Society of H. (2012) Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens*, 26: 343-349.
17. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. (2001) Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol*, 12: 1079-1084.
18. Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, Sala C, Tadic M, Grassi G, Mancia G. (2015) Prognostic value of left ventricular mass normalized to different body size indexes: findings from the PAMELA population. *J Hypertens*, 33: 1082-1089.
19. Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, Agarwal V, Krishnamoorthy P, Grodzicki T, Messerli FH. (2014) Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am J Cardiol*, 114: 1049-1052.
20. Short PM, Anderson WJ, Elder DH, Struthers AD, Lipworth BJ. (2015) Impact of Left Ventricular Hypertrophy on Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung*. DOI: 10.1007/s00408-015-9724-8
21. Glasscock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. (2009) Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4 Suppl 1: S79-91.
22. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JA. (2012) LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging*, 5: 837-848.
23. Cacciapuoti F. (2011) Molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy (LVH) in systemic hypertension (SH)-possible therapeutic perspectives. *J Am Soc Hypertens*, 5: 449-455.



24. Devereux RB, Reichek N. (1977) Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*, 55: 613-618.
25. Kusunose K, Kwon DH, Motoki H, Flamm SD, Marwick TH. (2013) Comparison of three-dimensional echocardiographic findings to those of magnetic resonance imaging for determination of left ventricular mass in patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 112: 604-611.
26. Lam CS, Liu X, Yang Q, Larson MG, Pencina MJ, Aragam J, Redfield MM, Benjamin EJ, Vasan RS. (2010) Familial aggregation of left ventricular geometry and association with parental heart failure: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Genet*, 3: 492-498.
27. Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, Narula J, Vannan MA, Jahangir A, Khandheria BK. (2006) Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol*, 48: 1988-2001.
28. Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Korinek J, Narula J, Vannan MA, Lester SJ, Tajik JA, Seward JB, Khandheria BK, Belohlavek M. (2007) Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 20: 539-551.
29. Chan J, Hanekom L, Wong C, Leano R, Cho GY, Marwick TH. (2006) Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. *J Am Coll Cardiol*, 48: 2026-2033.
30. Marwick TH, Yu C-M, Sun J. *Myocardial imaging: tissue doppler and speckle tracking*. Blackwell Publishing, Oxford, 2007: 7-24.
31. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. (2009) Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev*, 5: 133-148.

32. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. (2004) Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*, 17: 1021-1029.
33. Blessberger H, Binder T. (2010) NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart*, 96: 716-722.
34. Belghitia H, Brette S, Lafitte S, Reant P, Picard F, Serri K, Lafitte M, Courregelongue M, Dos Santos P, Douard H, Roudaut R, DeMaria A. (2008) Automated function imaging: a new operator-independent strain method for assessing left ventricular function. *Arch Cardiovasc Dis*, 101: 163-169.
35. Ha JS, Walker WF, Hossack JA. (2005) Determination of an optimal image frame interval for frame-to-frame ultrasound image motion tracking. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 52: 386-396.
36. Pickett CA, Cheezum MK, Kassop D, Villines TC, Hulten EA. (2015) Accuracy of cardiac CT, radionuclide and invasive ventriculography, two- and three-dimensional echocardiography, and SPECT for left and right ventricular ejection fraction compared with cardiac MRI: a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. DOI: 10.1093/ehjci/jeu313
37. Jasaityte R, Heyde B, D'Hooge J. (2013) Current state of three-dimensional myocardial strain estimation using echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 26: 15-28.
38. Jasaityte R, Heyde B, Ferferieva V, Amundsen B, Barbosa D, Loeckx D, Kiss G, Orderud F, Claus P, Torp H, D'Hooge J. (2012) Comparison of a new methodology for the assessment of 3D myocardial strain from volumetric ultrasound with 2D speckle tracking. *Int J Cardiovasc Imaging*, 28: 1049-1060.

39. Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. (2015) Hypertension. *Lancet*. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61468-9
40. Santos M, Shah AM. (2014) Alterations in cardiac structure and function in hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 16: 428.
41. Shin SM, Shim WJ, Park SM. (2014) Early changes of left ventricular function in young adults with never-treated hypertension and no left ventricular hypertrophy: relationships to ambulatory blood pressure monitoring. *Clin Exp Hypertens*, 36: 517-523.
42. Morris DA, Otani K, Bekfani T, Takigiku K, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, Tanabe K, Friedrich K, Kuhnle Y, Nakatani S, Otsuji Y, Haverkamp W, Boldt LH, Takeuchi M. (2014) Multidirectional global left ventricular systolic function in normal subjects and patients with hypertension: multicenter evaluation. *J Am Soc Echocardiogr*, 27: 493-500.
43. Tadic M, Majstorovic A, Pencic B, Ivanovic B, Neskovic A, Badano L, Stanisavljevic D, Scepanovic R, Stevanovic P, Celic V. (2014) The impact of high-normal blood pressure on left ventricular mechanics: a three-dimensional and speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*, 30: 699-711.
44. Kang SJ, Lim HS, Choi BJ, Choi SY, Hwang GS, Yoon MH, Tahk SJ, Shin JH. (2008) Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*, 21: 907-911.
45. Galderisi M, Esposito R, Schiano-Lomoriello V, Santoro A, Ippolito R, Schiattarella P, Strazzullo P, de Simone G. (2012) Correlates of global area strain in native hypertensive patients: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 13: 730-738.

46. Agarwal S, Tuzcu EM, Krishnaswamy A, Schoenhagen P, Stewart WJ, Svensson LG, Kapadia SR. (2015) Transcatheter aortic valve replacement: current perspectives and future implications. *Heart*, 101: 169-177.
47. Ng AC, Delgado V, Bertini M, Antoni ML, van Bommel RJ, van Rijnsoever EP, van der Kley F, Ewe SH, Witkowski T, Auger D, Nucifora G, Schuijf JD, Poldermans D, Leung DY, Schalij MJ, Bax JJ. (2011) Alterations in multidirectional myocardial functions in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction: a two-dimensional speckle tracking analysis. *Eur Heart J*, 32: 1542-1550.
48. Nagata Y, Takeuchi M, Wu VC, Izumo M, Suzuki K, Sato K, Seo Y, Akashi YJ, Aonuma K, Otsuji Y. (2015) Prognostic Value of LV Deformation Parameters Using 2D and 3D Speckle-Tracking Echocardiography in Asymptomatic Patients With Severe Aortic Stenosis and Preserved LV Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*, 8: 235-245.
49. Pandis D, Sengupta PP, Castillo JG, Caracciolo G, Fischer GW, Narula J, Anyanwu A, Adams DH. (2014) Assessment of longitudinal myocardial mechanics in patients with degenerative mitral valve regurgitation predicts postoperative worsening of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*, 27: 627-638.
50. Ewe SH, Haeck ML, Ng AC, Witkowski TG, Auger D, Leong DP, Abate E, Ajmone Marsan N, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V. (2015) Detection of subtle left ventricular systolic dysfunction in patients with significant aortic regurgitation and preserved left ventricular ejection fraction: speckle tracking echocardiographic analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. DOI: 10.1093/ehjci/jev019
51. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. (2015) New Perspectives on the Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 65: 1249-1254.
52. Semsarian C, Ingles J, Wilde AA. (2015) Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. *Eur Heart J*. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv063

53. Hartlage GR, Kim JH, Strickland PT, Cheng AC, Ghasemzadeh N, Pernetz MA, Clements SD, Williams BR, 3rd. (2015) The prognostic value of standardized reference values for speckle-tracking global longitudinal strain in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*, 31: 557-565.
54. Zhang HJ, Wang H, Sun T, Lu MJ, Xu N, Wu WC, Sun X, Wang WG, Lin QW. (2014) Assessment of left ventricular twist mechanics by speckle tracking echocardiography reveals association between LV twist and myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*, 30: 1539-1548.
55. Almaas VM, Haugaa KH, Strom EH, Scott H, Smith HJ, Dahl CP, Geiran OR, Endresen K, Aakhus S, Amlie JP, Edvardsen T. (2014) Noninvasive assessment of myocardial fibrosis in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 100: 631-638.
56. Urbano-Moral JA, Rowin EJ, Maron MS, Crean A, Pandian NG. (2014) Investigation of global and regional myocardial mechanics with 3-dimensional speckle tracking echocardiography and relations to hypertrophy and fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*, 7: 11-19.
57. Forsey J, Benson L, Rozenblyum E, Friedberg MK, Mertens L. (2014) Early changes in apical rotation in genotype positive children with hypertrophic cardiomyopathy mutations without hypertrophic changes on two-dimensional imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 27: 215-221.
58. Taddei S, Nami R, Bruno RM, Quatrini I, Nuti R. (2011) Hypertension, left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease. *Heart Fail Rev*, 16: 615-620.
59. Vervloet MG, Massy ZA, Brandenburg VM, Mazzaferro S, Cozzolino M, Urena-Torres P, Bover J, Goldsmith D, ERA-EDTA C-MWGo. (2014) Bone: a new endocrine organ at the heart of chronic kidney disease and mineral and bone disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2: 427-436.

60. Isakova T. (2012) Fibroblast growth factor 23 and adverse clinical outcomes in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 21: 334-340.
61. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, Gutierrez OM, Aguillon-Prada R, Lincoln J, Hare JM, Mundel P, Morales A, Scialla J, Fischer M, Soliman EZ, Chen J, Go AS, Rosas SE, Nessel L, Townsend RR, Feldman HI, St John Sutton M, Ojo A, Gadegbeku C, Di Marco GS, Reuter S, Kentrup D, Tiemann K, Brand M, Hill JA, Moe OW, Kuro OM, Kusek JW, Keane MG, Wolf M. (2011) FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*, 121: 4393-4408.
62. Scialla JJ, Wolf M. (2014) Roles of phosphate and fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol*, 10: 268-278.
63. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, Bleyer A, Newman A, Siscovick D, Psaty B. (2005) Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA*, 293: 1737-1745.
64. Falk RH. (2005) Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*, 112: 2047-2060.
65. Cikes M, Sutherland GR, Anderson LJ, Bijns BH. (2010) The role of echocardiographic deformation imaging in hypertrophic myopathies. *Nat Rev Cardiol*, 7: 384-396.
66. O'Hanlon R, Pennell DJ. (2009) Cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of hypertrophic and infiltrative cardiomyopathies. *Heart Fail Clin*, 5: 369-387, vi.
67. Liu D, Hu K, Niemann M, Herrmann S, Cikes M, Stork S, Gaudron PD, Knop S, Ertl G, Bijns B, Weidemann F. (2013) Effect of combined systolic and diastolic functional parameter assessment for differentiation of cardiac amyloidosis from other

causes of concentric left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging*, 6: 1066-1072.

68. Clemmensen TS, Logstrup BB, Eiskjaer H, Poulsen SH. (2015) Changes in Longitudinal Myocardial Deformation during Acute Cardiac Rejection: The Clinical Role of Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 28: 330-339.

69. Clemmensen TS, Logstrup BB, Eiskjaer H, Poulsen SH. (2015) Evaluation of longitudinal myocardial deformation by 2-dimensional speckle-tracking echocardiography in heart transplant recipients: relation to coronary allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant*, 34: 195-203.

70. Harriss DJ, Atkinson G. (2011) Update--Ethical standards in sport and exercise science research. *Int J Sports Med*, 32: 819-821.

71. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolias TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. (2015) Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16: 1-11.

72. Urbano Moral JA, Arias Godinez JA, Maron MS, Malik R, Eagan JE, Patel AR, Pandian NG. (2011) Left ventricular twist mechanics in hypertrophic cardiomyopathy assessed by three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Am J Cardiol*, 108: 1788-1795.

73. Mosteller RD. (1987) Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*, 317: 1098.

74. Muraru D, Badano LP, Piccoli G, Gianfagna P, Del Mestre L, Ermacora D, Proclemer A. (2010) Validation of a novel automated border-detection algorithm for rapid

and accurate quantitation of left ventricular volumes based on three-dimensional echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 11: 359-368.

75. Muraru D, Badano LP, Peluso D, Dal Bianco L, Casablanca S, Kocabay G, Zoppellaro G, Iliceto S. (2013) Comprehensive analysis of left ventricular geometry and function by three-dimensional echocardiography in healthy adults. *J Am Soc Echocardiogr*, 26: 618-628.

76. Butz T, van Buuren F, Mellwig KP, Langer C, Plehn G, Meissner A, Trappe HJ, Horstkotte D, Faber L. (2011) Two-dimensional strain analysis of the global and regional myocardial function for the differentiation of pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy: a study in athletes and in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*, 27: 91-100.

77. Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A, Esposito R, Olibet M, Raia R, Di Minno MN, Guerra G, Mele D, Lombardi G. (2010) Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr*, 23: 1190-1198.

78. Richand V, Lafitte S, Reant P, Serri K, Lafitte M, Brette S, Kerouani A, Chalabi H, Dos Santos P, Douard H, Roudaut R. (2007) An ultrasound speckle tracking (two-dimensional strain) analysis of myocardial deformation in professional soccer players compared with healthy subjects and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 100: 128-132.

79. Kovács A, Oláh A, Lux Á, Mátyás C, Németh BT, Kellermayer D, Ruppert M, Török M, Szabó L, Meltzer A, Assabiny A, Birtalan E, Merkely B, Radovits T. (2015) Strain and strain rate by speckle-tracking echocardiography correlate with pressure-volume loop-derived contractility indices in a rat model of athlete's heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 308: H743-748.



80. Peluso D, Badano LP, Muraru D, Dal Bianco L, Cucchini U, Kocabay G, Kovács A, Casablanca S, Iliceto S. (2013) Right atrial size and function assessed with three-dimensional and speckle-tracking echocardiography in 200 healthy volunteers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 14: 1106-1114.
81. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. (2009) Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 10: 165-193.
82. Burns AT, La Gerche A, Prior DL, Macisaac AI. (2009) Left ventricular untwisting is an important determinant of early diastolic function. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2: 709-716.
83. Notomi Y, Popovic ZB, Yamada H, Wallick DW, Martin MG, Oryszak SJ, Shiota T, Greenberg NL, Thomas JD. (2008) Ventricular untwisting: a temporal link between left ventricular relaxation and suction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 294: H505-513.
84. Prior DL, La Gerche A. (2012) The athlete's heart. *Heart*, 98: 947-955.
85. Rowland T. (2008) Echocardiography and circulatory response to progressive endurance exercise. *Sports Med*, 38: 541-551.
86. Ho CY. (2012) Hypertrophic cardiomyopathy in 2012. *Circulation*, 125: 1432-1438.
87. Takeuchi M, Borden WB, Nakai H, Nishikage T, Kokumai M, Nagakura T, Otani S, Lang RM. (2007) Reduced and delayed untwisting of the left ventricle in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a study using two-dimensional speckle tracking imaging. *Eur Heart J*, 28: 2756-2762.
88. Galderisi M, Cardim N, D'Andrea A, Bruder O, Cosyns B, Davin L, Donal E, Edvardsen T, Freitas A, Habib G, Kitsiou A, Plein S, Petersen SE, Popescu BA, Schroeder

S, Burgstahler C, Lancellotti P, Document R. (2015) The multi-modality cardiac imaging approach to the Athlete's heart: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. DOI: 10.1093/ehjci/jeu323

89. Petersen SE, Selvanayagam JB, Francis JM, Myerson SG, Wiesmann F, Robson MD, Ostman-Smith I, Casadei B, Watkins H, Neubauer S. (2005) Differentiation of athlete's heart from pathological forms of cardiac hypertrophy by means of geometric indices derived from cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 7: 551-558.

90. Liu YW, Su CT, Huang YY, Yang CS, Huang JW, Yang MT, Chen JH, Tsai WC. (2011) Left ventricular systolic strain in chronic kidney disease and hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 33: 84-90.

91. Thorstensen A, Dalen H, Hala P, Kiss G, D'Hooge J, Torp H, Stoylen A, Amundsen B. (2013) Three-dimensional echocardiography in the evaluation of global and regional function in patients with recent myocardial infarction: a comparison with magnetic resonance imaging. *Echocardiography*, 30: 682-692.

92. Ernande L, Rietzschel ER, Bergerot C, De Buyzere ML, Schnell F, Groisne L, Ovize M, Croisille P, Moulin P, Gillebert TC, Derumeaux G. (2010) Impaired myocardial radial function in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a speckle-tracking imaging study. *J Am Soc Echocardiogr*, 23: 1266-1272.

93. Bansal M, Sengupta PP. (2013) Longitudinal and circumferential strain in patients with regional LV dysfunction. *Curr Cardiol Rep*, 15: 339.

94. Wang H, Liu J, Yao XD, Li J, Yang Y, Cao TS, Yang B. (2012) Multidirectional myocardial systolic function in hemodialysis patients with preserved left ventricular ejection fraction and different left ventricular geometry. *Nephrol Dial Transplant*, 27: 4422-4429.

95. Yan P, Li H, Hao C, Shi H, Gu Y, Huang G, Chen J. (2011) 2D-speckle tracking echocardiography contributes to early identification of impaired left ventricular myocardial function in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract*, 118: c232-240.
96. Gulel O, Soyulu K, Yuksel S, Karaoglanoglu M, Cengiz K, Dilek M, Hamiseyev C, Kale A, Arik N. (2008) Evidence of left ventricular systolic and diastolic dysfunction by color tissue Doppler imaging despite normal ejection fraction in patients on chronic hemodialysis program. *Echocardiography*, 25: 569-574.
97. Kobirumaki-Shimozawa F, Inoue T, Shintani SA, Oyama K, Terui T, Minamisawa S, Ishiwata S, Fukuda N. (2014) Cardiac thin filament regulation and the Frank-Starling mechanism. *J Physiol Sci*, 64: 221-232.
98. Chan C, Floras JS, Miller JA, Pierratos A. (2002) Improvement in ejection fraction by nocturnal haemodialysis in end-stage renal failure patients with coexisting heart failure. *Nephrol Dial Transplant*, 17: 1518-1521.
99. Siedlecki A, Foushee M, Curtis JJ, Gaston RS, Perry G, Iskandrian AE, de Mattos AM. (2007) The impact of left ventricular systolic dysfunction on survival after renal transplantation. *Transplantation*, 84: 1610-1617.
100. de Mattos AM, Siedlecki A, Gaston RS, Perry GJ, Julian BA, Kew CE, 2nd, Deierhoi MH, Young C, Curtis JJ, Iskandrian AE. (2008) Systolic dysfunction portends increased mortality among those waiting for renal transplant. *J Am Soc Nephrol*, 19: 1191-1196.
101. Altekin RE, Kucuk M, Yanikoglu A, Karakas MS, Er A, Ozel D, Ermis C, Demir I. (2012) Evaluation of the left ventricular regional function using two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with end-stage renal disease with preserved left ventricular ejection fraction. *Acta Cardiol*, 67: 681-691.

102. Smith K, deFilippi C, Isakova T, Gutierrez OM, Laliberte K, Seliger S, Kelley W, Duh SH, Hise M, Christenson R, Wolf M, Januzzi J. (2013) Fibroblast growth factor 23, high-sensitivity cardiac troponin, and left ventricular hypertrophy in CKD. *Am J Kidney Dis*, 61: 67-73.
103. Touchberry CD, Green TM, Tchikrizov V, Mannix JE, Mao TF, Carney BW, Girgis M, Vincent RJ, Wetmore LA, Dawn B, Bonewald LF, Stubbs JR, Wacker MJ. (2013) FGF23 is a novel regulator of intracellular calcium and cardiac contractility in addition to cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 304: E863-873.
104. Sharma S, Joseph J, Chonchol M, Kaufman JS, Cheung AK, Rafeq Z, Smits G, Kendrick J, Investigators H. (2013) Higher fibroblast growth factor-23 concentrations associate with left ventricular systolic dysfunction in dialysis patients. *Clin Nephrol*, 80: 313-321.
105. Chandra N, Papadakis M, Sharma S. (2012) Cardiac adaptation in athletes of black ethnicity: differentiating pathology from physiology. *Heart*, 98: 1194-1200.
106. Assa S, Hummel YM, Voors AA, Kuipers J, Westerhuis R, de Jong PE, Franssen CF. (2012) Hemodialysis-induced regional left ventricular systolic dysfunction: prevalence, patient and dialysis treatment-related factors, and prognostic significance. *Clin J Am Soc Nephrol*, 7: 1615-1623.
107. Dou Y, Zhu F, Kotanko P. (2012) Assessment of extracellular fluid volume and fluid status in hemodialysis patients: current status and technical advances. *Semin Dial*, 25: 377-387.
108. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. (2002) Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*, 105: 539-542.

109. Maffessanti F, Muraru D, Esposito R, Gripari P, Ermacora D, Santoro C, Tamborini G, Galderisi M, Pepi M, Badano LP. (2013) Age-, body size-, and sex-specific reference values for right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography: a multicenter echocardiographic study in 507 healthy volunteers. *Circ Cardiovasc Imaging*, 6: 700-710.

## 11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK

### 11/1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

**Kovács A**, Apor A, Nagy A, Vágó H, Tóth A, Nagy AI, Kováts T, Sax B, Széplaki G, Becker D, Merkely B. (2014) Left ventricular untwisting in athlete's heart: key role in early diastolic filling? *Int J Sports Med*, 35: 259-264.

**IF: 2,374**

**Kovács A**, Tapolyai M, Celeng C, Gara E, Faludi M, Berta K, Apor A, Nagy A, Tislér A, Merkely B. (2014) Impact of hemodialysis, left ventricular mass and FGF-23 on myocardial mechanics in end-stage renal disease: a three-dimensional speckle tracking study. *Int J Cardiovasc Imaging*, 30: 1331-1337.

**IF: 2,322**

### 11/2. A disszertációtól független közlemények

Peluso D, Badano LP, Muraru D, Dal Bianco L, Cucchini U, Kocabay G, **Kovács A**, Casablanca S, Iliceto S. (2013) Right atrial size and function assessed with three-dimensional and speckle-tracking echocardiography in 200 healthy volunteers. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 14: 1106-1114.

**IF: 3,669**

Molnár AA\*, **Kovács A\***, Apor A, Tárnoki AD, Tárnoki DL, Horváth T, Maurovich-Horvat P, Kiss RG, Jermendy G, Merkely B. (2014) Case report of multiple valve disease found in triplets. *Twin Res Hum Genet*, 17: 383-389. \*equal contribution

**IF: 1,918**

Kosztin A, Soós P, Polgár L, Kuttyifa V, Becker D, **Kovács A**, Merkely B. (2014) EORP szívelégtelenség regiszter a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán. *Cardiol Hung*, 44: 218-223.

Szauder I, **Kovács A**, Pavlik G. (2015) Comparison of left ventricular mechanics in runners versus bodybuilders using speckle tracking echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*, 13: 7.

**IF: 1,283**

Szegedi N, Széplaki G, **Kovács A**, Nagy KV, Németh T, Kuttyifa V, Molnár L, Osztheimer I, Zima E, Szilágyi S, Özcan EE, Gellér L, Merkely B. (2015) Reszinkronizációs terápia – Primer implantáció és upgrade. *Cardiol Hung*, 45: 5-11.

**Kovács A\***, Oláh A\*, Lux Á, Mátyás C, Németh BT, Kellermayer D, Ruppert M, Török M, Szabó L, Meltzer A, Assabiny A, Birtalan E, Merkely B\*, Radovits T\*. (2015) Strain and strain rate by speckle-tracking echocardiography correlate with pressure-volume loop-derived contractility indices in a rat model of athlete's heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 308: H743-748. \*equal contribution

**IF: 4,012**

## 12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom Apor Astridnak, aki bevezetett a szívultrahangozás világába, szemléletformáló szakmaiságával és emberségével példaképként kísér immáron 6 éve.

Szintén nem tudok eléggé hálás lenni Nagy Andreának, a kimeríthetetlen türelméért, a rengeteg segítségért és jótanácsért.

Köszönet illet számos Kollégát a Fresenius Dialízis Központ, illetve az I. sz. Belgyógyászati Klinika részéről, különösen Faludi Máriát, Tapolyai Mihályt, Berta Klárát és Tislér Andrást, hogy erőforrásaikat nem kímélve segítették kutatásomat.

Köszönöm Sax Baláznak, Radovits Tamásnak és Maurovich-Horvat Pálnak az eddigi és ez utáni közös munkákat, illetve hogy megtestesítik a modern és professzionális klinikusi és kutatói életpályákat.

Külön köszönettel tartozom számos kollégámnak és egyben barátomnak, Kosztin Annamáriának, Celeng Csillának, Assabiny Alexandrának, Sydó Nórának, Oláh Attilának, hogy a szürke hétköznapokat is feldobják jókedvükkel, lelkesedésükkel, tehetségükkel.

Köszönöm régi kitartó barátaim, Koszorús Erzsébet és Fejes Péter segítségét is, akik életem során már oly' sokszor nyújtottak támaszt.

Hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek, Merkely Béla Professor Úrnak, a szakmai és emberi támogatásért, a belém vetett folytonos bizalmáért és azokért a lehetőségekért, amik nélkül ez a munka és még számos más nem valósulhatott volna meg.

Külön köszönöm Kékesi Violetta Tanárnő állandó segítségét, útmutatását.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm Szüleimnek azt a végtelen szeretetet, türelmet és támogatást, amit a PhD hallgatói éveim alatt, illetve egész életemen át kaptam.