

dc_587_12

A real-time három-dimenziós echokardiográfia klinikai használhatósága speciális esetekben

Dr. Nemes Attila



MTA Doktori értekezés tézisei

2013

1. A doktori mű alapját képező publikációk listája

1. Nemes A, Geleijnse ML, Caliskan K, Soliman OI, Vletter WB, Forster T, ten Cate FJ. Miben tud segíteni a real-time 3-dimenziós echokardiográfia a noncompaction cardiomyopathiás betegek vizsgálatában? *Cardiologia Hungarica* 2009; 39: 236-240.
2. Nemes A, Caliskan K, Geleijnse ML, Soliman OI, Vletter WB, Ten Cate FJ. Reduced regional systolic function is not confined to the noncompacted segments in noncompaction cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2009; 134: 366-370. **(IF2009: 3,469)**
3. Nemes A, Anwar AM, Caliskan K, Soliman OI, van Dalen BM, Geleijnse ML, ten Cate FJ. Non-compaction cardiomyopathy is associated with mitral annulus enlargement and functional impairment: a real-time three-dimensional echocardiographic study. *J Heart Valve Dis.* 2008; 17: 31-35. **(IF2008: 1,112)**
4. Nemes A, Anwar AM, Caliskan K, Soliman OI, van Dalen BM, Geleijnse ML, ten Cate FJ. Evaluation of left atrial systolic function in noncompaction cardiomyopathy by real-time three-dimensional echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2008; 24: 237-242. **(IF2008: 1,268)**
5. Krenning BJ, Kirschbaum SW, Soliman OI, Nemes A, van Geuns RJ, Vletter WB, Veltman CE, ten Cate FJ, Roelandt JR, Geleijnse ML. Comparison of contrast agent-enhanced versus non-contrast agent-enhanced real-time three-dimensional echocardiography for analysis of left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1485-1489. **(IF2007: 3,603)**

6. Nemes A, Geleijnse ML, Soliman OI, Krenning BJ, Bosch JG, Leung KY, Vletter WB, Forster T, ten Cate FJ. Real-time 3-dimenziós terheléses echokardiográfia – Kezdeti eredmények. *Cardiologia Hungarica* 2009; 39: 346-350.
7. Nemes A, Geleijnse ML, Krenning BJ, Soliman OI, Anwar AM, Vletter WB, Ten Cate FJ. Usefulness of ultrasound contrast agent to improve image quality during real-time three-dimensional stress echocardiography. *Am J Cardiol.* 2007; 99: 275-278. **(IF2007: 3,603)**
8. Nemes A, Geleijnse ML, Vletter WB, Krenning BJ, Soliman OI, ten Cate FJ. Role of parasternal data acquisition during contrast enhanced real-time three-dimensional echocardiography. *Echocardiography.* 2007; 24: 1081-1085. **(IF2007: 1,329)**
9. Nemes A, Leung KY, van Burken G, van Stralen M, Bosch JG, Soliman OI, Krenning BJ, Vletter WB, Cate FJ, Geleijnse ML. Side-by-Side Viewing of Anatomically Aligned Left Ventricular Segments in Three-Dimensional Stress Echocardiography. *Echocardiography.* 2009; 26: 189-195. **(IF2009: 1,444)**
10. Krenning BJ, Nemes A, Soliman OI, Vletter WB, Voormolen MM, Bosch JG, ten Cate FJ, Roelandt JR, Geleijnse ML. Contrast-enhanced three-dimensional dobutamine stress echocardiography: between Scylla and Charybdis? *Eur J Echocardiography* 2008; 9: 757-760. **(IF2008: 1,917)**

Idegen kifejezések magyarázata

„*contrast-enhanced*” - Echokardiográfiás vizsgálatok során kontrasztanyag adásával segítjük a képminőség javulását oly módon, hogy amikor a balkamra kellően feltöltődik a kontrasztanyaggal alacsony mechanikus index mellett, akkor annak endocardialis határa mintegy indirekt módon kirajzolódik. Ez a jelenség nagyban segíteni tudja a vizsgálat pl. a falmozgászavarok megítélésében.

„*konvencionális*” - Kontrasztanyag használatával járó tanulmányainkban „konvencionális” képalkotásról akkor beszéltünk, amikor kontrasztanyag használata nem történt.

„*non-foreshortened*” - A balkamra vizsgálata során a hossztenyelyi metszetek készítésekor figyelembe kell venni azt is, hogy a valódi hossztenyelynek megfelelő képeket elemezzük. Ez a rutin két-dimenziós echokardiográfia során nem mindig egyértelmű, és csak a síkok mozgásával tudjuk kiválasztani a valódi, legnagyobb balkamrai hosszmetsszettel járó képet. Ebben tud segíteni a real-time három-dimenziós echokardiográfia, mivel a három-dimenziós adatbázisban a vizsgáló választhatja ki a legnagyobb balkamrai átmérőt, vagyis ő definiálhatja, mi a leghosszabb/legnagyobb. Ennek a kiválasztásában segítséget tud nyújtani a bemutatásra kerülő három-dimenziós analízis szoftver is.

„*second harmonic imaging*” - A echokardiográfiás képalkotás során nemcsak a visszavert elsődleges, hanem a másodlagos felharmonikusok is felhasználásra kerülnek teoretikusan javítván ezzel a képminőséget.

2. Bevezetés

A kardiológiai betegek ellátásában a noninvazív echokardiográfias módszereknek alapvető jelentőségük van. Az eredetileg egydimenziós M-módú eljárást a technológia fejlődésével a Dopplerrel kiegészített kétdimenziós (2D) echokardiográfia követte, mely az elmúlt évtizedek alatt a kardiológiai képalkotás alapszerevévé fejlődött, szerepe non-invazivitása miatt megkérdőjelezhetetlen. További előnyei között szerepel reprodukálhatósága, nem okoz sugárterhelést, valamint könnyen megtanulható. A XXI. század követelményeinek megfelelően ma már célszerű az adatokat digitálisan rögzíteni, így azok megfelelő infrastruktúrális háttér mellett könnyen előkereshetők és elemezhetők.

A 2D echokardiográfias módszer hátránya azonban, hogy a rutinszerűen alkalmazott echoablakok (apikális, parasternális, subcostalis, supraclaviculáris, háti) az esetek egy részében nem teszik lehetővé a kardiális struktúrák teljes körű vizsgálatát. Elméletileg a szív akkor vizsgálható tökéletesen, ha természetének megfelelően három dimenzióban (3D) vizsgálhatjuk a szívciklusnak megfelelően (vagyis az időt is figyelembe véve négy dimenzióban), illetve az adatokat online elemezhetjük. A korai 3D echokardiográfias technikák a 2D-képek sorozatrögzítésén alapultak, melyből időigényes offline rekonstrukciós eljárások során lehetett 3D-képet létrehozni. Ezekkel a módszerekkel azonban számos probléma adódott, időigényességük mellett az EKG és a légzés kapuzására volt szükség az esetleges műtermékek elkerülése céljából. A nagy lépést ennek a technológiának a fejlődésében a második generációs, un. real-time (vagyis valós idejű) 3D-echokardiográfok megjelenése hozta. A 3D echokardiográfias vizsgálatok során speciális ultrahang-készülék segítségével, un. mátrix-transzducert használva piramis alakú 3D adatbázist gyűjtünk be digitálisan, melyet online vagy offline elemezhetünk speciális szoftverek segítségével. Az immár real-time 3-dimenziós

echokardiográfiának (RT3DE-nak) nevezett eljárás klinikai hasznosíthatósága széleskörűen bemutatásra került a nemzetközi szakirodalomban. Igazolást nyert szerepe többek között a balkamrai (BK-i), bal pitvari (BP-i) és jobb kamrai térfogatok, a BK-i izomtömeg pontos mérésében, a BK-i szegmentumok szinkronicitásának jellemzésében, a szívbillentyűk térbeli megítélésében, az aorta vizsgálatában stb.

2.1. A noncompaction cardiomyopathia real-time három-dimenziós echokardiográfiás vizsgálata

A BK-i myocardium nem-kompaktálódása („noncompaction”) egy relatíve új klinikopathológiai entitás. Először Engberding és Bender írta le 1984-ben, mint a kamrai myocardium trabekuláris hálózatának elődomborodásával és a BK üregével kommunikáló, mély intertrabecularis recesszusokkal jellemezhető szívizombetegséget. Ekkor azonban még BK-i szinuszoidózisnak hívták. Később, a betegség eredetének tisztázását követően került sor annak átnevezésére „noncompaction cardiomyopathiává” (NCCM). Az izolált ventrikuláris nem-kompaktálódást az endocardium és a myocardium normális embriogenezisének leállása okozza, ilyenkor a myoarchitektúra embrionális mintája perzisztál. Az NCCM-ben észlelhető szivacszerű myocardium gyakran jár együtt a szisztolés és diasztolés BK diszfunkció, a szívelégtelenség és a szisztémás embolizáció magas incidenciájával. A közelmúltban megjelent tanulmányok igazolták azt a hipotézist, hogy BK szegmentumainak nem-kompaktálódása egy szélesebb értelemben vett cardiomyopathia részjelensége, mely magában foglalja mind a morfológiailag normális, mind a diszmorf BK-i szegmentumokat is.

A BK egyes szegmentumaira vonatkoztatott regionális BK funkció pontos jellemzéséhez a teljes kamra egyidejű vizsgálata szükséges. A korábbiakban leírtaknak megfelelően RT3DE során egy akusztikus ablakból egy dinamikus, piramis alakú 3D

adatbázist gyűjtünk be rövid akvizíciós idő alatt, mely a teljes BK-t, sőt a mitrális annulust (MA-t) és a BP-t is magában foglalhatja. A közelmúltban megjelent tanulmányok igazolták a RT3DE klinikai értékét a globális és regionális BK-i térfogatok és funkció megítélésében. A MA méretének és funkciójának RT3DE segítségével történő vizsgálata mind egészségesekben, mind más cardiomyopathiában szenvedő betegekben pontos eljárásnak bizonyult, és jól korrelált a mágneses rezonanciás vizsgálat (magnetic resonance imaging, MRI) során kapott értékekkel. Mivel ismert tény, hogy a BK diszfunkció hozzájárul az emelkedett BP-i és pulmonáris vaszkuláris nyomáshoz, így joggal merülhet fel az igény a BP-i funkció vizsgálatára NCCM-ben is.

Sajnos jelenleg az NCCM betegek RT3DE-s vizsgálatával kapcsolatban kevés közlemény érhető el, és azok nagy része is esetriport. Részleteiben nem ismert a nem-kompaktálódás meglétének és súlyosságának szerepe a BK-i, a BP-i és a billentyűk (disz)funkciójának kialakításában.

2.2. A „contrast-enhanced” real-time három-dimenziós echokardiográfia használhatósága a balkamrai térfogatmérések és dobutamin terhelés során

A BK funkció pontos megítélése esszenciális fontosságú a kardiális betegségben szenvedők kezelési stratégiájának kidolgozásában. Jelenleg a 2D echokardiográfia az elsővonalban használt képalkotó eljárás a szív funkciójának megítélésében annak ellenére, hogy az MRI és az izotóp diagnosztika is elérhető lehetőség a napi rutin diagnosztikában. Ezeknek az eljárásoknak a használata azonban a sugárzás, a magas költségek, a korlátozott klinikai elérhetőség stb. miatt limitált. Az is ismert tény azonban, hogy az echokardiográfias felvételek néha gyenge képminőségűek, mely erősen korlátozhatja a BK funkciójának megítélését. Az elmúlt évtizedekben elterjedőben levő echokardiográfias kontrasztanyagok használata segíthet ennek a problémának a

megoldásában és a képminőség javításában. Ilyenkor a beadott kontrasztanyag a BK-i üregi opacifikáció segítségével mintegy negatív módon kirajzolja a BK-i endocardiumot javítván annak határának és esetlegesen mozgásának megítélését. Mindemellett ismert tény, hogy a RT3DE segítségével a BK szívciklusos térfogatváltozásai és ebből adódóan funkciója is pontosabban meghatározható, azonban a képminőségből adódó problémák miatt kontrasztanyag használata ilyen esetben is indokolt lehet.

A dobutamin terheléses echokardiográfia (dobutamine stress echocardiography, DSE) egy elfogadott módszer a koszorúérbetegség (coronary artery disease, CAD) diagnózisának felállításában. DSE során a nyugalomban és a terhelés különböző szakaszaiban, valamint a visszatérés fázisában a BK-i falmozgásokat ítéljük meg, ezért a vizsgáló gyakorlata, és a rögzített képek minősége alapvető fontosságú. Sajnos a jelenleg alkalmazott eszközök mellett még mindig magas interobszerver és intézetek közötti variabilitás áll fenn a myocardialis ischaemia diagnosztizálása során. Ismert tény, hogy a BK-i opacifikációt okozó kontrasztanyagok sikeresen alkalmazhatók 2D-DSE során segítvén ezzel az endokardiális határ pontosabb felismerését, és a falmozgászavarok jobb interpretációját. Habár a 3D képalkotás egyik fő limitációja a természetéből adódó, 2D echokardiográfiához képest alacsonyabb képminőség, a 3D képalkotás elvileg javíthatja a DSE diagnosztikus pontosságát. A RT3DE során teoretikusan meg van annak a lehetősége, hogy nyugalomban és a terhelés különböző szintjein tetszőleges hossz- és keresztmetszeti képeket hozzunk létre, és azokat elemezzük. Számos kérdés merül azonban fel ezzel kapcsolatban: jelen klinikai körülmények között az elérhető RT3DE-s rendszerek mellett milyen a képminőség, szükséges-e echokardiográfias kontrasztanyag használata, milyen alternatív módszerek vannak a képminőség javítására, milyen a módszer diagnosztikus értéke stb.

3. Célkitűzések

3.1. A noncompaction cardiomyopathia real-time három-dimenziós echokardiográfia vizsgálata

1. Van-e különbség a nem-kompaktált és a kompaktált balkamrai szegmentumok hozzájárulása között a balkamrai globális diszfunkció létrejöttében noncompaction cardiomyopathiában?
2. Mi jellemző a real-time három-dimenziós echokardiográfia során meghatározott mitrális annulus méretére és funkciójára noncompaction cardiomyopathiában, amennyiben egészséges és dilatatív cardiomyopathiás esetekhez hasonlítjuk?
3. Milyen eltéréseket mutat a bal pitvari szisztolés funkciót jellemző bal pitvari ejekciós erő nagysága noncompaction cardiomyopathiában?

3.2. A „contrast-enhanced” real-time három-dimenziós echokardiográfia használhatósága a balkamrai térfogatmérések és dobutamin terhelés során

4. Javítja-e a balkamra funkció megítélését az echokardiográfias kontrasztanyag használata real-time három-dimenziós echokardiográfia során?
5. Javítja-e a kontraszt echokardiográfia használata a balkamrai szegmentális képminőséget és az interobszerver egyetértést terheléses három-dimenziós echokardiográfia során?
6. Milyen additív szerepe a parasternálisan begyűjtött három-dimenziós adatbázisok elemzésének az apikálisan rögzített adatbázisokhoz képest?
7. Javítja-e az interobszerver egyetértést a myocardialis ischaemia detektálásában a pontos anatómiai illesztést, a terhelés különböző stádiumaiban rögzített adatok egymásmelletti vizsgálatát és az adatok egymáshoz viszonyított szinkronizálását lehetővé tevő,

speciálisan kifejlesztett három-dimenziós analízis-eszköz terheléses real-time három-dimenziós echokardiográfia során?

8. Milyen a terheléses real-time három-dimenziós echokardiográfia diagnosztikus pontossága?

4. Módszerek

4.1 A noncompaction cardiomyopathia real-time három-dimenziós echokardiográfiai vizsgálata

4.1.1. Az NCCM diagnosztikus kritériumai. Vizsgálataink során Jenni és *mtsai* által ajánlott echokardiográfiai kritérium-rendszert használtuk az NCCM diagnosztizálására: (1) más fennálló kardiális anomália hiánya, (2) szegmentális, excesszív BK-i falmegevastagodás, amelyet kétrétegű struktúra jellemez: egy vékony, kompaktált epikardiális réteg és egy sokkal vastagabb nem-kompaktált réteg számos kiemelkedő trabekulával és mély intertrabekuláris recesszussal [≥ 4]. Végszisztolében a nem-kompaktált – kompaktált réteg aránya >2 , (3) a mélyen perfundált intertrabekuláris recesszusok színes Dopplerrel igazolhatók, (4) a BK megevastagodása az apikális, midlaterális és midinferior falakon predomináns. A hypertóniás szívbetegség klinikai és echokardiográfiai vizsgálat segítségével kizárásra kerül (a BK-i szeptális megevastagodás <13 mm). Egy adott szegmentumot akkor tekintettünk nem-kompaktáltként, ha a szegmentum 75%-a nem-kompaktáltként bizonyult.

4.1.2. 2D echokardiográfia. A 2D echokardiográfiai vizsgálatokat Philips Sonos 7500 echokardiográfiai rendszerrel és S3 transducer segítségével végeztük el (Philips, Best, Hollandia). A 2D echokardiográfiai vizsgálatok során a betegek bal oldalfekvésben helyezkedtek el, miközben apikális és parasternális nézetből vizsgáltuk a szívet. Az

alábbi paramétereket számítottuk: (1) A BK-i végdiasztolés átmérőt (end-diastolic diameter, EDD) és a BK-i végszisztolés átmérőt (end-systolic diameter, ESD) M-mód echokardiográfia segítségével mértük parasternális nézetben, (2) A BK-i frakcionális rövidülés (fractional shortening, FS) [végdiasztolés átmérő – végszisztolés átmérő] / végdiasztolés átmérő x 100%] és a BK-i ejekciós frakció (ejection fraction, EF) [végdiasztolés térfogat – végszisztolés térfogat) / végdiasztolés térfogat x 100%] értékét a BK szisztolés funkciójának jellemzésére számítottuk, (3) A transmitralis E és A hullámok csúcsebesség értékeit pulzus-hullámú Doppler segítségével mértük, (4) A mitrális regurgitáció jellemzésére az alábbi stádiumbeosztást használtuk: enyhe (jet area < 4 cm²), közepes (jet area 4–8 cm²), súlyos (jet area > 8 cm²), melyet színes Doppler segítségével a maximális jet area segítségével határoztunk meg (5) A kompaktált és a nem-kompaktált BK-i szegmentumok szisztolés funkciójának jellemzésére az alábbi kritérium-rendszert alkalmaztuk (wall motion score, WMS): 1 = normális mozgás, 2 = hypokinesis, 3 = akinesis, 4 = dyskinesis. A WMS értékek összegének és az analizált szegmentumok számának arányaként kiszámítottuk a wall motion score index (WMSI) értékét. Az American Heart Association ajánlása alapján a szív térbeli szegmentalitásának jellemzésére a 17-szegmentum modellt használtuk.

4.1.3. Real-time három-dimenziós echokardiográfia

4.1.3.1. RT3DE vizsgálatok elvégzése. RT3DE során ugyanazt a Philips Sonos 7500 echokardiográfot használtuk (Philips, Best, Hollandia), de a 3000 aktív kristályt tartalmazó 2–4 MHz-s X4 mátrix-array transzducerrel. A transzducer mellkasfalra illesztését követően egyetlen apikális ablakból EKG kapuzás mellett egy piramis alakú 3D adatbázist rögzítettünk, melybe a BK-t beleillesztettük. Ez úgy történt, hogy a 3D képek optimalizálását követően (gain, fényesség, kompresszió stb.) a 3D adatbázisokat

„széles-szögű akvizíciós módban” ($93^\circ \times 80^\circ$) olyan módon mentettük le, hogy a négy, ék alakú részpiramis ($93^\circ \times 20^\circ$) begyűjtése 8 egymást követő szív ciklus alatt 5-10 sec-s légzésvisszatartás mellett történt meg. Az EKG-n minden második R hullámnak megfelelően történt egy-egy részpiramis rögzítése. A négy részpiramist a készülék automatikusan egymáshoz illesztette létrehozván a teljes piramist.

4.1.3.2. RT3DE térfogatmérések. A térfogatmérések során a QLAB szoftvert (Philips, Best, Hollandia) használtuk a 3D adatok elemzésére, mellyel a begyűjtött piramis alakú 3D adatbázisból az optimális BK-i síkok kiválasztását követően a rutin 2D echokardiográfiából ismert és annak megfelelő ”non-foreshortened” apikális 2- és 4-üregi nézeteket hoztunk létre. A vizsgálatok során a digitálisan rögzített képsor első képkockája a BK-i végdiasztolénak felelt meg. Minden esetben öt anatómiai képlet manuális azonosítását követően (a MA két végpontja mindkét apikális nézetben és az apex azonosítása valamelyik apikális nézetben), a program automatikusan azonosította a BK endokardiális felszínét 3D-ben egy manuálisan korrigálható 3D modell formájában. Ebből a szoftver a BK-i végdiasztolés térfogatot (end-diastolic volume, EDV) automatikusan kiszámította. Ezt követően a BK-i végszisztolét a két apikális nézetben látott legkisebb BK-i üregi keresztmetszeti areával bíró képkockán definiáltuk (kérdéses esetekben az EKG, vagy a mitrális/aorta billentyű mozgása segített bennünket a végszisztolés kép kiválasztásában). A regionális BK-EF értékeket valamennyi szegmentumra vonatkoztatva a végdiasztolés és végszisztolés térfogatértékekből (EDV és end-systolic volume, ESV) számítottuk. A nem-kompaktált szomszédos szegmentumok hatását a kompaktált szegmentumok kontraktilis funkciójára úgy jellemeztük, hogy kiszámítottuk minden egyes kompaktált szegmentumhoz tartozó nem-kompaktált szomszédos szegmentumok számát (0-tól 4-ig).

4.1.3.3. RT3DE mitrális annulus mérések. Az apikális ablakból begyűjtött 3D adatbázisok digitális rögzítését követően az MA méréseket TomTec szoftver segítségével végeztük (TomTec Inc., Unterschleissheim, Németország). A MA vizsgálatához egy vékony szeletet vágunk ki a 3D adatbázisból (melybe a MA-t beleillesztettük az ábrán demonstráltaknak megfelelően), majd az így létrehozott immár 2D képen az alábbi adatokat mértük: (1) MA átmérőjét (MAD_{3D}) szisztolében és diasztolében mértük az ábrán demonstráltaknak megfelelően, (2) MA area-t (MAA_{3D}) pitvari aspektusból mértük végdiasztolében (mielőtt a mitrális billentyű becsukódik) és végszisztolében (mielőtt a mitrális billentyű kinyílik) az annulus planimetrizálásával (*morfológiai paraméterek*).

A *funkcionális paraméterek* a fent leírt morfológiai adatok segítségével, a mitrális annulus méretének szívciklus szerinti változásából kalkuláltuk: (3) MA frakcionális rövidülést (fractional shortening, $MAFS_{3D}$) a BK-FS analógiájaként számítottuk: $(\text{végdiasztolés } MAD_{3D} - \text{végszisztolés } MAD_{3D}) / \text{végszisztolés } MAD_{3D} \times 100\%$, (4) MA frakcionális area változás (fractional area change, $MAFAC_{3D}$) nagyságát a BK-EF analógiájaként számítottuk: $(\text{végdiasztolés } MAA_{3D} - \text{végszisztolés } MAA_{3D}) / \text{végszisztolés } MAA_{3D} \times 100\%$. A *bal pitvari szisztolés funkció jellemzésére*: (5) A bal pitvari ejekciós erőt (left atrial ejection force, LAEF) az alábbi formula segítségével számítottuk: $0,5 \times 1,06 \times (MAD_{3D} \text{ vagy } MAA_{3D}) \times V^2$, ahol a V a Dopplerrel mért transzmitrális A hullám csúcssebessége, $1,06 \text{ gm/cm}^3$ a vér viszkozitása és 0,5 egy együttható (21) ($LAEF_{3D-MAD}$ és $LAEF_{3D-MAA}$).

4.1.4. Statisztikai analízis. A folyamatos változók értékét átlag \pm standard deviáció (SD) formában tüntettük fel. A p érték $<0,05$ tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Az intraobszerver és interobszerver variabilitást az alábbiak alapján számítottuk: két időpontban egy értékben mért abszolút különbség osztva a két mérés átlagértékével, majd megszorozva 100-zal. Független kétmintás Student *t* tesztet és/vagy variancia analízist

használtunk 2 vagy 3 csoport eredményeinek összehasonlítása során. Pearson-féle koefficienszt számítottunk változók közötti korreláció(k) jellemzésére. Korábbi tanulmányainkban a kutatóhelyen (Erasmus MC, Rotterdam, Hollandia) tökéletes korreláció volt igazolható a RT3DE és az MRI során mért MAD érték között ($r = 0,82$ -tól $0,85$ -ig, $p < 0,0001$). Az adatok elemzése során SPSS 12.1 verziójú szoftvert használtuk (SPSS Inc, Chicago, USA).

4.2. A „contrast-enhanced” real-time három-dimenziós echokardiográfia használhatósága a balkamrai térfogatmérések és dobutamin terhelés során

4.2.1. A „contrast-enhanced” real-time három-dimenziós echokardiográfia szerepe a balkamrai térfogatmérésekben

4.2.1.1. Real-time három-dimenziós echokardiográfia. A RT3DE vizsgálatok során Philips Sonos 7500 rendszert használtunk X4 mátrix transzducerrel ($n = 18$) és iE33 rendszert X3-1 transzducerrel ($n = 21$) (Philips Medical Systems, Best, Hollandia). Valamennyi esetben a beteg a vizsgálat alatt a bal oldalán feküdt, majd apikális irányból „second harmonic imaging” segítségével az EKG R hullámának gételése mellett 4 rész-piramist rögzítettünk a kilégzés végén, melyből a készülék automatikusan egy egységes 3D piramist hozott létre. Egy kontrasztanyag-mentes adatrögzítést követően a beteg intravénás infúzió formájában echokardiográfiás kontrasztanyagot kapott (Sonovue, Bracco, Milánó, Olaszország). A kezdő bolusinjekció $1,5$ ml volt, melyet addicionális $0,25$ ml bolusokkal egészítettünk ki, amennyiben szükséges volt. Ilyenkor a képalkotás harmónikus mód mellett alacsony mechanikus indexnél ($0,3$) történt.

A 3D adatokat CD-ROM-n rögzítettük, majd off-line munkaállomáson elemeztük egy speciális szoftver segítségével (Echoview 5,2 verzió, Unterschleissheim, München, Németország). A korábban leírt módszer segítségével a szoftver kiszámította a BK-EDV,

BK-ESV és BK-EF értékét. A térfogatmérések során a BK-i trabekulákat és papilláris izmokat nem vettük figyelembe. A szegmentális képminőséget 2 vizsgáló jellemezte (BJK és OIIS), amennyiben nem értettek egyet, akkor vagy konszenzus született, vagy egy harmadik vizsgáló véleményét kérték ki (NA). A BK-i 16-szegmentum modellt használtuk vizsgálataink elemzésekor és az alábbi stádiumbeosztást vettük figyelembe a képminőség jellemzésére (0-tól 4-ig): 0: nem vizualizálható, 1: gyenge, 2: közepes; 3: jó; 4: kiváló képminőség. Minden egyes adatgyűjtéshez egy képminőség index értéket számítottunk ki: minden szegmentális értéket összeadtunk és elosztottuk 16-tal. A BK-i végszisztolés és végdiasztolés térfogatértékek és EF mérések intra- és interobszerver variabilitás értékeinek meghatározásához valamennyi adatbázist 2 vizsgáló elemezte (BJK és OIIS), akik nem ismerték a korábbi analízis és az MRI mérések eredményeit.

4.2.1.2. Mágneses rezonanciás vizsgálat. Az MRI képeket egy 1,5-T-s szkennelrel gyűjtöttük be (Signa CV/I; GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin). A betegek hanyatt feküdtek, a mellkasra egy kardiális „8-element phased-array” tekercset helyeztünk. Ismételt légzésvisszatartás és EKG kapuzás történt a kardiális és respiratórikus hatások minimalizálása céljából az adatgyűjtés során. Cine MRI készült, a képalkotási paraméterek a következők voltak: repetíciós idő: 3,5 ms; echo idő: 1,3 ms; flip szög: 45°; field of view: 36-től 40-ig x 36-től 40-ig cm; mátrix: 196 x 160. A teljes BK lefedéséhez, 10-12 egymásután következő 8 mm-s szeletet terveztünk a keresztmetszeti nézetben a négy üregen (gap: 2 mm). A BK térfogatok mérésére az endokardiális kontúrt automatikusan detektáltuk és manuálisan korrigáltuk a keresztmetszeti cine MRI képeken egy speciális szoftver segítségével (MASS; Medis, Leiden, Hollandia). A papilláris izmokat a BK üregi részének tekintettük.

4.2.1.3. Statisztikai analízis. Az adatokat átlag \pm SD alakban tüntettük fel. Lineáris regressziós analízis történt a RT3DE és az MRI eredmények összehasonlítása céljából. A két vizsgáló egyetértésének jellemzésére Bland-Altman analíziseket végeztünk. Ilyenkor kiszámítottuk a számított értékek különbségének átlagát („bias”), és a referencia tartományt („limits of agreement” = átlag \pm 2SD). Hasonlóan az inter- és intraobszerver variabilitás értékeket is kiszámítottuk. Student-féle t tesztet használtunk ahol erre szükség volt. A $p < 0,05$ -t tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

4.2.2. Terheléses „contrast-enhanced” real-time három-dimenziós echokardiográfia

4.2.2.1. Dobutamin–atropin terheléses protokoll. Vizsgálataink során a nemzetközileg elfogadott standard protokollnak megfelelően végeztük a dobutamin-atropin terheléses echokardiográfias vizsgálatokat. A dobutamint perifériás vénán keresztül 3 perces dózisemelésként (10, 20, 30 és 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$) alkalmaztuk. Az infúzió adását a korhoz kötött maximális szívfrekvencia 85%-nak elérésekor állítottuk le. Amennyiben a beteg ezt nem érte el, a dobutamin infúzió folytatása mellett 0,25 mg atropint alkalmaztuk maximálisan 1 mg dóziséig. A terheléses vizsgálatokat angina pectoris, légzési nehezítettség, tünetes vérnyomáscsökkenés (>40 Hgmm), artériás hypertonia ($>240/120$ Hgmm), súlyos arrhythmia, vagy más súlyos mellékhatás jelentkezésekor szakítottuk meg.

4.2.2.2. Echokardiográfias kontraszt-vizsgálat. Vizsgálataink során SonoVue (Bracco Imaging S.p.A., Milánó, Olaszország) echokardiográfias kontrasztanyagot alkalmaztunk, melyet nyugalomban, alacsony dózissal és a terhelés csúcsán adtuk. A kontrasztanyagot 0,5 ml-es bólusokban adagoltuk, amennyiben szükség volt rá, 0,25 ml-s addicionális bólusok is felhasználásra kerültek. A vizsgálatok alacsony mechanikai index (0,3) mellett

történtek. A képrögzítés nagy odafigyelés mellett történt, amikor a kontrasztáramlás stabil volt és a szívcsúcsban minimálisnak bizonyult a kontrasztanyag kavargása.

4.2.2.3. Dobutamin terheléses RT3DE. Vizsgálatainktól függően a 3D adatbázisok apikális és/vagy parasternális ablakból kerültek rögzítésre Philips Sonos 7500 echokardiográfiás rendszer (Philips Medical Systems, Best, Hollandia) és X4 mátrix-array transzducer segítségével. A referenciaképek ábrázolását követően (apikális 4-üregi és 2-üregi képek), a BK-t is magában foglaló teljes 3D adatbázis rögzítése EKG-kapuzás mellett történt a korábban leírtaknak megfelelően. A négy $20^\circ \times 80^\circ$ részpiramis begyűjtése az első, harmadik, ötödik és hetedik szív ciklusban valósult meg, majd ezeket a készülék automatikusan egy $80^\circ \times 80^\circ$ teljes 3D piramissá illesztette össze. A regionális BK-i falmozgások 4-, 3- és 2-üregi képnek megfelelő metszeti síkokban kerültek elemzésre.

A parasternális adatgyűjtés szerepét vizsgáló tanulmányban a regionális falmozgászavarok a terhelés csúcsán, a hossz tengelyi és keresztmetszeti nézetekben a BK három különböző szintjén voltak elemezve: a mitrális billentyű felett, a papilláris izom szintjén és a csúcsonál.

A terheléses RT3DE diagnosztikus értékét vizsgáló tanulmányban a 3D adatbázisok begyűjtése apikális ablakból vagy Philips Sonos 7500 echokardiográfiás rendszerrel (Philips Medical Systems, Best, Hollandia) X4 mátrix-array transzducerrel ($n = 36$), vagy Philips iE33 rendszerrel X3-1 transzducerrel ($n = 9$) „second harmonic imaging”-t használva történt. EKG kapuzás mellett négy (X4 transzducert használva) vagy hét (X3-1 transzducert használva) piramis alakú részpiramis begyűjtése történt meg, melyeket a készülékek automatikusan egy egységes piramis alakú 3D adatbázisba integráltak, mely magában foglalta a teljes BK-i térfogatot. Valamennyi nem

kontrasztanyag melletti („konvencionális”) képet a kontrasztanyag beadása előtt gyűjtöttük be, vagy magas mechanikai index mellett az ultrahang buborékok destrukcióját közvetlenül követően.

4.2.2.4. Off-line adatanalízis. A digitálisan rögzített 3D adatbázis offline elemzése 4D TomTec Echoview 5.3 szoftver (TomTec Inc., Unterschleissheim, Németország) segítségével történt. A terhelés csúcán valamennyi vizsgálható rekonstruált szegmentumot az alábbiak szerint osztályoztuk: (1) optimális (4 = tökéletes képminőség, melyet már javítani nem lehet), (2) jó (3 = jó képminőség műtermék nélkül), (3) közepes (2 = megfelelő minőség műtermék nélkül vagy jó képminőség műtermékkel) és (4) gyenge (1 = gyenge vagy közepes képminőség műtermékkel). Minden egyes szegmentumra egy képminőség index értéket számítottunk az adott szegmentumra kapott pontszámok alapján: a kapott pontszámok összegét elosztottuk az analizált szegmentumok számával. A falmozgászavarok elemzése során a BK-i 17-szegmentum modellt használtuk a három rekonstruált apikális nézetben (csúcsi 4-üregi, 3-üregi és 2-üregi kép) két független vizsgáló segítségével (NA, MLG), akik a betegek klinikai adatait nem ismerték.

A különböző myocardialis szegmentumok koszorúerekhez való rendelése az elérhető szakmai vezérvonalak szerint történt. A falmozgásokat az alábbiak szerint osztályoztuk: normális, enyhe hypokinesia, súlyos hypokinesia, akinesia, dyskinesia. Egy tesztet akkor tekintettünk pozitívnak, amennyiben a terhelés során új vagy rosszabbodó falmozgászavar volt detektálható. Amennyiben egy akinetikus szegmentum dyskinetikussá vált, azt nem tekintettük a myocardialis ischaemia jelének. Ischaemia diagnózisát már egy szegmentum eredményei alapján kimondtuk.

A parasternális adatgyűjtés szerepét vizsgáló tanulmányban az adatok offline elemzése QLAB szoftver segítségével történt (Philips, Best, Hollandia).

A speciálisan kifejlesztett három-dimenziós analízis eszköz szerepét vizsgáló tudományos anyagban a „konvencionális” adatanalízis vizsgálatok a nem látható szegmentumok a további elemzésekből kizárásra kerültek. Ennek a speciális szoftvernek a segítségével egy standardizált protokoll során nyugalomban és a terhelés különböző szakaszaiban rögzített, optimális, „non-forshortened” standard anatómiai nézetek hozhatók létre, melyek szinkronizáltak, egymás mellett („side-by-side”) vizsgálhatók. A módszer segítheti a nyugalmi és terhelés különböző stádiumában rögzített adatok közötti különbségek (pl. falmozgászavar) elkülönítését.

Az optimálisnak tekinthető 4-üregi nézetet végdiasztolében az epikardiális BK csúcs és a MA végpontjainak manuális kijelölését követően hozzuk létre. Ezt követően a szoftver segítségével egy új orthogonális nézet jön létre a hossz tengelyben. A folyamatot megismételhetjük az egymásra merőleges nézetekben mindaddig, míg meg nem találjuk a BK valódi hossz tengelyét. A folyamatot mindkét nézetben, korlátlan számban megismételhetjük.

A korrekt szögek kiválasztásával 4-üregi, 2-üregi és 3-üregi képek is generálhatók. Ezek az anatómiaiailag korrekt képek az EKG R-csúcsához szinkronizáltak akár mozgóképként is lejátszhatók. A szoftver az apikális, midventrikuláris és bazális síkok keresztmetszeti képeit is be tudja mutatni. Ahhoz, hogy a korrekt nyugalmi és a terhelés csúcsán rögzített keresztmetszeti képeket egymás mellett vizsgálhassuk, a nyugalmi szekvencia képét választjuk ki először. Ezt követően markerek segítségét vehetjük igénybe, melyeket a terheléses szekvenciára másolhatunk, ahol lehetőség van a kép további optimalizálására, amennyiben szükség van rá. Hasonlóan a kontrasztos képek kiválasztásakor a („konvencionális”) nem-kontrasztos képek markerei segíthetnek, mivel

a mitrális billentyűt néha nehéz elkülöníteni a kontrasztos adatgyűjtés esetén. Az egész folyamat átlagosan 3 percet vesz igénybe.

A módszer segítségével a nyugalmi és a terheléses standardizált nézetek egymás mellett vizsgálhatók. A szekvenciák különböző módokon szinkronizálhatók, sőt szimultán a zoomolás, a kontraszt és a fényesség is változtatható minden nézetben. A képek egymás melletti vizsgálati lehetősége megengedi a szekvenciák szimultán szeletelését pl. a különböző keresztmetszeti képeken. Falmozgászavarok elemzésekor a 4-üregi, 2-üregi, keresztmetszeti (a hossz tengely harmadában) és 3-üregi nézetek használatosak. A terheléses szekvenciák sebességét a nyugalmi szekvencia sebességére lelassíthatjuk. Az anatómiai illesztés vizsgálatokor a vizsgáló az eredetileg kiválasztott orhagonális képeket és az anatómiailag illesztett képeket is felhasználhatja. Vizsgálataink során az esetek legtöbbjében a nyugalmi és a terhelés különböző stádiumaiban rögzített képeken az anatómiai hasonlóság lényegesen megjavult.

A terheléses RT3DE diagnosztikus értékét vizsgáló tanulmányban a figyelembe vettük a terheléses képalkotás ismert limitációját a jobb koronária és a bal koronária körbefutó szárának ellátási területének elkülönítésében, azért az adatokat anterior és együttes posterior keringésnek megfelelően értékeltük.

4.2.2.5. Koronarográfia. A koronarográfias és a terheléses RT3DE vizsgálatok valamennyi betegben két héten belül történtek. Szignifikáns koszorúérbetegségről akkor beszéltünk, amennyiben kvantitatív angiográfia során egy major epikardiális koszorúérben 50%-t meghaladó átmérő szűkület volt igazolható, beleértve azok nagy oldalágait is.

4.2.2.6. Statisztikai analízis. Valamennyi érték átlag \pm SD alakban lett feltüntetve. A folyamatos változók összehasonlítására a Student-féle t tesztet használtuk. A $p < 0,05$

értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. A kappa értéket a vizsgálók közötti egyetértés jellemzésére használtuk. Amennyiben a kappa $<0,4$ volt, akkor a vizsgálók közötti egyetértést gyengének tekintettük, ha $0,4$ és $0,7$ közé esett, akkor közepesnek, ha $>0,7$ volt, akkor jónak tartottuk. Az adatok elemzéséhez kereskedelmi forgalomban elérhető, elfogadott statisztikai szoftvert használtunk (SPSS 12,0 verzió, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). A terheléses RT3DE diagnosztikus értékének vizsgálata során a szenzitivitást az alábbiak szerint számítottuk ki: igazi pozitív tesztek száma / pozitív angiográfiás eredményű betegek teljes száma. A specificitást az igazi negatív esetek számának és a negatív angiográfiás eredményű betegek teljes számának arányaként számítottuk.

5. Eredmények

5.1. A noncompaction cardiomyopathia real-time három-dimenziós echokardiográfiás vizsgálata

5.1.1. A regionális szisztolés balkamra funkció vizsgálata noncompaction cardiomyopathiában

5.1.1.1. A vizsgált betegpopuláció. A vizsgálatban 17 olyan beteg 289 balkamrai szegmentumát elemeztük, akiknél az NCCM diagnosztikus kritériumai teljesültek (szignifikáns valvularis szívbetegség hiánya és normális koszorúerek). Eredményeiket 9 kontroll eset 153 szegmentumához hasonlítottuk, akiknél BK-i falmozgászavar nem volt igazolható.

5.1.1.2. 2D echokardiográfiás adatok. A 289 BK szegmentumból 131 volt nem-kompaktált (45%). Az NCCM betegek kompaktált szegmentumainak WMS index értéke lényegesen magasabb volt, de szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a nem-

kompaktált szegmentumok WMSI értékeihez képest ($2,21 \pm 0,63$ vs. $2,01 \pm 0,74$, $p < 0,05$). Nem találtunk összefüggést a nem-kompaktált szegmentumok betegenkénti száma és a BK-EF ($r^2 = 0,12$, $p = 0,17$) és a BK-EDV értéke között ($r^2 = 0,005$, $p = 0,78$).

5.1.1.3. RT3DE adatok. A regionális BK-EDV és BK-ESV emelkedettnek, míg a regionális BK-EF csökkentnek bizonyult a nem-kompaktált és a kompaktált szegmentumok szintjén egyaránt. A nem-kompaktált szomszédos szegmentumok száma nem befolyásolta a kompaktált BK-i szegmentumok regionális EF értékeit. A nem-kompaktált szegmentumok száma nem mutatott korrelációt egyik echokardiográfias paraméterrel sem.

5.1.1.4. Intraobszerver és interobszerver variabilitás. Intézetünkben a regionális BK-EDV-re számított intraobszerver variabilitás $8,1 \pm 8,3$ %-nak bizonyult, ugyanez a regionális BK-ESV-re számítva $10,1 \pm 8,0$ %, míg az regionális BK-EF-re kalkulálva $8,0 \pm 8,9$ % volt. Az interobszerver variabilitás $12,0 \pm 11,1$ % -nak bizonyult a regionális BK-EDV-re, $14,0 \pm 12,5$ % a regionális BK-ESV-re és $10,0 \pm 9,1$ % a regionális BK-EF-re.

5.1.2. A mitrális annulus morfológiája és funkciója noncompaction cardiomyopathiában

5.1.2.1. A vizsgált betegpopuláció. A tanulmányban a következő betegpopulációkat hasonlítottuk össze: 20 NCCM beteg, 20 dilatatív cardiomyopathiás (DCM) beteg kevesebb, mint 25%-s BK-EF-fel, és 16 kontroll eset normális 2D echokardiográfias eredménnyel és több mint 50%-s BK-EF-fel. Valamennyi NCCM-s és DCM-s beteget és kontroll esetet 2D echokardiográfia és RT3DE segítségével is megvizsgáltuk, és a látott 2D echokardiográfias kép minősége jónak bizonyult.

5.1.2.2. 2D echokardiográfias adatok. Az NCCM betegek BK-EF-je magasabbnak bizonyult a DCM-s betegek értékeihez képest, de alacsonyabb volt az egészséges kontrollokénál ($18,0 \pm 4,1\%$ vs. $38,0 \pm 18,3\%$ vs. $56,9 \pm 9,2\%$, $p < 0,05$). A mitrális regurgitáció prevalenciája és súlyossága az NCCM-s és DCM-s betegcsoportokban szignifikáns eltérést nem mutatott, de magasabbnak bizonyult a kontrollcsoportban találtakhoz képest ($p < 0,05$).

5.1.2.3. Mitrális annulus noncompaction cardiomyopathiában. NCCM-s betegekben a MAA_{3D} szignifikánsan nagyobb volt mind diasztolében ($12,1 \pm 2,6 \text{ cm}^2$ vs. $8,7 \pm 2,7 \text{ cm}^2$, $p < 0,05$), mind szisztolében ($9,1 \pm 2,4 \text{ cm}^2$ vs. $5,4 \pm 1,4 \text{ cm}^2$, $P < 0,05$) az egészségesek értékeihez képest. A $MAFAC_{3D}$ ($24,6 \% \pm 11,7 \%$ vs. $35,8 \% \pm 16,1 \%$, $p < 0,05$) és a $MAFS_{3D}$ ($13,7 \% \pm 8,0 \%$ vs. $20,6 \% \pm 9,8 \%$, $p < 0,05$) szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult az NCCM-s betegekben a kontrollokhoz képest.

5.1.2.4. DCM vs. NCCM. Mind szisztolében, mind diasztolében a MAD_{3D} és a MAA_{3D} nagyobb volt DCM-ben, mint NCCM-ben, de nem volt különbség igazolható a $MAFAC_{3D}$ és a $MAFS_{3D}$ értékében.

5.1.2.5. Összefüggés a MA funkciója és a BK funkció között. A nem-kompaktált szegmentumok száma nem korrelált a MAD_{3D} , a MAA_{3D} , a $MAFAC_{3D}$ és a $MAFS_{3D}$ értékével NCCM fennállása esetén. A $MAFAC_{3D}$ szignifikáns mértékben korrelált a BK-EF-fel NCCM-ben ($r = 0,43$, $P < 0,05$) és DCM-ben ($r = 0,47$, $p < 0,05$). A $MAFS_{3D}$ hasonló összefüggést nem mutatott.

5.1.3. A bal pitvari szisztolés funkció vizsgálata noncompaction cardiomyopathiában

5.1.3.1. A vizsgált betegpopuláció. A tanulmányban 17 NCCM-ben szenvedő beteg vett részt, eredményeiket 17 korban egyeztetett kontroll esethez hasonlítottuk, akiknél kardiovaszkuláris betegség nem volt ismert. Valamennyi NCCM beteg és kontroll eset sinus ritmusban volt és valamennyi esetben 2D echokardiográfiás és RT3DE vizsgálat is történt.

5.1.3.2. Klinikai és 2D echokardiográfiás adatok. A mitrális regurgitáció jelenléte és súlyossága gyakoribb volt az NCCM-s betegekben a kontroll esetekhez képest. A BK-i átmérők nagyobbak, míg a BK-FS kisebb volt az NCCM-s betegekben. A nem-kompaktált szegmentumok száma $5,4 \pm 2,9$ -nek bizonyult az NCCM-s betegekben, mely nem mutatott korrelációt egyik echokardiográfiás paraméterrel sem.

5.1.3.3. RT3DE adatok. A mitrális annulus vizsgálatához a RT3DE adatok begyűjtése és rögzítése valamennyi esetben sikeres volt. A kontroll esetekhez hasonlítva, a MAD_{3D} and MAA_{3D} szignifikánsan nagyobb, míg a $LAEF_{3D-MAD}$ és a $LAEF_{3D-MAA}$ szignifikánsan emelkedettebb volt az NCCM-s betegekben ($p < 0,05$).

5.2. A „contrast-enhanced” real-time három-dimenziós echokardiográfia használhatósága a balkamrai térfogatmérések és dobutamin terhelés során

5.2.1. A „contrast-enhanced” real-time három-dimenziós echokardiográfia szerepe a balkamrai térfogatmérésekben

5.2.1.1. A vizsgált betegcsoport. A vizsgálatba prospektíven 39 egymásutáni, sinus ritmusban levő beteget vontunk be (átlagéletkor: 58 ± 15 év, 24 éves kórtól 79 éves korig; 34 férfi), akiknél ugyanazon a napon RT3DE és MRI is történt. A betegek a vizsgálatra

myocardialis infarktust követően (n =28), cardiomyopathia (n =10) és myocarditis (n =1) diagnózisokkal kerültek. Az echokardiográfiás képminőség miatt a jelen vizsgálatból beteget nem zártunk ki.

5.2.1.2. Eredmények. Az analízis átlagos ideje 5 és 20 perc közé esett a képminőségtől függően. A 664 szegmentumból 173 szegmentum esetén (28%) a képminőség index értéke <2 volt kontrasztanyag használata nélkül. Ez a szám 69 szegmentumra (11%) csökkent, amennyiben kontrasztanyagot használtunk. A képminőség index a kontrasztanyag használata mellett $2,4 \pm 1,0$ -ról $3,0 \pm 0,9$ -re emelkedett ($p < 0,001$). A legkiemelkedőbb javulás az anterior szegmentumoknál volt észlelhető ($1,9 \pm 1,4$ -ről $2,6 \pm 1,3$ -ra). Hasonló javulást találtunk a midventrikuláris anterior és az anteroseptalis szegmentumoknál ($1,7 \pm 1,5$ -ről $2,6 \pm 1,2$ -re).

Az átlagos BK-EDV, BK-ESV és BK-EF értékek nem különböztek a kontrasztanyag használata mellett és anélkül. Mindkét módszer szignifikánsan alulbecsülte a BK-EDV és BK-ESV értékét az MRI-hez képest (de a BK-EF-t nem). Jobb korrelációk voltak igazolhatóak a “contrast-enhanced” RT3DE és az MRI között a BK-EDV, BK-ESV és BK-EF megítélésében a “konvencionális” RT3DE-hez képest.

A Bland-Altman analízis hasonló átlagértékeket, de kisebb eltéréseket (“limits of agreement”) mutatott a kontrasztanyag használata esetén. Amennyiben al csoportanalízist végeztünk a gyenge-közepes képminőségű csoportban (képminőségi index ≤ 2 , n =14), a “limits of agreement” a BK-EF megítélésében $\pm 24,4\%$ -ról $\pm 12,7\%$ -ra csökkent “contrast-enhanced” RT3DE során. Közepes-jó képminőség esetén (képminőség index $\geq 2,5$, n =16), ugyanez a paraméter $\pm 10,4\%$ -ról $\pm 7,0\%$ -ra csökkent “contrast-enhanced” RT3DE során a BK-EF megítélésében.

Az interobszerver variabilitás a BK-EDV és BK-ESV megítélésében alacsonyabb volt kontrasztanyag használata esetén (“contrast-enhanced” RT3DE) ($-3,1 \pm 20,0$ és $-0,8$

$\pm 13,9$ ml), mint kontrasztanyag használata nélkül "konvencionális" RT3DE során ($5,6 \pm 32,9$ és $3,0 \pm 25,7$ ml). A BK-EF megítélésében az interobszerver variabilitás $-0,5 \pm 5,8\%$ és $0,7 \pm 9,2\%$ volt. Az intraobszerver variabilitás a BK-EDV és BK-ESV megítélésében alacsonyabb volt "contrast-enhanced" RT3DE során ($1,5 \pm 6,6$ és $0,5 \pm 7,3$ ml), mint "konvencionális" RT3DE során ($-5,2 \pm 21,4$ ml és $-3,1 \pm 19,8$ ml). A BK-EF megítélésében az intraobszerver variabilitás $0,2 \pm 3,2\%$ és $-0,2 \pm 6,2\%$ -nak bizonyult.

5.2.2. Terheléses "contrast-enhanced" real-time három-dimenziós echokardiográfia

5.2.2.1. Az ultrahangos kontrasztanyag használatának hatása a képminőségre terheléses RT3DE során

5.2.2.1.1. A vizsgált betegpopuláció. A tanulmányban 36 egymás után következő, sinus ritmusban levő mellkasi fájdalom miatt terheléses vizsgálaton részt vevő beteg vett részt. Béta-blokkolót 22 esetben (61%) alkalmaztak a betegek.

5.2.2.1.2. A dobutamin terhelés adatai. A terhelés során a szívfrekvencia 71 ± 13 ütés/percről 124 ± 23 ütés/percre emelkedett, míg a szisztolés vérnyomás 128 ± 21 Hgmm-ről 140 ± 29 Hgmmre nőtt. Szignifikáns mellékhatást a dobutamin terheléses kontraszt echokardiográfias vizsgálatok során nem találtunk.

5.2.2.1.3. Myocardialis szegmentális vizualizálhatóság. A terhelés csúcán, a 612 vizsgált szegmentumból 466-t (76%) lehetett analizálni „konvencionális” terheléses RT3DE során. A „contrast-enhanced” terheléses RT3DE során az ábrázolható BK-i szegmentumok száma 553-ra emelkedett (90%).

5.2.2.1.4. Myocardialis szegmentális képminőség. A „konvencionális” terheléses RT3DE során elemezhető 466 szegmentum képminőség-indexe 2,2 volt. A „contrast-

enhanced” terheléses RT3DE során az 553 analizálható szegmentum képminőség indexe 3,1-re nőtt.

5.2.2.1.5. Az ischaemiára vonatkoztatott interobszerver egyetértés. A „konvencionális” terheléses RT3DE során a myocardialis ischaemia diagnózisában a két vizsgáló egyetértett a 108 koronária-ellátási terület megítélése közül 85-ben (79%, kappa 0,26). A „contrast-enhanced” terheléses RT3DE során a myocardialis ischaemia diagnózisában a két vizsgáló egyetértett a 108 koronária-ellátási terület megítélése közül 95-ben (88%, kappa 0,59). A myocardialis ischaemia vizsgálati eredményében egyetértés volt 36 esetből 26-ban (72%, kappa 0,43) „konvencionális” terheléses RT3DE során, és a 36 esetből 32-ben (89%, kappa 0,77) „contrast-enhanced” terheléses RT3DE során.

5.2.2.2. A parasternális adatgyűjtés szerepe „contrast-enhanced” RT3DE során

5.2.2.2.1. A vizsgált betegpopuláció. A tanulmányban 30 egymás után következő (életkor: 52 ± 11 év, 18 férfi), sinus ritmusban levő mellkasi fájdalom miatt rutin terheléses vizsgálaton részt vevő beteg vett részt.

5.2.2.2.2. Myocardialis szegmentális vizualizálhatóság. Az apikálisan és parasternálisan begyűjtött 3D adatbázisokból 464 (91%) és 267 (52%) szegmentum volt analizálható ($p < 0,001$). Az apikális adatgyűjtés során a bal koronária leszálló szárához köthető nem analizálható szegmentumok százalékos aránya magasabb volt, mint a bal koronária körbefutó szárához, vagy a jobb koronáriához köthető nem analizálható szegmentumok százalékos aránya (27 a 210-ből, 13% vs. 19 a 300-ből, 6%; $p < 0,02$). Parasternális képalkotás során, a bal koronária leszálló szárához köthető nem analizálható szegmentumok aránya hasonló volt, mint a bal koronária körbefutó szárához vagy a jobb koronáriához köthető nem analizálható szegmentumok aránya (103 a 210-ből, 49% vs.

140 a 300-ból, 47%; $p = \text{NS}$). Apikális ablakból több bazális szegmentum volt nem analizálható (22 a 180-ból, 12% vs. 24 a 330-ból, 7%; $p = 0,06$), míg parasternális ablakból több apikális szegmentum volt nem vizsgálható (117 a 150-ból, 78% vs. 126 a 360-ból, 35%; $p < 0,01$).

5.2.2.2.3. Myocardialis szegmentális képminőség. A apikálisan begyűjtött adatbázisból 464 szegmentum volt analizálható, melyek átlagos képminőségi indexe 2,43 volt. A parasternálisan begyűjtött adatbázisból 267 szegmentum volt analizálható, melyek képminőségi indexe 2,61-nek bizonyult. Az apikálisan begyűjtött adatokból az analizálható szegmentumok átlagos képminőségi indexe a bazális szegmentumoknál volt a legalacsonyabb (2,12 a bazális vs. 2,64 a midventrikuláris és 2,51 az apikális, valamennyire $p < 0,001$). A parasternális adatgyűjtésből az analizálható szegmentumok legalacsonyabb átlagos képminőségi indexe az apikális szegmentumoknak volt (2,09 apikális vs. 2,38 midventrikuláris, $p = 0,07$; 2,09 apikális vs. 2,66 bazális, $p < 0,01$).

5.2.2.2.4. A parasternalis adatbegyűjtés hozzáadott értéke. A 180 bazális szegmentum közül 14 (8%), a 180 midventrikuláris szegmentum közül 12 (7%) és a 150 apikális szegmentum közül 2 (1%) csak a parasternalis adatgyűjtés során volt ábrázolható. Ennek a 28 szegmentumnak az átlagos képminőségi indexe 2,93-nak bizonyult. A 28 szegmentumon túl további, apikális irányból ábrázolható 79 szegmentum (15%) képminősége jobbnak bizonyult parasternálisan adatgyűjtésből. A 492 szegmentumból számított (96%) összképminőségi index, melyhez mind az apikálisan, mind a parasternálisan begyűjtött adatokat felhasználtuk, 2,74-re javult ($p < 0,05$)

5.2.2.3. Az anatómiailag összeillő balkamrai szegmentumok egymás melletti vizsgálatának szerepe terheléses RT3DE során

5.2.2.3.1. A vizsgált betegpopuláció. A tanulmányban 34 egymás után következő (életkor: 57 ± 13 év, 22 férfi), sinus ritmusban levő, mellkasi fájdalom miatt terheléses vizsgálaton részt vevő beteg vett részt.

5.2.2.3.2. Dobutamin terheléses adatok. A szívfrekvencia a terhelés során 70 ± 12 ütés/percről 123 ± 23 ütés/percre, míg a szisztolés vérnyomás 127 ± 20 Hgmm-ről 141 ± 31 Hgmm-re emelkedett. A „contrast-enhanced” terheléses RT3DE vizsgálatok során mellékhatást nem észleltünk.

5.2.2.3.3. Myocardialis szegmentális vizualizálhatóság. A terhelés csúcán az 578 szegmentumból 434-t (76%) lehetett „konvencionális” terheléses RT3DE során analizálni. A „contrast-enhanced” 3D echokardiográfiás képalkotás során az analizálható BK-i szegmentumok száma 526-ra emelkedett (91%).

5.2.2.3.4. A szegmentális myocardialis ischaemiára vonatkoztatott interobszerver egyetértés. A két vizsgáló egyetértett a myocardialis ischaemia jelenlétében vagy hiányában 434 szegmentumból 387 esetén (egyetértés 89%, kappa 0,24) „konvencionális” 3D echokardiográfiás képalkotás során és 526 BK-i szegmentumból 477 esetén (egyetértés 91%, kappa 0,37) „contrast-enhanced” 3D echokardiográfia során. Az új 3D analízis szoftver segítségével ezek a számok lényegesen megjavultak: „konvencionális” vizsgálat során a 434 szegmentumból 430 (egyetértés 99%, kappa 0,83), míg „contrast-enhanced” 3D képalkotás során 526 szegmentumból 516 (egyetértés 98%, kappa 0,78) volt ábrázolható.

5.2.2.3.5. A koronária ellátási területi myocardialis ischaemiára vonatkoztatott interobszerver egyetértés. A két vizsgáló egyetértett a myocardialis ischaemia jelenlétében vagy hiányában a 102 koronária terület közül 81-ben (egyetértés 79%, kappa 0,28) „konvencionális” 3D képalkotás során és 92 esetben (egyetértés 90%, kappa 0,65) „contrast-enhanced” 3D képalkotás során. Az új 3D analízis szoftver segítségével ez a szám 98-ra emelkedett (egyetértés 96%, kappa 0,69) „konvencionális” 3D képalkotás során és 98-ra (egyetértés 96%, kappa 0,82) „contrast-enhanced” 3D képalkotás során.

5.2.2.4. A „contrast-enhanced” terheléses RT3DE diagnosztikus pontossága

5.2.2.4.1. A vizsgált betegpopuláció. A tanulmányban 45 egymás utáni, sinus ritmusban levő beteg vett részt, akiknél feltételezett koszorúér-betegség miatt diagnosztikus koronarográfia történt. A terheléses RT3DE során látott képminőség nem volt szelekciós tényező. A betegek közül 27 szedett béta-blokkolót (60%).

5.2.2.4.2. Koronarográfia eredménye. A koronarográfia 28 esetben mutatott szignifikáns koszorúérbetegséget (62%), ebből 15 esetben (54%) egyérbetegség, 6 esetben kétér-betegség (21%), míg 7 esetben háromér-betegség (25%) volt igazolható. A koszorúérbetegség a bal koronária leszálló szárát 17 betegben érintette (38%), míg 14 betegben a bal koronária körbefutó szárát (31%). A posterior keringés 23 esetben volt érintett (51%).

5.2.2.4.3. Dobutamin terheléses echokardiográfia eredménye. A terhelés során a szívfrekvencia (73 ± 14 ütés/percről 130 ± 21 ütés/percre) és a vérnyomás (125 ± 19 Hgmm-ről 143 ± 25 Hgmm-re) is megemelkedett. Atropin adására 13 esetben (29%) került sor, átlagos dózisa $0,6 \pm 0,2$ mg volt. Mellkasi fájdalom 10 betegben jelentkezett (22%), míg az EKG-n ST depresszió 5 esetben (11%) ($> 0,1$ mV horizontális vagy

descendáló). A terhelés befejezésének oka 34 esetben (76%) a célfrekvencia elérése volt, míg angina pectoris 5 esetben (11%) és szegmentális ST eltérés 2 esetben (4%). Új vagy rosszabbodó falmozgászavar a „contrast-enhanced” RT3DE során 19 betegben jelentkezett (42%).

5.2.2.4.4. A „contrast-enhanced” terheléses RT3DE diagnosztikus pontossága. Új vagy rosszabbodó falmozgászavart a 28 szignifikáns koszorúérbetegből 17 esetben lehetett detektálni (szenzitivitás: 61%) és a 17 szignifikáns koszorúérbetegséggel nem rendelkező betegből 2 esetben (specifititás 88%). Az egyér-betegség detektálásának szenzitivitása 8/15 esetben volt lehetséges (53%), kétérbetegségben 4/6 esetben (67%), míg háromér-betegségben 7/9 esetben (71%). A szignifikáns koszorúérbetegség detektálásának szenzitivitása és specifitása az anterior keringésben 9/17 (53%) és 26/28 (93%) volt. A szignifikáns koszorúérbetegség detektálásának szenzitivitása és specifitása a posterior keringésben 10/23 (43%) és 19/22 (86%) volt.

5.2.2.4.5. A „konvencionális” és a „contrast-enhanced” RT3DE összehasonlítása. A „second harmonic imaging - konvencionális” és a „contrast-enhanced” RT3DE eredményeinek összehasonlítása 35 betegben (78%) volt lehetséges. A „konvencionális” RT3DE során 532 szegmentumot (89%) lehetett nyugalomban vizsgálni, míg 472 szegmentumot (78%) a terhelés csúcsán. A teljes BK-i myocardialis szegmentális vizualizálhatósági index értéke a kontrasztanyag alkalmazása mellett nyugalomban $2,5 \pm 1,2$ -ről $3,2 \pm 1,0$ -re ($p < 0,001$), míg a terhelés csúcsán $2,3 \pm 1,2$ -ről $3,1 \pm 1,0$ -re nőtt ($p < 0,001$). Nem voltak regionális különbségek a kontrasztanyag használata mellett észlelhető javulásban.

A két vizsgáló egyetértett a myocardialis ischaemia diagnózisában a 35 betegből 26 esetben (74%, kappa = 0,44) „konvencionális” terheléses RT3DE során, míg 30 esetben a „contrast-enhanced” terheléses RT3DE során (86%, kappa = 0,69). A 35 betegben „contrast-enhanced” terheléses RT3DE során a szenzitivitás 50%-ról 55%-ra, míg a specificitás 69%-ról 85%-ra nőtt.

6. Megbeszélés

6.1. A noncompaction cardiomyopathia real-time három-dimenziós echokardiográfiás vizsgálata

6.1.1. A noncompaction cardiomyopathia

6.1.1.1. A noncompaction cardiomyopathia jellemzői. A noncompaction cardiomyopathiát (NCCM) a kamrai izomszövet tömörödésének, kompaktálódásának hiánya következtében létrejövő szivacszerű klinikai kép jellemzi, mely elsősorban a BK-t, ritkábban a jobb kamrát, vagy mindkettőt érintheti. A kórkép első leírásában még kamrai szinuszoidosnak nevezték, majd a betegség eredetének tisztázását követően terjedt el a noncompaction cardiomyopathia kifejezés. Az elmúlt évtizedek alatt szerzett klinikai tapasztalatok igazolták, hogy az NCCM gyakran jár együtt a szívelégtelenség, különböző ritmuszavarok és a szisztémás embolizáció relatíve magas incidenciájával. Első hazai leírása 2002-ből származik.

A betegség egy relatíve ritka primér cardiomyopathia, melyben mindkét nem érintett lehet. A kórkép lehet familiáris vagy sporadikus előfordulású, utóbbi némely betegben kromoszóma rendellenesség következménye lehet. A felnőtt betegek többségében autoszomális domináns öröklődésű a betegség, de X-kromoszómához kötött formát is leírtak már. Néhány, a betegség kialakulásáért tartott gén a következő: G4.5

(tafazzin gén): α -dystrobrevin gén (DTNA); FKBP12 gén; lamin A/C gén; Cypher/ZASP (LIM, LDB3) gén stb. Pathogenezisében az embrionális endomyocardialis morfogenezis során kialakuló kompaktálódási folyamat leállása állhat. Normális esetben a myocardium kompaktizálódása az epicardium felől az endocardium felé, míg a szív bazális része felől az apex fele történik. Ezek a tények is megmagyarázzák, miért az endocardiális oldalon találunk eltéréseket NCCM-ben szenvedő betegekben és miért érintett szinte mindig a BK csúcsi szegmentuma.

Az NCCM echokardiográfiás diagnosztikájára számos kritérium-rendszer vezetett be, saját gyakorlatunkban a legszéleskörűbben használt, a Módszerek részben leírt Jenni-féle kritérium-rendszert használják-ajánlják. Sajnos a jelenleg elérhető irodalom a RT3DE használhatóságáról NCCM-s betegekben limitált. Ennek oka a RT3DE készülékek elterjedtségében, magasabb árban és az NCCM diagnosztikája alatt kezelt betegek limitált számában keresendő. A közlemények többsége esetleírás, melyben NCCM-s betegekben látható típusos echoképet, esetleges thrombus meglétét és vizsgálhatóságát, Ebstein anomáliával, kettős orificiumú mitrális billentyűvel szövődött, valamint izolált jobb kamrai és biventrikuláris formákat ismertetik. Jelenleg kevés közlemény foglalkozik a RT3DE használhatóságával NCCM-s betegek kisebb szériáján.

6.1.1.2. A balkamrai térfogatok és funkció vizsgálata RT3DE-vel. Számos tanulmány igazolta, hogy a RT3DE alkalmas a BK-i térfogatok és BK-EF pontos mérésére és szoros korrelációt mutat a MRI-vel, mint aranystandard módszerrel mért adatokkal. Ahogy az korábban bemutatásra került, a mátrix transzducerrel rögzített piramis alakú 3D adatbázisból speciális szoftverek segítségével térbeli modellt tudunk alkotni a BK belfelületéről. A módszer előnye nemcsak pontosságában rejlik (hiszen a térbeli modell térfogata a BK térfogatával egyenlő és a szív ciklus bármely szakaszában mérhető),

hanem abban is, hogy szegmentumokra lebontva számíthatunk szegmentális (vagyis minden egyes szegmentumra vonatkoztatott) BK-i térfogat-értékeket.

NCCM esetén azonban speciális problémákat is fontolóra kell vennünk: hol határozzuk meg az endocardiális határt: a recesszusok külfelületén, vagy rajzoljuk körbe a recesszust? Amennyiben figyelembe vesszük, hogy a BK egy-egy recesszusa egy szív ciklus alatt 100%-s ejekciós frakcióval „dolgozik” (vagyis teljesen kiürül), akkor talán a recesszus körberajzolása, annak nyitott állapotában nem szükséges. További problémát jelenthet a 2D echokardiográfiához képest gyengébb képminőség, mely a jelenleg elérhető RT3DE rendszerek velejárója. Ezt a problémát echokardiográfiás kontrasztanyag használatával javíthatjuk, ahogy ezt egy NCCM-s esetben is igazolták.

Mivel a módszer lehetővé teszi nemcsak a globális, vagyis a BK egészére, hanem egyes BK-i szegmentumokra vonatkoztatott, szív ciklusnak megfelelő térfogatértékek és BK-EF kiszámítását, így fenn áll a lehetősége bizonyos klinikumban felmerülő kérdések megválaszolására. Ilyen lehet például, hogy milyen szerepe van a nem-kompaktált és a kompaktált BK-i szegmentumoknak a globális szisztolés diszfunkció kialakításában NCCM-s betegekben. A fent részletezett vizsgálataink eredményei azt mutatják, hogy a kompaktált és nem kompaktált BK-i szegmentumokra vonatkoztatott regionális térfogatértékekben nincs különbség, hasonló mértékben emelkedettek a kontrollok szegmentumaihoz képest. Abban az esetben, amikor a szegmentális szisztolés funkciót hasonlítottuk össze, a kompaktált és nem kompaktált BK-i szegmentumok esetén egyaránt csökkent regionális EF értékeket találtunk. Ezek az eredmények azt sugallhatják, hogy a kompaktált és a nem kompaktált szegmentumoknak hasonló kóros szerepe lehet a BK-i szisztolés diszfunkció kialakulásában NCCM-ben szenvedő betegekben.

Fazio és *mtsai* szoros korrelációt találtak az NCCM-ben észlelhető, szöveti Doppler-echokardiográfia során diagnosztizált szisztolés és diasztolés diszfunkció között: valamennyi diasztolés diszfunkciót mutató betegnél észlelhető volt súlyos fokú szisztolés diszfunkció is. Korábbi tanulmányok szerint a nem-kompaktált és a kompaktált BK-i szegmentumoknak különböző szerepük van a globális BK-i diszfunkció kialakításában. Saját tanulmányunkban a kompaktált BK-i szegmentumok 3/4 része mutatott falmozgászavart, mely eredmény egyezést mutat a mások által publikáltakkal, akik ezt az arányt 58%-82% közöttinek teszik. Habár a nem-kompaktált szegmentumok WMSI-jét szignifikánsan alacsonyabbnak találtuk, a WMSI-ben észlelhető aktuális különbség a kompaktált szegmentumokhoz képest kevésnek bizonyult [0,20]. Lofiego és *mtsai* relatíve kisebb WMSI csökkenést írtak le nem-kompaktált szegmentumokra vonatkoztatva a kompaktáltakhoz képest. Ezt az eredményt a szerzők inkább a (nem mért) alacsonyabb fal terheléssel, nem pedig a hypertrophizáltabb nem-kompaktált BK-i szegmentumok gyengébb „belső” kontraktilitásával magyarázták. Más szempontokat is érdemes figyelembe venni, amennyiben eredményeinket Lofiego és *mtsai* tanulmányához hasonlítjuk. Vizsgálataink során a standard BK-i 17-szegmentum modellt használtuk, míg a másik tanulmányban a BK-i 16-szegmentum modellt alkalmazták. Másrészt néhány NCCM-s betegünk esetében szignifikáns mértékű remodelling is létrejöhetett, mely eredményeinket befolyásolhatta (szekunder dilatáció, hypertrophia, vagy akár progresszív szívelégtelenség stb.). További eltérés a két tanulmány között, hogy a regionális falmozgászavarok súlyosabbak voltak betegeinkben, továbbá kisebb számú NCCM beteget vizsgáltunk, mely saját tanulmányunk egyik fontos limitációja is lehet.

Ahhoz, hogy jobban jellemezhesük a regionális BK-i funkciót, vizsgálataink során a regionális BK-i térfogatváltozásokat mértük RT3DE során. Mind a kompaktált, mind a nem-kompaktált szegmentumok szív ciklusos regionális térfogatváltozásaiból

számított regionális BK-EF értékek alacsonynak bizonyultak. Adataink elemzésekor azt is figyelembe kellett venni, hogy a szomszédos nem-kompaktált BK-i szegmentumok okozhatták-e a kompaktált BK-i szegmentumok regionális szisztolés diszfunkcióját. Vizsgálataink során a kompaktált BK-i szegmentumok regionális EF értékei függetlennek bizonyultak a szomszédos nem-kompaktált BK-i szegmentumok számától, vagyis közel ugyanolyan mértékben bizonyultak csökkentnek. Ebből adódóan nem valószínű, hogy a kompaktált BK-i szegmentumok regionális diszfunkciójának kialakításában ennek lényeges szerepe lett volna. Erre a jelenségre definitívebb választ a strain-rate tanulmányok adhatnának, habár a nem-kompaktált myocardium természetéből adódóan (bonyolult myocardialis szál-orientáció) a regionális deformáció számítása számos nehézségbe ütközhet. Ráadásul lehetetlen a mély endocardiális recesszusokkal bíró nem-kompaktált szegmentumok valódi endocardiális határának követése is. Bár ahogy korábban is említettük, ha feltételezzük, hogy egy recesszus szisztole alatt teljesen kiürül, akkor a nem-kompaktált szegmentumok aktuális regionális BK-EF értéke valamivel magasabb lehet a valóságban. Ez a tény pedig felhívhatja a figyelmet a kompaktált szegmentumokhoz köthető alacsony regionális BK-EF értékek fontosságára.

6.1.1.3. A bal kamrai izomtömeg mérése. Irodalmi adatok alapján igazolást nyert, hogy a RT3DE alkalmas módszer a BK-i izomtömeg pontos lemérésére is. Bizonyítást nyert az is, hogy a RT3DE alkalmas lehet a trabeculák és a kompaktált/nem-kompaktált izomtömeg mérésére is. Hasonlóan a BK funkció vizsgálatához, a BK endocardiális határának definiálása az esetek egy részében azonban nem mindig egyértelmű, pl. a kép felbontóképessége, a recesszusok figyelembevétele stb. miatt.

6.1.1.4. A mitrális annulus vizsgálata. A RT3DE nagy előnye, hogy a szív billentyűit és annulusait szemből, 'en-face' engedni vizsgálni. Ilyenkor a 3D adatbázisba illesztett BK-t oly módon szeleteljük, hogy a vizsgálni kívánt billentyű és annak annulusa szemből (akár a pitvar, akár a kamra felől is) könnyen vizsgálhatóvá válják. Jelenleg csak saját klinikai vizsgálataink történtek NCCM-s betegekben a mitrális billentyűvel és annak annulusával kapcsolatban. A RT3DE során mérhető morfológiai és funkcionális MA paraméterek számításának módját a Módszerek részben részletesen ismertettük.

Saját eredményeink alapján a RT3DE során mért MAA nagyobb, míg a funkcionális paraméterek értéke alacsonyabb az NCCM-s betegekben a kontrollokhöz képest, mely együtt jár a mitrális regurgitáció magasabb prevalenciájával és fokával. Az NCCM-s betegek MA mérete a kontrollok és a DCM-s betegeké közé esett, míg a MA funkcionális paraméterek hasonlóak voltak a DCM-s betegekben találtakhoz. Ezek az eltérések nem mutattak összefüggést a nem-kompaktált szegmentumok számával, vagyis a nem-kompaktálódás fokával. Összefüggés volt azonban kimutatható a BK-i szisztolés funkció (BK-EF) és a mitrális annulus funkciója (MAFAC_{3D}) között.

Ismert tény, hogy a MA megnagyobbodása a mitrális lemezek koaptációjának csökkenéséhez és a mitrális regurgitáció incidenciájának és súlyosságának emelkedéséhez vezethet. A MA pontos lemérése ezért elsőrendű fontosságú a megfelelő méretű gyűrű, annuloplasztikus eszköz vagy sztentelt műbillentyű kiválasztásához a mitrális billentyűt érintő invazív ellátás során. A közelmúltban megjelent tanulmányokban igazolást nyert, hogy a RT3DE alkalmas módszer a MA méretének és funkciójának megítélésére kontroll esetekben, HCM-s, valamint DCM-s betegekben: a MA dilatációját írták le mind HCM-ben, mind DCM-ben, azonban míg a MA funkciója emelkedett volt HCM-s betegekben, addig a DCM-s betegekben csökkentnek bizonyult a kontrollok értékeihez képest.

Köszönhetően az NCCM relatíve „rövid történetének”, jelenleg még kevésbé ismertek és leírtak a betegséggel együttjáró valvularis eltérések. Ali és *mtsai* bemutatták, hogy a mitrális regurgitáció a mitrális billentyűlemezek elváltozásaival és abnormis koaptációjával jár együtt olyan NCCM-s betegekben, akiknél a BK-i funkció megtartott.

Saját tanulmányukkal kapcsolatban azonban néhány limitációra hívnánk fel a figyelmet. Az NCCM-s és DCM-s betegek adatai között fennálló különbségek összefüggésben lehetnek azzal, hogy a DCM-s betegekben észlelhető BK-i diszfunkció súlyosabb volt, mint az NCCM-s betegekben. További fontos nehézséget okozott a RT3DE egyik kulcsfontosságú limitációja, miszerint a vizsgálat időpontjában a betegnek sinus ritmusban kell lennie, vagyis arhythmológiai probléma fennállása esetén RT3DE-vel nem vizsgálható.

6.1.1.5. A bal pitvar vizsgálata. A RT3DE lehetővé teszi a BP morfológiai és funkcionális vizsgálatát, melyre ma már több lehetőségünk is van. Igazolást nyert, hogy a RT3DE alkalmas módszer lehet a BP-i térfogatértékek szív ciklusos változásának korrekt mérésére (hasonlóan a BK-i térfogatok méréséhez). Egy másik megoldás a Módszer részben leírt vizsgálat segítségével a BK diasztolés funkciójának jellemzése oly módon, hogy a BP pitvari szisztolében kifejtett erejének nagyságát jellemző bal pitvari ejekciós erőt (LAEF) számítjuk ki. NCCM-s betegekben a LAEF értékét magasabbnak találtuk a kontroll esetekéhez képest, melyet a diszfunkciós BK-val szembeni magasabb kompenzáló BP-i munka jeleként értékelhetünk.

A LAEF a klasszikus Newtoni törvényeken alapuló érték, mely lehetővé teszi a BP-i szisztolés funkció élettani értékelését és egy potenciálisan használható index a BK-i diasztolés teljesítmény BP-i hozzájárulásának jellemzésére. Amellett, hogy az NCCM-ben észlelhető BK diszfunkció patofiziológiai mechanizmusa nem kellően tisztázott (lásd

előző fejezet), kevés információ áll rendelkezésre az NCCM-ben észlelhető BP-i funkcióról. Manning és *mtsai* mutatták be a LAEF számításának non-invazív lehetőségeit a BP-i funkció jellemzésére. Munkacsoportunk korábban igazolta, hogy a RT3DE alkalmas és használható módszer a LAEF mérésére: értéke magasabbnak bizonyult HCM-ben a kontrollokhöz képest. Nagyobbnak találtuk obstruktív HCM-ben a nem obstruktív formához képest. A MAA_{3D} segítségével számított $LAEF_{3D-MAA}$ magasabbnak bizonyult a HCM-s betegekben, mint a „mitrális billentyű area”-val számított formulával nemcsak 2D echokardiográfia, de RT3DE során is.

A jelen tanulmányban az NCCM-s esetek 41%-a volt NYHA II-III. funkcionális osztályú szívelégtelen beteg. Triposkiadis és *mtsai* által publikáltak szerint a szívelégtelen betegekben a LAEF és a BP-i kinetikus energia magasabb a kontrollokhöz képest. Ez valószínűleg a BP-i dilatációnak köszönhető, amellyel a BP kompenzál a csökkent BP-i szisztolés rövidülésért és növeli a BP-i aktív kiürítési térfogatot és a BP hozzájárulását a BK-i kardiális outputhoz. Ezzel ellentétben más szerzők csökkent BP-i kinetikus energiát találtak kifejezett szívelégtelenségben szenvedőkben (NYHA III. funkcionális osztályú szívelégtelen betegekben). A BP-i szisztolés elégtelenség hozzájárulhat a közepesből a kifejezett szívelégtelenségbe való átmenetbe is.

A BP-i szisztolés funkció vizsgálata során fontos figyelembe vennünk más faktorokat is, melyek a LAEF értékét befolyásolhatják. A kor lényeges hatással van a LAEF értékére, mely a saját vizsgálatainkra is befolyással lehetett. Szignifikáns különbség azonban nem volt igazolható az NCCM-s betegek és a kontrollok életkora között. A BP-i szisztolés funkció eltéréseket mutat sinus-csomó betegségben és paroxizmális pitvarfibrillációban is. Saját beteganyagunkban azonban valamennyien sinus ritmusban voltak, így ez a paraméter nem befolyásolhatta eredményeinket. Cioffi és *mtsai* igazolták, hogy a BK-i geometria szintén befolyásolhatja a BP méretét és

funkcióját. A koncentrikus BK hypertrophia-minta összefüggést mutat a legnagyobb BP-i térfogatokkal és a legnagyobb LAEF-fel, mely eredmények azt sugallhatják, hogy a krónikus nyomásterhelés, nem pedig a térfogatterhelés stimulálhatja a BP-t a munkaterhelésének növelésére. A BP-i dilatáció krónikus mitrális regurgitációt eredményezhet, melynek szintén hatása lehet a BP szisztolés funkciójára. Egy másik fontos limitáció, hogy a BP-i kontrakció egyrészt előre, a mitrális billentyűn keresztül megvalósuló, a BK fele irányuló áramlást eredményez, másrészt hátrafele, a pulmonáris vénák felé irányuló (vissza)áramlást. Jelen tanulmányunkban azonban csak az előrefele irányuló áramlást elemeztük.

6.1.1.6. Összefoglalás és jövőkép. Jelenleg még sok mindent nem tudunk a NCCM-ről, de évről-évre egyre több klinikai adat válik elérhetővé erről a furcsa kórképről. Valószínűnek tűnik, hogy nem is olyan ritka betegség, mint amilyenek eredetileg tűnt, mivel feltételezhetően lényegesen aluldiagnosztizált és valamilyen más cardiomyopathia diagnózisa alatt már jelenleg is sok NCCM-s beteg áll orvosi felügyelet alatt. Remélhetőleg a RT3DE sokat fog nekünk segíteni abban, hogy újabb és újabb információhoz jussunk a betegséggel kapcsolatban, és sok beteg juthasson végre korrekt diagnózishoz. A RT3DE-ban rengeteg lehetőség van, mely NCCM-ben még nem vizsgált és publikált, de várhatóan a módszer terjedésével a közeljövőben megtörténik (pl. BK-i szegmentumok szinkronicitási jellemzőinek vizsgálata, terheléses protokollok használata, BP-i térfogatváltozások vizsgálata, billentyűk vizsgálata stb.).

6.2. A „contrast-enhanced” real-time három-dimenziós echokardiográfia használhatósága a balkamrai térfogatmérések és dobutamin terhelés során

6.2.1. A „contrast-enhanced” real-time három-dimenziós echokardiográfia szerepe a balkamrai térfogatmérésekben

A 2D echokardiográfia a jelenleg leggyakrabban alkalmazott képalkotó eljárás, melynek segítségével a BK funkciója non-invazív módon elemezhető. A módszer elfogadottsága ellenére ismertén számos limitációval küzd: ilyen a BK alakjából adódó vizsgálati nehézségek és a magas intra- és interobszerver variabilitás. A RT3DE esetén ezek a nehézségek az esetek nagy részében megoldhatók, hiszen a BK térbeli vizsgálatakor a valós térfogatértékeket mérjük, így a diagnosztikus pontosságot növeljük. A technológiai fejlesztések ellenére azonban RT3DE esetén a képminőség még mindig rosszabb, mint 2D echokardiográfia során. Előfordul, hogy még jó minőségű echokardiográfias felvételek esetén is nehézkes a BK-i endocardium pontos és korrekt követése. 2D echokardiográfias tanulmányokban az endocardiális határ felismerése echokardiográfias kontrasztanyag használata mellett együtt járt a BK funkció vizsgálatának csökkent intra- és interobszerver variabilitásával, így jogosan merül fel a kérdés: milyen szerepe lehet a kontrasztanyagok képalkotásnak RT3DE során.

A jelen tanulmányban igazolást nyert az a tény, hogy az echokardiográfias kontrasztanyag használatának segítségével RT3DE során az endocardiális határ detektálása lényegesen javítható. A gyengén vagy közepesen vizualizálható szegmentumok száma 60%-kal csökkent a kontrasztanyag használatát követően, elsősorban az anterior és az anteroseptális szegmentumok képminősége javult. A midventrikuláris, általában nehezen vizsgálható BK-i kontúr felismerése is javult. A kontrasztanyag melletti képalkotás javította a diagnosztikus pontosságot, és szorosabb

korreláció volt igazolható a RT3DE és az MRI között is. A “limits of agreement” analízis során nagyobb egyetértés volt igazolható, bár az átlagértékek nem különböztek.

Az alcsoportanalízisben, a gyenge-közepes képminőségű betegek esetén kontrasztanyag használata mellett olyan képminőség volt elérhető, mint a közepes-jó képminőségű betegeknél kontrasztanyag használata nélkül. Hasonlóan a reprodukálhatóság javulása is észlelhető volt, mely az inter- és intraobszerver variabilitásra vonatkoztatott “limits of agreement” beszűkülésével volt igazolható. Caiani és mtsai nem találtak javulást kontrasztanyag használatát követően, és felvetették annak lehetőségét, hogy csak végdiasztolé és végszisztolé esetén (duálisan), nem pedig folyamatosan kellene az adatokat vizsgálat közben rögzíteni. Szerintük így csökkenthető lenne a buborékok destrukciója, és ezáltal a BK-i térfogat alulbecslése. Mi hasonló korrelációt és egyetértést találtunk folyamatos infúzió mellett duális triggerelés nélkül. Nem észleltük a BK inkomplett vizualizációját, mely a buborékok destrukciójának következménye lett volna a folyamatos képalkotás mellett. Ez magyarázható akár a különböző képalkotási protokollal is, mivel mi a kontrasztanyagot bólusban adtuk, nem pedig folyamatos infúzió formájában. A megfelelő időben adott bolus-injekciók relative stabil BK-i kontrasztanyag koncentrációt eredményeztek a rögzítés fázisában. Másrészt az adatanalízis és a nyugalmi képminőség-adatok közötti különbségek is magyarázhatják a két vizsgálat eltérő eredményeit. Mindenesetre egyik tanulmányban sem voltak a betegek az echokardiográfias kép alapján szelektálva.

A tanulmányban MRI vizsgálatok is történtek, ilyenkor a keresztmetszeti képek elemzése alapján történik a BK-i térfogat kiszámítása (disk summation = számos keresztmetszeti kép összerakása segítségével). Ez a módszer nem optimális az apexhez közel (műtermék esélye) és a mitrális billentyű felismérésében is nehézségek lehetnek. A legbazálisabb keresztmetszeti képekben az aortagyök és a bal pitvar részei is

szerepelhetnek a rekonstrukció során, mely magyarázhatja a RT3DE és az MRI során mért térfogatértékek közötti különbséget. Ez a hiba csökkenthető, amennyiben csökkentjük az MRI során kapott szeletek vastagságát és növeljük a keresztmetszeti képek számát (bár ez növelheti a képalkotás idejét). Mindenesetre a jelen tanulmány célja a két RT3DE képalkotó módszer összehasonlítása volt az aranystandardnak tekinthető módszerrel (MRI).

6.2.1.1. Összefoglalás. Vizsgálataink eredménye alapján elmondhatjuk, hogy az echokardiográfias kontrasztanyag használata javítja a BK vizualizációját és funkciójának becslését RT3DE során.

6.2.2. Terheléses „contrast-enhanced” real-time három-dimenziós echokardiográfia

6.2.2.1. A terheléses echokardiográfia. A terheléses echokardiográfia az egyik legszélesebb körben és legtöbb indikációban alkalmazott terheléses módszer a kardiológiában. A módszernek nagy jelentősége van a koszorúérbetegség diagnosztikájában, valamint kiemelt szerepet játszik a kardiális rizikó felmérésében. Terheléses echokardiográfia során a BK-i szegmentumok mozgásának elemzését végezzük standardizált farmakológiai terheléses protokollok során a terhelés különböző fázisaiban: nyugalomban, (alacsony és) csúcsdózis esetén, valamint a visszatérés fázisában. A módszer lényege, hogy koszorúérbetegség esetén a terhelés során myocardialis ischaemiát provokálunk, melyet regionális falmozgászavar(ok) képében tudunk ábrázolni. A módszer diagnosztikus és prognosztikus értéke széleskörűen tisztázott, bár ismertek limitáló tényezői is, mint a nem tökéletes képminőség vagy a vizsgáló-függőség (szubjektivitás), mely nagy inter- és intraobszerver variabilitással járhat együtt.

6.2.2.2. A RT3DE teoretikus előnyei terhelés echokardiográfia során. RT3DE számos előnyt kínál a 2D echokardiográfiához képest, mivel annak engedi láttatni a szívet, ami valójában: egy 3-dimenziós szervnek. A tapasztalatok azt sugallják, hogy a RT3DE használatát könnyű megtanulni és kezelni, vagyis a „learning curve” rövid. Az irodalomban széleskörűen igazolták, hogy a RT3DE szoros korrelációt mutat a kardiális MRI-vel, mint aranystandarddal összehasonlítva a BK-i térfogatok, izomtömeg és EF mérésében, ahhoz hasonló reprodukálhatósággal. RT3DE során olyan nézetekből vizsgálhatjuk a szívet (pl. keresztmetszeti kép stb.), melyet az eddigi echokardiográfias módszerek nem, vagy nem ilyen formában. A keresztmetszeti képek készítése jobban értelmezhetővé teheti a látottakat más non-invazív képalkotó diagnosztikával (MRI, CT) foglalkozó kollégák számára is.

A terheléses RT3DE további előnye, hogy a terhelés különböző stádiumaiban egyetlen 3D adatbázis begyűjtése elegendő egyetlen ablakból. Ez a módszert rendkívül gyorsá teszi, melynek fontossága a gyorsan változó állapotú, terhelés alatt álló szív vizsgálatához nem kérdéses. Így a módszer megengedi, hogy relatíve rövid idő alatt több 3D adatbázist gyűjthessünk be a terhelés azonos stádiumában, mely elősegítheti a legjobb képminőségű adatok későbbi kiválasztását. A terhelés különböző stádiumaiban, a 3D adatbázisokból azonos falrészletek választhatók ki, mely elősegítheti azok pontos összehasonlítását. A RT3DE segíthet abban is, hogy kérdéses mozgású falrészletek akár több irányból is vizsgálhatóvá tehetőek (pl. apikális hosszmetzeti és keresztmetszeti irányból), mely segítheti a korrekt diagnózis felállítását. Ez a lehetőség segítheti a kisebb ischaemiás BK-i régiók identifikálását is. Teoretikusan a RT3DE segíthet a szegmentumokra vonatkoztatott BK-i térfogatok és EF mérésében, mely akár a szegmentális falmozgászavar kvantifikálását eredményezheti (ahogy azt korábban már bemutattuk).

6.2.2.3 A RT3DE limitáló jellemzői terheléses echokardiográfia során

6.2.2.3.1. Térbeli és időbeli felbontóképesség. Sajnos a jelenleg elérhető RT3DE rendszerek jellemzője az alacsony térbeli és időbeli felbontóképesség, melynek alapvetően fizikai okai vannak. A jelenleg használatban lévő RT3DE rendszereknek ahhoz, hogy az egész BK-t ábrázolhatóvá tehesük 1, 4 vagy 7 szívciklusnyi idő szükséges. Amennyiben több mint egy szívciklusnyi időre van szükségünk, akkor a BK-i résztérfoogatokat ('kispiramisok') a készülék automatikusan összeilleszti létrehozván egy teljes 'piramist'. Ilyenkor sajnos a részhalmazok határán diszkontinuitások lehetnek, melynek okaként a transzducer elmozdulása, a beteg mozgása (pl. terhelés csúcán kifejezett légzőmozgások), a szívfrekvencia variabilitása, vagy valamilyen arrhythmia stb. szerepelhet. Ezek a problémák még kifejezettebbek lehetnek kontrasztanyag használatát követően (pl. ha a BK feltelődése kontrasztanyaggal nem tökéletes, tehát a BK különböző részei más-más feltelődési stádiumban vannak). További fontos tényező terheléses echokardiográfia során (amikor a szívfrekvencia magas) a lehető legtökéletesebb képminőség eléréséhez az optimális beállítás fontossága kontrasztanyag használata során (pulse inversion és power modulation beállítások elhagyása).

6.2.2.3.2. Az anterior fal vizualizálhatósága. Terheléses echokardiográfia során az anterior fal láthatósága kifejezetten fontos. Ahogy azt saját tapasztalataink is mutatják, a jelenlegi rendszerek mellett terheléses RT3DE során az anterior fal szegmentumainak több mint fele nem ábrázolható értékelhető módon. Ennek oka lehet a régebbi RT3DE transzducerek nagyobb érintkezési felülete („footprint”), mely a borda mögött leárnyékolhat (X4 mátrix transzducer vs. S3 transzducer = 24 x 20 vs. 24 x 15 mm). Ebben az esetben megoldást jelenthet egy addicionális 3D adatbázis begyűjtése parasternális irányból a bazális és mid-anterior fal ábrázolására, de ekkor a vizsgálat

gyorsasága elvész (39) Másik lehetőség a transzducer footprint-jének csökkentése lehet, erre jó példa az X3-1 transzducer, melynek mérete az S3 transzducerével megegyező. További megoldás lehet az echokardiográfias kontrasztanyag használata.

6.2.2.3.3. 'Négyosztatú ábrázolás' (Quad-screen). Ma már elérhetőek és széleskörben alkalmazottak olyan szoftverek, melyek segítségével a 2D terheléses echokardiográfia során, a terhelés különböző stádiumaiban a BK különböző standardizált nézetekben rögzíthető (csúcsi 4-, 3- és 2-üregi képek), és az így rögzített adatok a terhelés végén szimultán, szinkronizálva vizsgálhatók. Jelenleg sajnos a kereskedelmi forgalomban még nem érhető el olyan szoftver, melynek segítségével a terhelés különböző stádiumaiban rögzített 3D adathalmazokat tudnánk így vizsgálni. Szükség lenne egy olyan szoftverre, mely a terhelés különböző stádiumaiban rögzített 3D adathalmazokban levő BK-t és annak szegmentumait „felismeri”, standardoknak megfelelően „szeleteli”, anatómiailag egymáshoz „illeszti”, majd a szegmentumok mozgását szinkronizálja. Saját fejlesztésű Stress4Qlab szoftverünk segítségével bebizonyítottuk, hogy egy ilyen 3D analízis szoftver alkalmazása a BK szinkronizált vizsgálatára javítja a myocardialis ischaemia diagnosztizálásában az interobszerver egyetértést.

6.2.2.4. Fontosabb klinikai terheléses RT3DE tanulmányok. Jelenleg még nagyon kevés tanulmány áll rendelkezésünkre, mely a RT3DE használhatóságát vizsgálta volna terheléses protokollok során. Az első közlemény Zwas és *mtsai* nevéhez fűződik, akik a Volumetrics Medical Imaging RT3DE rendszerét alkalmazták treadmill terhelés során (90). Ahmad és *mtsai* ugyanazt a Volumetrics RT3DE rendszert használták dobutamin terhelés során, szerintük az ischaemia detektálásában a RT3DE jobbnak bizonyult a 2D echohoz képest, és a terhelések során magas vizsgálok közötti egyetértést találtak.

Matsumura és *mtsai* a terheléses 2D echokardiográfiás módszert már az un. második-generációs Philips Sonos 7500 RT3DE rendszerhez hasonlították. Ebben a tanulmányban a terheléses TI-201 SPECT szolgált a myocardialis ischaemia referencia standardjával. A szegmentumok magas ábrázolási aránya mellett a terheléses RT3DE és 2D echokardiográfia hasonlóan magas arányban volt képes a myocardialis ischaemia detektálására [75% vs. 75%]. Takeuchi és *mtsai* a kontrasztanyag adásának hatását vizsgálta dobutamin terheléses RT3DE-t során, a terhelés csúcán a szegmentumok 97%-t tudták ábrázolni. A terheléses 2D echokardiográfia és a RT3DE között a falmozgászavarok megítélésében azonban csak mérsékelt egyetértést találtak, elsősorban a bal koronária leszálló ágának megfelelő ellátási területen. Pulerwitz és *mtsai* lényeges javulást észleltek a BK-i szegmentumok ábrázolhatóságában a kontrasztanyag adását követően [75% vs. 97%], melyet saját vizsgálataink is megerősítettek [76% vs. 90%]. Aggelli és *mtsai* szerint a terheléses RT3DE jobban használható a csúcsi falmozgászavarok megítélésére a terheléses 2D echokardiográfiánál. Yang és *mtsai* a terheléses 2D echokardiográfiás eredményeket hasonlította biplán és biplán-vezérelte RT3DE-hoz, eredményeik alapján a RT3DE alkalmasnak tűnt a koszorúérbetegség diagnosztikájára. Walimbe és *mtsai*, valamint Leung és *mtsai* egy-egy új módszert mutattak be, mellyel a kvantitatív RT3DE klinikai használhatóságát demonstrálták az ischaemia detektálására. Saját vizsgálataink szerint a 2008-ban elérhető rendszerek mellett a terheléses RT3DE a teoretikus előnyök ellenére csak közepes diagnosztikus érzékenységgel bír a koszorúérbetegség diagnosztikájában, köszönhetően az alacsony térbeli és időbeli felbontóképességnek. Yoshitani és *mtsai* által publikáltak szerint a multislice (keresztmetszeti) és multiplane (hosszmetszeti) képek együttes használata javította a koszorúérbetegség diagnózisát. Saját tanulmányunkban igazoltuk, hogy az addicionális parasternális adatgyűjtés csökkenti a nem vizualizálható szegmentumok

számát és javítja a képminőséget terheléses RT3DE során. Hasonlóan, az anatómiai illesztést, a terhelés különböző stádiumaiban begyűjtött 3D adathalmazok szinkronizálását és egymás melletti vizsgálatát lehetővé tevő speciális 3D analízis szoftver javítja az interobszerver egyetértést terheléses RT3DE során. Varnero és *mtsai* a dipiridamol terheléses RT3DE klinikai használhatóságát mutatta be. Badano és *mtsai* szerint a dipiridamol terheléses RT3DE rövidebb akvizíciós és analízis idővel jár együtt a 2D echokardiográfiához képest, ahhoz mérhető diagnosztikus pontossággal. A real-time adenzin terheléses kontraszt echokardiográfiát a myocardialis falmozgások és perfúzió becslésére alkalmas módszernek találták olyan betegekben, akiknél feltételezett koszorúérbetegség volt.

6.2.2.5. Az ultrahangos kontrasztanyag használatának hatása a képminőségre terheléses RT3DE során

Az általunk elvégzett tudományos vizsgálat eredményei alapján a következő megállapításokat tehetjük: [1] a myocardialis szegmentumok relatíve nagy száma „konvencionális” terheléses RT3DE során gyengén vizualizálható, [2] a kontrasztanyag használata szignifikánsan csökkenti a gyengén vizualizálható myocardialis szegmentumok számát, [3] a kontrasztanyag használata javítja az interobszerver egyetértést a myocardialis ischaemia diagnózisában

Mint tudjuk, a dobutamin terheléses 2D echokardiográfia a terhelés-indukálta falmozgászavarok detektálásán alapszik. A falmozgászavarok felismeréséhez az endocardiális határ ábrázolásának kiemelt jelentősége van. Sajnos a napi rutin során láthatjuk, hogy a betegek jelentős számában az echokardiográfias ablak nem optimális, de a „second-harmonic imaging” és az echokardiográfias kontrasztanyagok használata képes javítani a BK-i endocardium vizualizációját dobutamin terheléses 2D echokardiográfia

során. A RT3DE képek minősége természetüknél fogva rosszabb a 2D echokardiográfia során észleltekhöz képest, köszönhetően az alacsony „frame rate”-nek, ultrahang nyalábok számnak stb. Ebből adódóan a kontrasztanyagok használatának teoretikusan kiemelt szerepe van a RT3DE képminőségének javításában terheléses vizsgálatok során.

Saját, nem szelektált betegeinkben, a BK-i szegmentumok 24%-t nem lehetett ábrázolni „konvencionális” terheléses RT3DE csúcán. Különösen az anterior fal szegmentumai voltak gyengén ábrázolhatók, mely komoly limitációja a „konvencionális” terheléses RT3DE-nek, mivel ennek a falrészletnek komoly szerepe van a bal koronária leszálló szárát érintő koszorúérbetegség diagnosztikájában. Ahogy azt korábban említettük, túl a rosszabb 3D képminőségen, a X4 transzducer nagy érintkezési felülete („footprint”) (24 x 20 mm) is szerepet játszhat ebben az eredményben.

Saját vizsgálati eredményeink értékelésekor figyelembe kell venni, hogy nem szelektált betegpopulációt vizsgáltunk, míg más tanulmányokban a gyenge 2D echokardiográfias képminőséggel bíró betegeket eleve kizelektálták az analízisből. A kontrasztanyag használata terheléses RT3DE során lényegesen csökkentette a nem vizualizálható BK-i szegmentumok számát, és a látható BK-i szegmentumok képminősége is jelentősen javult. Ezek az eredmények megerősítik a kontrasztanyag használatának szükségességét terheléses RT3DE során, ahogy azt már Pulerwitz és *mtsai* is leírták egy kisebb, 14 beteget vizsgáló tanulmányban. Fontos tudni, hogy a saját vizsgálatunk az első, melyben igazolást nyert az, hogy a szegmentumok ábrázolhatóságának javulása a terheléses RT3DE csúcán javítja az interobszerver egyetértést a myocardialis ischaemia diagnózisában, melyet a különböző koronária-ellátási területeken a kappa értékének javulása igazolt gyengéről közepesre, és a teljes myocardialis ischaemia diagnózisában közepesről jóra. Eredményeink arra is utalnak,

hogy a transzducer technológia további fejlesztése szükséges azonban még ahhoz, hogy a terheléses RT3DE bekerülhessen a klinikai rutinba.

6.2.2.6. A parasternális adatgyűjtés szerepe „contrast-enhanced” RT3DE során

Vizsgálataink eredményeit az alábbiak szerint tudjuk összefoglalni: [1] a BK-i myocardialis szegmentumok lényeges számban nem vizualizálhatók apikális adatgyűjtésű „contrast-enhanced” terheléses RT3DE során, [2] A parasternális adatgyűjtés csökkentheti a nem vizualizálható szegmentumok számát és növelheti az átlagos képminőséget

A terheléses echokardiográfia során elsősorban a regionális, és nem a globális BK funkcióra vagyunk kíváncsiak, ebből adódóan elengedhetetlen minél több BK-i szegmentum ábrázolása a lehető legjobb képminőségben. Ahogy más korábbi és a fentiekben bemutatott tanulmányból is kiderült, az ultrahangos kontrasztanyag terheléses RT3DE során történő alkalmazásának kiemelkedő szerepe van az analízisre elérhető szegmentumok számának maximalizálásában és a képminőség javításában. Sajnos, ennek ellemére jelenleg még a standard apikális adatgyűjtés mellett is lényeges mennyiségű szegmentum nem ábrázolható és a képminőség is szuboptimális. Teoretikusan az addicionális parasternális adatgyűjtés számos előnnyel szolgálhat. A bazális szegmentumok apikális adatgyűjtés során ismertén nem optimális képminőségűek „contrast-enhanced” RT3DE során, ezek a szegmentumok gyakran jobb minőségűek a parasternális ablakból. Ráadásul néhány más falrészlet is jobban ábrázolható a parasternálisan begyűjtött adatbázisból, köszönhetően az ultrahang nyáláb jobb tengelyirányának. Saját tanulmányunkban az apikálisan begyűjtött BK-i szegmentumok 9%-át nem lehetett elemezni. Ez a szám hasonló a Zwas és *mtsai* által publikáltakéhoz, akik az apikálisan begyűjtött BK-i szegmentumok 11%-t nem tudták vizsgálni treadmill

terheléses RT3DE során. A bazális és/vagy a LAD-hoz köthető szegmentumok kevésbé voltak ábrázolhatók, mely tény megerősíti a korábbi tanulmányok eredményeit. Vizsgálataink alapján parasternális ablakból szignifikánsan kevesebb számú szegmentum volt vizualizálható, bár 28 szegmentumot [5%] csak parasternális adatgyűjtés során lehetett vizualizálni magasabb képminőségi indexszel. Sőt, a bazális szegmentumok és/vagy a LAD-hoz köthető szegmentumok jelentős száma csak a parasternális adatgyűjtés során volt ábrázolható. Az apikálisan begyűjtött adatokból a vizualizálható szegmentumok száma 464-ről [91%] 492-re [96%] emelkedett abban az esetben, amikor az apikálisan begyűjtött adatokból számítottakat a parasternálisan begyűjtött adatokkal kombináltuk. Ekkor az átlagos képminőség index is megnőtt 2,43-ról 2,74-re. Sajnos a több-ablakos megoldás eliminálja a terheléses RT3DE egyik előnyét, az egyablakos gyors adatgyűjtést.

6.2.2.7. Az anatómiailag összeillő balkamrai szegmentumok egymás melletti vizsgálatának szerepe terheléses RT3DE során

A tanulmány fő eredménye az, hogy a dobutamin terheléses RT3DE során begyűjtött, anatómiailag illesztett adatok egymás melletti, szinkronizált analízise a myocardialis ischaemia diagnózisának jobb interobszerver egyetértésével jár együtt. Ez megállapítás „konvencionális” és „contrast-enhanced” vizsgálatok esetén is fennáll.

Ahogy az bemutatásra került, a kontrasztanyag használata és az addicionális parasternális adatgyűjtés javíthatja a terheléses RT3DE során kapott eredményeinket. Mindezekben a lehetőségeken túl szükség van további módszerekre, melyek segíthetnek adataink pontosabb analízisében. Az általunk kifejlesztett szoftver megengedi a terheléses RT3DE adatok optimális vizsgálatát oly módon, hogy lehetővé teszi szisztematikusan az anatómiailag illesztett és szeletelt nyugalmi és a terhelés csúcán rögzített adatok egymás

melletti szinkronizált vizsgálatát. Sajnos a kereskedelmi forgalomban elérhető 3D analízis szoftverekben ezek az opciók jelenleg még nem érhetők el. A jelen tanulmányban igazolást nyert, hogy az új 3D analízis módszer tovább javíthatja a myocardialis ischaemia detektálásában az interobszerver egyetértést, habár a csökkent interobszerver variabilitás nem szükségszerűen korrelál a megnövekedett diagnosztikus pontossággal. A jelen tanulmányban, köszönhetően az angiográfias adatok hiányának, sajnos ez a javulás nem volt meghatározható.

Az új 3D analízis szoftver olyan további lehetőségeket is kínál, mint a többszörös keresztmetszeti képek egymás-melletti analízise, hasonlóan a terheléses MRI vizsgálat során használtakhoz. A jövőben remélhetőleg a relatíve gyors manuális illesztést a nyugalmi és terheléses adatok automatikus illesztése fogja helyettesíteni, sőt komplett képsorok időbeli illesztése szintén értékes lenne, kompenzálendő a szív mozgását és rotációját a szívciklus alatt. A terheléses 3D adatok csoportosítása, automatikus szegmentációja és a BK-i falmozgászavarok automatikus kvantifikációja lehet a módszer egyik lehetséges jövője.

A tanulmány egyik érdekes eredménye, hogy a szisztematikusan létrehozott anatómiai nézetek a BK-i szegmentumok magasabb számában találta a szegmentumokat nem ischaemiásnak. Ez a koszorúérbetegség diagnózisának magasabb specificitásával, de alacsonyabb szenzitivitásával járt együtt. Ez azzal magyarázható, hogy mivel a vizsgálók általában nem tökéletesen illesztnek és „non-foreshortened” képeket hoznak létre, így ilyenkor a falvastagság és a falmozgás túlbecsültté válik, nyugalomban és terheléskor az illesztésben és a rövidülésben levő különbségek fals módon kerülnek bemutatásra, és ezek az eredmények azt sugallják, hogy a falvastagodásban és mozgásban van a változás (vagyis falmozgászavar áll fenn). Ha az optimális „non-foreshortened” keresztmetszeti képeket vizsgáljuk, a nyugalomban és a terhelés során a falvastagodásban és a

falmozgásban végbemenő változás következetesebb, és a rendellenességek detektálása is finomabb. Ez magyarázhatja a kevesebb fals pozitív eredményt és a koszorúérbetegség diagnózisának jobb specificitását. Ahhoz, hogy az új analízis szoftverünk igazi hatásait a terheléses RT3DE diagnosztikus értékére meghatározhassuk, a diagnosztikus koronarográfiára kerülő betegek nagyobb kohortjára lesz majd szükség.

6.2.2.8. A „contrast-enhanced” terheléses RT3DE diagnosztikus pontossága

Jelen tanulmányban igazolást nyert, hogy a „contrast-enhanced” képalkotás terheléses RT3DE során növeli a módszer diagnosztikus pontosságát, habár köszönhetően a betegek relatíve alacsony számának ez nem-szignifikáns mértékűnek bizonyult. A koszorúérbetegség diagnózisára a „contrast-enhanced” terheléses RT3DE szenzitivitása 61%-nak, a specificitása 88%-nak bizonyult, mely eredmény belefér abba a „keretbe”, melyet a terheléses 2D echokardiográfiára vonatkoztatva publikáltak. Habár azt is meg kell említenünk, hogy két korábbi terheléses RT3DE tanulmányban magasabb szenzitivitást [78-84%] írtak le.

Számos tényező magyarázhatja a jelen tanulmányban talált relatíve alacsony diagnosztikus szenzitivitást. Koszorúérbetegeink többségének szignifikáns egyérbetegsége volt és részben a bal koronária körbefutó szárának szűkülete állt fenn. Az ilyen betegek identifikációja terheléses vizsgálatok segítségével igen nehéz. Eredményeink összhangban vannak viszont Aggeli és *mtsai* és Matsumura és *mtsai* által ismertettekkel, mely tanulmányokban a bal koronária körbefutó szárának szűkületéhez társuló alacsony szenzitivitást írtak le [65 és 63%]. Saját betegeink többségének nem volt előzetes myocardialis infarktusa vagy nyugalmi falmozgászavara az anamnaesisében. Ezek a tények ismerten negatívan befolyásolják a dobutamin terheléses echokardiográfia

szenzitivitását. Végül, néhány beteg nem érte el a célfrekvenciát, melynek oka részben az volt, hogy a betegekink relatíve nagy számban szedtek béta-blokkolót.

Számos technikai jellemző is limitálja a terheléses RT3DE pontosságát a 2D echokardiográfiához képest. Korábbi tanulmányokban, ahogy azt mások és mi is bemutattuk, az anterior fal ábrázolhatósága gyengébb, köszönhetően részben a borda árnyékolásának a X4 transzducer nagy „footprint”-je miatt. Mind Aggeli és *mtsai*, mind Matsumura és *mtsai* szerint a terheléses RT3DE jobban identifikálja a falmozgászavarokat az apikális régióban a 2D képalkotáshoz képest köszönhetően a „non-foreshortened” adatgyűjtésnek és/vagy analízisnek. A jelen tanulmányunkban a disztális szegmentumok 10%-át nem lehetett vizualizálni köszönhetően a korábban már leírt bordaárnyékolásnak és egyéb artefaktumoknak. Meg kell említeni, hogy Aggeli és *mtsai* a kisebb X3-1 transzducert használták vizsgálataik során, míg saját vizsgálataink alatt a betegeknek csak kisebb százalékánál történt az újabb generációs transzducer használata, továbbá az adatok analíziséhez is különböző módszerek voltak használva. Aggeli és *mtsai* és Matsumura és *mtsai* az ultrahang-rendszer beépített szoftverét használták, míg saját vizsgálataink során a TomTec offline analízis szoftvere került felhasználásra az egymásnak megfelelő BK-i 2D keresztmetszeti síkok vizualizálásához nyugalomban és a terhelés csúcán. Mindkét módszer előnye a teljes volumetrikus adatbázis elemzése, de a falmozgászavarokat csak a metszeti síkok limitált számában kvantifikálja. Mindezek alapján megállapíthatjuk, hogy további kutatások szükségesek az endocardiális határ detektálásának és a falmozgászavar-analízis szemi-automatizált vizsgálatának fejlesztéséhez. Ez kisebb vizsgáló-függést és a myocardialis ischaemia kvantitatívabb meghatározását eredményezné.

Mind a térbeli, mind az időbeli felbontóképesség a terheléses RT3DE Achilles sarka. A RT3DE térbeli felbontóképessége rosszabb a 2D echokardiográfiához képest,

mely részben javítható csak a kontrasztanyag adásával. Ráadásul ismert tény a terheléses 2D echokardiográfias tanulmányokból, hogy az alacsonyabb „frame-rate” (képkockaszám) negatívan befolyásolja a szignifikáns koszorúérbetegség felismerését. Az analízisre alkalmas szív ciklusonkénti képek száma függ a készülék beállításaitól és a beteg szívfrekvenciájától. Amikor a beteg szívfrekvenciája emelkedik, a szív ciklusonkénti analízisre alkalmas képszám csökken. A képalkotás során speciális beállítások használhatók az ultrahangos kontrasztanyag detektálásának javítására, ilyen például a „power-modulation”. Ebben a „többszörös pulzus” technikában a transzmittált pulzusok akusztikus amplitúdója változik. Habár ez a módszer javítja a kontraszt-képalkotás minőségét, sajnos a technika szignifikánsan csökkenti a „frame-rate”-t. A típusos „second harmonic imaging” képalkotás mellett a 3D adatgyűjtés során a „frame-rate” 30 Hz-ről 9 Hz-re csökken abban az esetben, ha a „power-modulation”-t használjuk. Ebből adódóan a képminőség javulása alacsonyabb időbeli felbontóképességgel jár együtt, hasonlóan, mint amikor „Scylla és Charibdis között navigálunk”. Ez a hasonlat a görög mitológiából ered, amivel arra utalunk, amikor választani kell két nem vonzó lehetőség közül. Scylla és Charibdis két tengeri szörny volt, akik a Messinai szoros ellentétes oldalán helyezkedtek el Szicília és Olaszország között. A szoros két oldala egymáshoz képest egy nyíllövésnyi távolságban volt, az átkelő hajósok számára mégis elkerülhetetlen fenyegetést jelentettek: elkerülni Charibdist annyit jelentett, mint közel kerülni Scyllához és fordítva.

6.2.2.9. Összefoglalás és jövőkép. A RT3DE-ban rejlő lehetőségek a terheléses diagnosztikában még koránt sincsenek kihasználva. Remélhetőleg az elkövetkező években olyan technikai jellegű fejlesztések fognak végbemenni, melyek megoldását követően javulhat a RT3DE képminősége. Ennek fontossága abban rejlene, hogy a terhelés különböző stádiumaiban begyűjtött 3D adatbázisokat, akár a kezelő beavatkozása

nélkül szoftverek automatikusan menedzselnék (pl. „felismernék” a BK-t, kiszámítanák a globális és szegmentális térfogatokat és ejekciós frakciót, a szinkronicitási jellemzőket vagy a különböző strain paramétereket stb.). Ezek változásából pedig következtetéseket lehetne levonni a terhelés eredményére vonatkoztatva, a falmozgászavar megítélése mellett, vagy akár anélkül. Remélhetőleg a fejlesztések következtében a módszer lehetőséget fog nyújtani a terheléses echokardiográfiában rejlő szubjektivitás minimalizálására és az objektíven értékelhető változások értékelése fog előtérbe kerülni (kvantitatív terheléses echokardiográfia). Ettől azonban még messze állunk, bár a rohamosan fejlődő technika mellett ki tudja milyen messze....

7. Következtetések (új megállapítások)

1. A kompaktált és a nem-kompaktált balkamrai szegmentumoknak hasonló szerepe van a noncompaction cardiomyopathiában észlelhető balkamrai diszfunkció kialakításában.
2. Noncompaction cardiomyopathiában a mitrális annulus megnagyobbodása és funkciójának gyengülése figyelhető meg, mely együtt jár a mitrális regurgitáció magasabb incidenciájával és súlyosságával.
3. A bal pitvari ejekciós erő nagysága, mint a bal pitvari szisztolés funkció jellemzője kifejezettebb noncompaction cardiomyopathiás betegekben, mint egészséges egyéneknél. Ez az eredmény kompenzáló bal pitvari munkát jelezhet a diszfunkciós balkamrával szemben noncompaction cardiomyopathiában.
4. A “contrast-enhanced” rea-time három-dimenziós echokardiográfia pontosabb a balkamra funkció megítélésében a “konvencionális” módszerhez képest a mágneses rezonanciás vizsgálathoz hasonlítva, melyet a jobb korreláció, a

vizsgálók közötti kifejezettebb egyetértés és az alacsonyabb intra- és interobszerver variabilitás jelez.

5. Terheléses real-time három-dimenziós echokardiográfia során a kontrasztanyag használata szignifikánsan csökkenti a gyengén vizualizálható myocardialis szegmentumok számát és javítja a myocardialis ischaemia diagnózisában az interobszerver egyetértést.
6. “Contrast-enhanced” RT3DE során az apikális adatgyűjtés melletti addicionális parasternális adatgyűjtés csökkenti a nem vizualizálható szegmentumok számát és javítja a képminőséget.
7. A “non-foreshortened” képek anatómiai illesztését, szinkronizálását és egymás melletti vizsgálatát lehetővé tevő új RT3DE analízis szoftver javítja a myocardialis ischaemia diagnosztizálásában az interobszerver egyetértést “konvencionális” és “contrast-enhanced” RT3DE képalkotás során egyaránt.
8. A jelenleg elérhető rendszerek mellett, a fennálló gyakorlati és teoretikus előnyök ellenére a „contrast-enhanced” terheléses RT3DE csak közepes diagnosztikus szenzitivitással bír a koszorúérbetegség diagnosztikájában köszönhetően a jelenleg fennálló technikai nehézségeknek.

8.Scientometriai adatok

Tudományos és oktatási közlemények	Száma		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikkek²	137	---	---	---
szakcikk, összefoglaló nemzetközi folyóiratban	---	90	640	1055
szakcikk, összefoglaló, hazai idegen nyelvű	---	1	0	0
szakcikk, összefoglaló, magyar nyelvű	---	28	3	11
rövid közlemény	---	20	79	118
II. Könyv	0	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
b) Szakkönyv, tankönyv szerkesztőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	1	---	---	---
idegen nyelvű	---	1	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	0	0	0
IV. Konferenciaközlemény³	3	---	1	6
Oktatási közlemények összesen (II.-III.)		0	0	0
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)⁴	141	---	723	1190
V. További tudományos művek	34	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is	---	3	1	1
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	31	12	38
VI. Idézett absztraktok⁵	2	---	0	2
Összesített impakt faktor⁴	212,8	---	---	---
Idézettség száma^{1,4}	---	---	736	1229
Hirsch index¹	18	---	---	---

9. Köszönetnyilvánítás

A doktori műben szereplő tanulmányok eredményei a rotterdami Erasmus Medical Center Kardiológiai Klinikáján születtek. Szeretnék kifejezett köszönetet mondani Prof. Dr. Forster Tamásnak, a Szegedi Tudományegyetem, II. számú Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ tanszékvezető egyetemi tanárának, akivel közel 20 éve végzünk együtt tudományos munkát, és az elmúlt évek alatt tanácsaival és támogatásával segítette ennek a doktori műnek a megszületését. Szintén köszönetet szeretnék mondani Prof. Dr. Csanády Miklósnak professzor emeritusnak, klinikánk előző tanszékvezetőjének, aki lehetőséget biztosított számomra ahhoz, hogy a klinikára kerülhessek, és megismerhessem a belgyógyászat, a kardiológia és a klinikai kutatás alapjait. Köszönetet mondok a rotterdami Erasmus Medical Center Kardiológiai Klinika, Echokardiográfiás Laboratóriumának volt és jelenlegi vezetőjének, Dr. Folkert J. ten Cate-nak és Dr. Marcel L. Geleijnse-nek ahhoz a támogatásért, melyet a fenti közleményekhez szükséges tudományos munkámhoz nyújtottak. Szintén köszönetet mondok Dr. Osama I.I. Solimannak, Dr. Ashraf M. Anwar-nak, Dr. Boudewijn J. Krenning-nek, Dr. Bas M. van Dalen-nek és Dr. Kadir Caliskan-nak a klinikai tanulmányok elvégzésében nyújtott segítségükért. Köszönetet mondok az Erasmus MC „23. emeleti” mérnökgárdájának, Dr. Ka Y. Leung-nak és Dr. Johan G. Bosch-nak, valamint Wim B. Vletternek a real-time három-dimenziós echokardiográfiás módszer technikai-mérnöki megismerésében nyújtott felbecsülhetetlen segítségükért. Köszönetet mondok minden kollégának, sonográfusnak, technikusnak, asszisztensnek és nővérnek, akik munkámat segítették. Végül köszönetet mondok lányomnak, Nemes Dorkának, aki szeretetével mindig biztosított arról, hogy mellettem áll.