

MTA Doktori Értekezés Tézisei

**A 3D echokardiográfiával meghatározott  
jobbkamra-funkció klinikai jelentősége**

Dr. Kovács Attila

Semmelweis Egyetem



Budapest

2024.

## I. Irodalmi háttér, célkitűzés

A jobb kamra a miokardiális izomrostok háromdimenziós, összetett hálózatából áll. A szabad falat két réteg alkotja: egy epikardiálisan, illetve egy endokardiálisan elhelyezkedő réteg. Az epikardiális réteg rostjai főként körkörösén helyezkednek el, párhuzamosan az atrioventrikuláris barázdával. Ezek a rostok ferdén, a szívcsúcs felé fordulnak és a bal kamra felületes izomrétegében folytatódnak. A jobb kamra endokardiálisabb izomrétege hosszanti (longitudinális) lefutású. A két kamra izomzata közötti folytonos átmenet nem csak morfológiailag, hanem funkcionálisan is összeköti a két szívüreget. Ez képezi az anatómiai alapját a bal kamrai kontrakciók jobb kamrai szabad fal inzerációs vonalaira gyakorolt húzó hatásának. Ez a folytonosság az interventrikuláris szeptummal és a perikardiummal együtt nagyban hozzájárul a kamrai interdependenciához.

A jobb kamra pumpafunkcióját a fentiek alapján három mozgáskomponens alakítja ki: a longitudinális rostok kontrakciója, ami a kamra hossz tengelye menti rövidülését hozza létre; a szabad fal befelé (radiális irányban) történő elmozdulása, vagyis a körkörös rostok kontrakciója, ami az úgy nevezett fűjtató („bellows”) effektust eredményezi; és a bal kamra összehúzódása által kiváltott húzó hatás a szabad fal inzerációs vonalaira (anteroposterior irányú rövidülést eredményezve). Fiziológias körülmények között a korábbi publikációk alapján a longitudinális rövidülést tartották a pumpafunkció leginkább meghatározó komponensének. Ugyanakkor a jobb kamra funkciót leíró hagyományos echokardiográfiás paraméterek legnagyobb része kizárólag a longitudinális funkciót jellemzi – a fűjtató effektus, és különösképpen az anteroposterior irányú rövidülés kvantifikációja a mai napig kihívást jelent. Ezen gondolatiság mentén határoztuk el, hogy létrehozunk egy háromdimenziós (3D) echokardiográfián alapuló megoldást, amely a különböző irányú mozgáskomponensek relatív hozzájárulását képes meghatározni a globális jobb kamra funkcióhoz viszonyítva.

A kardiális vagy pulmonális betegségekben szenvedők esetén kiemelt jelentőségű a jobb kamra megfelelő strukturális és funkcionális megítélése. A jobb kamra diszfunkció bal kamrától független, erős prognosztikus értéke számtalan kórállapotban bizonyított. Habár a technológiai fejlődés következtében egyre több eszköz és modalitás áll a rendelkezésünkre, azonban a jobb kamra vizsgálata továbbra is kihívást jelent a hétköznapi klinikum számára. Számos előnye okán (non-invazivitás, költséghatékonyság, könnyű hozzáférhetőség és gyorsaság) az echokardiográfiás vizsgálatoknak van kiemelkedő szerepe. A jobb kamra

hagyományos echokardiográfiás megítélése azonban számos limitációval bír, melynek okai a kamrai komplex geometria, az erőteljesen trabekulált felszín, ami megnehezíti az endokardiális határ pontos megítélését, az echokardiográfiás vizsgálatokat limitáló szegycsont mögötti elhelyezkedés, illetve a kamrai funkciót leíró paraméterek elő- és utóterheléstől való erős függése. Éppen ezért, a jobb kamra szerkezetét és funkcióját leíró paraméterekben megfigyelhető egyfajta technikai evolúció, mely során az egydimenziós paraméterektől indulva eljutottunk egészen a 3D rekonstrukcióig, melynek segítségével lehetővé vált a térfogatok meghatározása is.

A 3D echokardiográfia lehetővé teszi a jobb kamrai térfogatok és ez által az ejekciós frakció (EF) meghatározását. Összehasonlítva a térfogat-meghatározásban legmegbízhatóbbnak számító szív MR eredményeivel, a 3D echokardiográfia enyhén alulbecsüli a térfogatokat, de a két modalitás közel azonos eredményeket ír le a jobb kamrai térfogatok és az EF, életkor és nem függvényében való változásainak tekintetében. További előnye a 3D echokardiográfiának, hogy nem egy geometriai formula segítségével becsli a térfogatot, hanem valós térbeli adatokat mér, így egyedi jobb kamra geometria esetén is megbízható. A sok pozitívum mellett a 3D echokardiográfia is rendelkezik azonban hátrányokkal. Speciális hardveres és szoftveres felszereltség szükséges a sokszor időigényes technika elsajátításához. Továbbá, a jobb kamrai EF (a bal kamrához hasonlóan) egy erősen integratív paraméter: értéke számos tényező együttállásától függ, mint akár az elő- és utóterhelés, a szívfrekvencia és a kontraktilitás. Mindezek okán a hétköznapi vizsgálatok során sokszor mérünk normális EF értékeket a valóságban csökkent jobb kamrai kontraktilitás mellett, és sokszor lehet csökkent EF-et mérni egy kontraktilis diszfunkcióval nem rendelkező betegnél is.

Ezen paradoxon feloldásában, illetve a jobb kamrai mechanika akár élettani, akár kórellani körülmények között bekövetkező változásainak mélyebb megértésében lehet segítségünkre a jobb kamra 3D térszerkezeti modelljének részletes elemzése. Egyetemünkön kifejlesztett és azóta számos kórállapotban igazolt hozzáadott diagnosztikus és prognosztikus értékkel rendelkező szoftveres megoldásunk a fenti kérdésekre igyekszik választ adni.

A fentiek alapján tehát munkánk során a következő kérdésekre kerestünk választ:

1. Jellemezhetőek-e a globális jobb kamrai pumpafunkciót meghatározó mechanikai komponensek a 3D echokardiográfiával előállított modell térbeli mozgásának dekompozíciójával?
2. Ugyanezen térbeli modell esetén lehetséges-e regionális, szegmentális funkcionális paramétereket definiálni, illetve 3D strain értékeket mérni? Milyen összefüggést mutatnak ezen új echokardiográfiás paraméterek a szív MR segítségével előállított 3D modellből származó értékekkel?
3. Milyen a normális jobb kamrai mechanika mintázata, milyen a longitudinális, a radiális és az anteroposterior mozgáskomponensek relatív jelentősége egészséges személyekben? Milyen változások tapasztalhatók életkor és nem tekintetében, milyen élettani tényezők határozzák meg ezeket?
4. Hogyan változik a jobb kamrai mozgásminta élsport hatására? Mutatnak-e ezen nyugalmi funkcionális paraméterek összefüggést a sportolói „terhelhetőséggel”?
5. Hogyan változik a jobb kamrai mozgásminta pulmonális hipertónia hatására? Milyen összefüggésben van ezen mintázat a klinikai rizikóval?
6. Hogyan változik a jobb kamrai mozgásminta szívtranszplantáció után? Mi a változás jelentősége a hagyományos szívultrahangos vizsgálati protokollok szempontjából?
7. Van-e hozzáadott prognosztikus értéke a 3D echokardiográfiával meghatározott jobb kamrai EF-nek a konvencionális 2D echokardiográfiás paraméterekhez képest? Igazolható-e hozzáadott érték a releváns nemzetközi eredmények metaanalízisével?
8. Hogyan változik a jobb kamrai mozgásminta súlyos organikus mitrális regurgitáció esetén, illetve ennek nyitott szívműtéttel való korrekcióját követően? Van-e a preoperatív méréseknek prognosztikus értéke a rövid távú klinikai kimenetel tekintetében?

9. Van-e hozzáadott prognosztikus értéke a jobb kamrai circumferenciális strainnek a jobb kamrai EF-hez viszonyítva különböző, bal szívfelet érintő kórállapotokban?
  
10. Hogyan változik a jobb kamrai mozgásminta a bal kamrai diszfunkció különböző stádiumaiban és van-e ennek prognosztikus jelentősége bal szívfelet érintő betegségek esetén? A különböző új funkcionális paraméterek képesek-e felülmúlni a jobb kamrai EF ismerten jelentős prognosztikus értékét?

## II. Az elvégzett vizsgálatok rövid leírása, a feldolgozás módszerei

### Betegcsoportok

Ad 2. Módszerünk reprodukálhatóságának vizsgálatához 10 egészséges, nem sportoló önkéntest (5 nő és 5 férfi, átlagéletkor  $21\pm 2$  év), 10 élsportolót (5 nő és 5 férfi, átlagéletkor  $21\pm 5$  év,  $22\pm 4$  óra átlagos heti edzési idő), és 10 végstádiumú szívelégtelenségben szenvedő beteget (3 nő és 7 férfi, átlagéletkor  $57\pm 14$  év) válogattunk retrospektív módon, hogy a jobb kamrai volumenek és funkció széles skáláját fedjük le. Módszerünk szív MR vizsgálattal való összevetéséhez 6 egészséges, nem sportoló önkéntest (3 nő és 3 férfi, átlagéletkor  $21\pm 2$  év), 6 élsportolót (2 nő és 4 férfi, átlagéletkor  $23\pm 8$  év,  $15\pm 6$  óra átlagos heti edzési idő) és 6 szívelégtelenségben szenvedő beteget (1 nő és 5 férfi, átlagéletkor  $73\pm 7$  év) válogattunk retrospektív módon, akiknek maximum 30 napos különbséggel történt szív MR és 3D echokardiográfiás vizsgálatuk.

Ad 3. Normatív vizsgálatainkhoz egyaránt két-két centrumból válogattunk egészséges felnőtt és gyermek önkénteseket (szűrővizsgálatok alanyai, orvostanhallgatók, kórházi dolgozók és rokonaik, kardiovaszkuláris kivizsgálásra referált, de vonatkozó kórállapotot nem igazoló vizsgálatsor után lévő páciensek, helyi iskolák tanulói). Felnőtt vizsgálatunk japán-magyar kollaborációban 300 alany bevonását célozta 5 különböző életkori kategóriába sorolva, egyenletes férfi-nő aránnyal (egyenként 30 nő és 30 férfi a 20-29, 30-39, 40-49, 50-59 és a 60+ kategóriákban). Gyermek vizsgálatunk amerikai-magyar kollaborációban több, mint 150, különböző életkori kategóriájú gyermek bevonását célozta.

Ad 4. Első sportolói vizsgálatunkba 60 egészséges, válogatott vízilabdás élsportolót (30 nő és 30 férfi), valamint kontroll csoportként egészséges, rendszeresen nem sportoló 20 nőt és 20 férfit válogattunk. Második vizsgálatunkba 215 serdülő sportolót és 38 kontroll serdülőt válogattunk. Harmadik vizsgálatunkba, amely a sportszív átfogó 3D echokardiográfiás jellemzését célozta a nemek és a sportágak különböző típusainak összehasonlításával, 425

sportolót és 55 életkorban és nemben illesztett nem sportoló önkéntest válogattunk. Sportolóink spiroergometriás vizsgálaton is átesetek a szívultrahangos vizsgálat napján.

Ad 5. Német kollaborációban, az EXERTION vizsgálat keretében 3D echokardiográfián és jobb kamrai nyomás-konduktancia katéterezéssel átesett betegeket vizsgáltunk, akiknél ismert volt a pulmonális hipertónia diagnózisa, vagy ennek kivizsgálásának diagnosztikus folyamatában voltak. Azokat a betegeket, akiknél pulmonális hipertónia végül nem igazolódott, kontroll csoportként elemeztük. A jobb szívfél nyomás-konduktancia katéterezés során meghatározásra kerültek a jobb kamrai kontraktilitás, illetve a ventrikuloarteriális kapcsolat gold standard paraméterei. Betegeinket klinikai rizikócsoportokba soroltuk az aktuális ESC/ERS ajánlások alapján.

Ad 6. 2014 decembere és 2017 januárja között 66 szívtranszplantáción átesett, stabil hemodinamikai státuszú járóbeteg esetén végeztünk 3D echokardiográfiás vizsgálatot. Kizárásra kerültek azon betegek, akiknél korábban kardiális allograft vaszkulopátia, rejekció ( $\geq$  ISHLT 2R vagy  $\geq$  pAMR2), posztoperatív mechanikus keringéstámogatási igény, vagy súlyos fokú billentyűbetegség állt fenn. Végül 51 beteg (11 nő és 40 férfi, átlagéletkor  $52 \pm 11$  év) került be jelen vizsgálatunkba, akikhez 30 életkorban- és nemben illesztett egészséges kontroll alanyt válogattunk.

Ad 7. Első retrospektív vizsgálatunkba a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán 2015 és 2019 között 3D echokardiográfián átesett, különféle bal szívfelet érintő kórállapotban szenvedő és különböző kardiológiai vagy szívsebészeti intervencióra váró beteget válogattunk és követtünk 2 évig. Vizsgálatunk primér végpontjaként az összmortalitást választottuk. Ez után a nemzetközi adatok szisztematikus áttekintésével és meta-analízisével (PROSPERO CRD42018110771) elemeztük a jobb kamrai EF relatív hozzáadott értékét a konvencionális 2D szívultrahangos paraméterekhez képest. Vizsgáltuk, hogy 1 standard deviációnyi (SD) csökkenés az egyes paraméterekben mekkora hazard ratio növekedéssel jár adverz kardiopulmonális események tekintetében.

Ad 8. Prospektív vizsgálatunkban a súlyos mitrális regurgitációval rendelkező betegpopuláció (n=42) átlagéletkora  $63\pm 11$  év volt (13 nő, 29 férfi). 3D echokardiográfiás vizsgálat történt a nyitott szívűműtétet megelőzően, az intenzív osztályos emissziókor, illetve 6 hónappal a műtét után. Klinikai végpontként a jobb kamra posztoperatív kontraktilis diszfunkcióját tekintettük, amelyet Swan-Ganz katéterezéssel határoztunk meg. Retrospektív adatbázisunkból 30, nemben és életkorban illesztett kontroll alanyt válogattunk jelen vizsgálatunk keretében.

Ad 9. Második retrospektív vizsgálatunkba RVENet adatbázisunkból [<https://rvenet.github.io/dataset/>] válogattunk különböző bal szívfél betegségben szenvedő pácienseket, akik 3D echokardiográfiás vizsgálaton estek át 2013 és 2021 között. Betegeinket maximum 6 évig követtük, primér végpontként az összmortalitást definiáltuk.

Ad 10. Olasz kollaborációban, a specifikus beválasztási és kizárási kritériumok figyelembe vételével 292 (89 nő és 203 férfi, átlagéletkor  $59\pm 17$  év), különböző bal szívfelet érintő kardiális betegségben szenvedő betegeket válogattunk jelen vizsgálatunkhoz, akiket prospektív módon utánkövettünk medián 7.6 évig. Kompozit klinikai végpontként a szívelégtelenség miatti hospitalizációt és a kardiális halálozást definiáltuk.

### Echokardiográfiás módszertan

#### *Háromdimenziós echokardiográfia*

A hagyományos echokardiográfiás protokollon felül, EKG- kapuzott „full volume” 3D felvételeket rekonstruáltunk 4 vagy 6 szívciklus felhasználásával, melyet vagy a jobb vagy a bal kamrára optimalizálva rögzítettünk.

A bal kamrára vonatkozó felvételeket egy dedikált szoftver (4D LV-Analysis 3, TomTec Imaging, Unterschleissheim, Németország) segítségével dolgoztuk fel: a végdiasztolés volumen index (EDVi) és a végszisztolés volumen index értékeit mértük. A



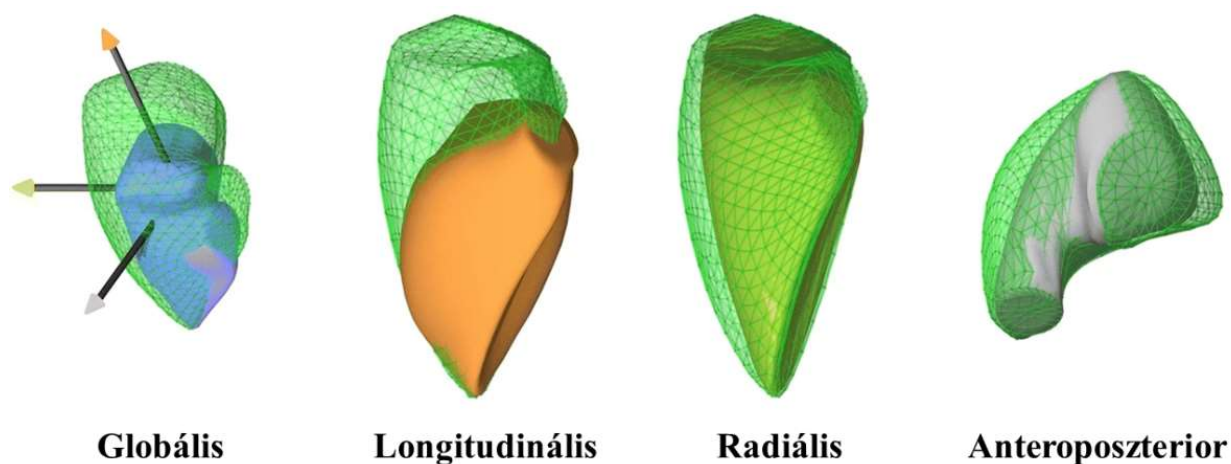
globális bal kamra funkció jellemzésére az ejekciós frakción (EF) kívül a miokardium deformációját jellemző paramétereket is vizsgáltunk, úgymint a globális longitudinális strain (GLS) és a globális cirkumferenciális strain (GCS) értékeit.

Dedikált szoftver segítségével (4D RV-Function 2, TomTec) megalkottuk a jobb kamra háromdimenziós modelljét. Több hossz- vagy keresztmetszeti síkban készült nézetet felhasználva, a szoftver félautomata módon felismerte az endokardiális határt képkockáról képkockára, melyet, ha szükséges volt, akkor manuálisan korrigáltunk. Ez az analízis lehetőséget teremt a jobb kamrai térfogatok pontos meghatározására, így kiszámíthatóvá vált a jobb kamrai EDVi, a végszisztolés volumen index, az EF, a szeptális illetve a szabad falú kétdimenziós longitudinális strain egyaránt.

#### *A 3D jobb kamra modellek részletes szoftveres elemzése*

A jobb kamrai mechanika mélyreható elemzéséhez saját fejlesztésű szoftverünket használtuk (Right Ventricular Separate wall motion quantification [ReVISION]) – az elemzés felhasználói felülete a <https://arguscognitive.com/rv/demo/view> alatt megtekinthető. A jobb kamra fenn részletezett módon előállított háromdimenziós modelljét importáltuk rendszerünkbe a szív ciklus minden pillanatában.

A komplex jobb kamrai mechanikát tehát ennek a szoftvernek a segítségével elemeztük: elkülönítettük a térbeli modell három ortogonális tengelye mentén végzett mozgáskomponenseit, ezáltal pedig külön-külön is meghatározhatóvá vált a longitudinális, a radiális, és az anteroposterior falmozgások mértéke és globális jobb kamra funkcióhoz való relatív hozzájárulása (1. ábra). Definiáltunk longitudinális (LEF), radiális (REF), valamint anteroposterior ejekciós frakciót (AEF), melyek a jobb kamra fenn részletezett mechanikai komponenseire reprezentatív paraméterek. Méréseink lehetőséget kínáltak ezek arányának meghatározására a teljes jobb kamrai ejekciós frakcióhoz (RVEF) viszonyítva (LEF/RVEF, REF/RVEF, és AEF/RVEF). Ezen paramétereken felül mértük a jobb kamrai GLS és GCS értékeit.



1. ábra. A jobb kamra globális pumpafunkciójában szerepet játszó három mozgáskomponens. A 3D echokardiográfia segítségével előállított modelleken a zöld felszín a végdiasztolés jobb kamrai endokardiális kontúr, míg az egyes színekkel jelölt felszínek a végszisztolés endokardiális kontúr reprezentálják. Két mozgáskomponens kikapcsolásával lehetővé válik a harmadik által generált verővolumen meghatározása, majd ennek a globális ejekciós frakcióra való fajlagosítása.

### III. A tudományos eredmények rövid összefoglalása

Ad 1. Jelen publikációnkban (ld. a tézisek alapjául szolgáló közlemények) felvázoltuk a jobb kamrai mechanika élettani és kórélettani alapjait és azt, hogy mindezek vizsgálatára miért csak korlátozottan alkalmasak a konvencionális szívultrahangos paraméterek. Részletes technikai és matematikai megközelítéssel leírtuk a ReVISION szoftver első verziójának működését, azaz a jobb kamra 3D modelljének ortogonális tengelyek menti dekompozícióját. A dekompozíciót Unity 3D motor segítségével, vertex alapon végeztük a három, anatómiailag releváns mozgási tengely mentén, amely lehetővé tette a dekomponált mozgású modellek térfogatainak kiszámítását a szív ciklus teljes egésze során. Az újonnan létrehozott jobb kamrai volumeneket a „signed tetrahedron” módszerrel mértük.

Ad 2. A ReVISION szoftver második verziójának technikai leírását és validációját tüztük ki célul második publikációnkban. Bevezetésre került egy új, szabály alapú standardizációs rendszer, amely biztosítja a 3D modellek korrekt és egymással bizonyosan összevethető térbeli orientációját, akár más képpalkotó modalitások esetében is. A korábbi, referencia modellhez való illesztés alapú rendszer kivezetésre került. Új funkciókat és metrikákat is bevezettünk: (1) volumetrikus szegmentációt alkalmazva 15 szegmentumot definiáltunk a jobb kamra térbeli modelljén, amelyek releváns anatómia részekre osztják a szívüreget; (2) definiáltuk a kontúrokat, illetve a felszíneket a 3D alapú globális és szegmentális longitudinális, circumferenciális és area strainek számításához. A reprodukálhatóságot vizsgálva a globális és szegmentális értékek intra- és interobszerver variabilitása mind elfogadható tartományon belül maradt (intraobszerver „intraclass correlation coefficient” értékek tartománya: 0.664-0.972, interobszerver „intraclass correlation coefficient” értékek tartománya: 0.608-0.951). Szív MR vizsgálatból származó 3D rekonstrukciók segítségével igazoltuk, hogy a 3D echokardiográfiával számított dekompozíciós metrikák kitűnő egyezést mutatnak a „gold standard” MR méréssel (Pearson korrelációs együtthatók tartománya: 0.771-0.958). Mindezen analízisekhez pedig intuitív vizualizációs és elemző online platformot fejlesztettünk.

Ad 3. Felnőtt normatív vizsgálatunk során, a teljes, 300 fős populációt vizsgálva azt találtuk, hogy a LEF/RVEF (átlag  $\pm$  SD,  $0.47 \pm 0.09$ ) és az AEF/RVEF ( $0.49 \pm 0.07$ ) nem különbözött egymástól, azonban a REF/RVEF ( $0.44 \pm 0.10$ ) szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult ( $p < 0.001$ ). A fiatalabb korosztályokban (20–39 év között), a longitudinális rövidülés relatív hozzájárulása a globális jobb kamra funkcióhoz szignifikánsan magasabb volt a radiális komponenshez képest, azonban az idősebb korosztályban már nem különbözött. Az életkor, a testfelszín, a szívfrekvencia és a jobb kamrai EDVi bizonyult a LEF/RVEF és a REF/RVEF független prediktorainak, azonban ellentétes előjellel a két paraméter esetén. Vizsgálatunkkal bizonyítottuk, hogy a hagyományos nézőponttal szemben a radiális és az anteroposterior rövidülés hasonló jelentőségű a globális jobb kamra funkció meghatározásában, mint a longitudinális rövidülés. Éppen ezért a jobb kamra funkció mérésénél nem ajánlott kizárólag olyan kétdimenziós metrikákra támaszkodni, amelyek csupán a longitudinális rövidülésre utalnak. Gyermek normatív vizsgálatunk során a teljes populációt vizsgálva az AEF/RVEF magasabb volt a másik két komponenshez viszonyítva, hasonlóan a tizenéves gyermekek kategóriájához. A csecsemő és kisiskolás korú gyermekek esetén az AEF/RVEF csak a LEF/RVEF-hez viszonyítva volt nagyobb. A kisgyermekek életkori kategóriája esetén nem tapasztaltunk különbséget a mozgáskomponensek között.

Ad 4. Első sportolói vizsgálatunk vízilabdás élsportolói esetén szignifikánsan nagyobb jobb kamrai EDVi értékeket mértünk (sportoló vs. kontroll,  $88 \pm 11$  vs.  $65 \pm 10$  ml/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ); azonban a globális ejekciós frakció alacsonyabbnak bizonyult ( $56 \pm 4$  vs.  $61 \pm 5\%$ ,  $p < 0.001$ ). A jobb kamrai GLS nem különbözött a két csoport között ( $-22 \pm 5$  vs.  $-23 \pm 5\%$ ), azonban a GCS szignifikánsan alacsonyabb volt sportolóknál ( $-21 \pm 4$  vs.  $-26 \pm 7\%$ ,  $p < 0.001$ ). A sportolóknál nagyobb mértékű volt a longitudinális rövidülés relatív hozzájárulása, azonban a radiális csökkentnek bizonyult (LEF/RVEF:  $0.50 \pm 0.07$  vs.  $0.42 \pm 0.07$ ,  $p < 0.001$ , REF/RVEF:  $0.33 \pm 0.08$  vs.  $0.45 \pm 0.08$ ,  $p < 0.001$ ). Ez a funkcionális változás összefüggést mutatott a sportolók csúcs oxigénfelvételével (VO<sub>2</sub>/kg) a spiroergometria során (LEF/RVEF:  $r = 0.30$ ,  $p < 0.05$ , REF/RVEF:  $r = -0.27$ ,  $p < 0.05$ ). Második vizsgálatunk serdülő sportolóinál ugyanezen megfigyeléseket tettük, amely hangsúlyozza, hogy ezen életkori kategóriában is már jelentős a kamrai remodelling és a fiziológiás adaptáció. Harmadik, nagy esetszámú sportolói vizsgálatunkban megállapítottuk, hogy az edzés indukálta relatív strain csökkenés a bal kamra esetében arányos a longitudinális és circumferenciális irányok között (10, illetve 11% átlagos csökkenés a kontroll átlaghoz viszonyítva), ugyanakkor

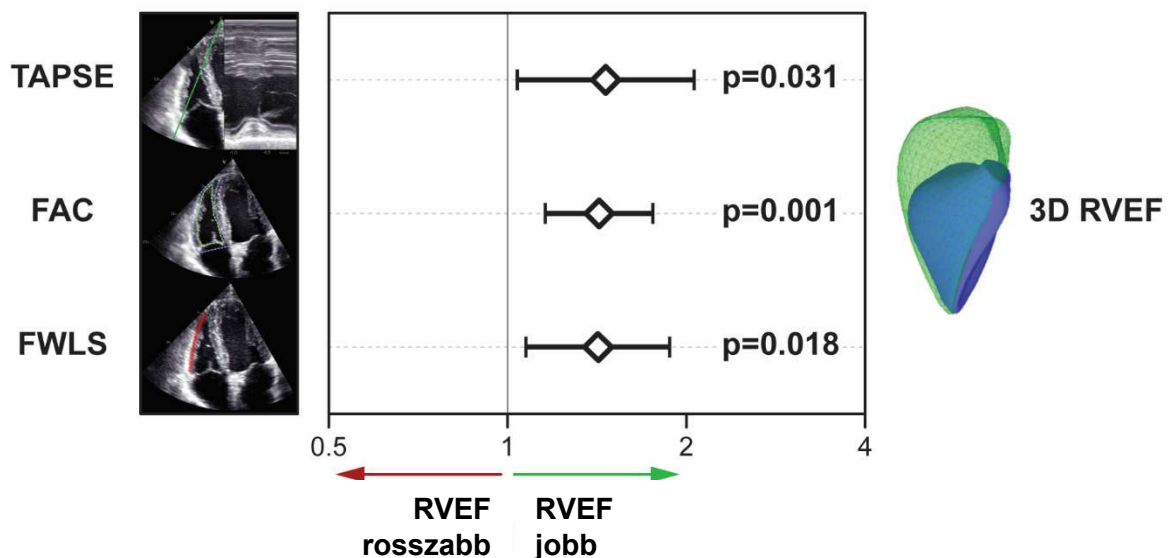
a jobb kamra esetében egy aránytalanul jelentős (15%) relatív csökkenés mérhető a GCS esetén a GLS-vel (2%,  $p < 0.001$ ) összehasonlítva. Multivariáns lineáris regressziós analízissel a jobb kamrai GCS a sportolók  $VO_2/kg$  értékének független prediktorának bizonyult. A nemek, életkori, és sportág kategóriák között további karakterisztikus különbségek észlelhetők mind morfológiai, mind funkcionális tekintetben. Vizsgálataink alapján tehát a hosszú távú, intenzív edzéstevékenység karakterisztikus mechanikai változást indukál a jobb kamrában: a longitudinális rövidülés relatív jelentősége fokozott, a radiális/circumferenciális rövidülés pedig csökkent. Annak alapján, hogy ez a mintázat korrelál a spiroergometria során mért terhelési kapacitással, erre az élettani jelenségre egyfajta „sportszív-markerként” is tekinthetünk.

Ad 5. Pulmonális hipertenziós betegeink vizsgálata során megállapítottuk, hogy a nyomás-konduktancia katéterezés segítségével normális, mérsékelten károsodott és jelentősen károsodott ventrikuloarteriális kapcsolás alcsoportokba sorolt betegpopuláció a jobb kamra mechanikus mintázatában is különbségeket mutat: az  $Ees/Ea$  (*end-systolic elastance/arterial elastance*) arány kezdeti csökkenésével (mérsékelten károsodott kapcsolás) a LEF csökken [medián (interkvartilis tartomány), 22 (19–26)%-ról 17 (14–19)%-ra;  $p < 0.001$ ], azonban a REF és az AEF nem változik. Súlyos  $Ees/Ea$  csökkenés esetén (jelentősen károsodott kapcsolás), az AEF csökken a mérsékelt csoporthoz képest [21 (13–25)%-ról 12 (7–15)%-ra;  $p = 0.033$ ], a REF és a LEF azonban változatlan marad. Az ESC/ERS ajánlás alapján létrehozott 3 rizikócsoporthoz hasonló megfigyeléseket tettünk.

Ad 6. Szívtranszplantált betegeinket vizsgálva a jobb kamrai EDV<sub>i</sub> nem különbözött a kontroll csoporthoz viszonyítva (HTX vs. kontroll,  $51 \pm 12$  vs.  $54 \pm 12$  ml/m<sup>2</sup>). A globális jobb kamrai EF kis mértékben csökkent volt a szívtranszplantáció után, azonban a longitudinális jobb kamrai rövidülés hagyományos echokardiográfiás paramétere a TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) sokkal jelentősebb mértékű csökkenést jelzett [EF:  $47 \pm 7$  vs.  $54 \pm 4\%$  (–13%), TAPSE:  $11 \pm 5$  vs.  $21 \pm 4$  mm (–48%),  $p < 0.001$ ]. HTX betegekben a REF/RVEF szignifikánsan nagyobb volt a LEF/RVEF-hez képest (REF/RVEF vs. LEF/RVEF,  $0.58 \pm 0.10$  vs.  $0.27 \pm 0.08$ ,  $p < 0.001$ ), azonban nem különbözött a kontroll személyek esetén ( $0.45 \pm 0.07$  vs.  $0.47 \pm 0.07$ ). Jelen eredményeink megerősítik, hogy szívtranszplantáció után a radiális rövidülés a domináns mozgásirány a globális jobb kamra funkció meghatározásában,

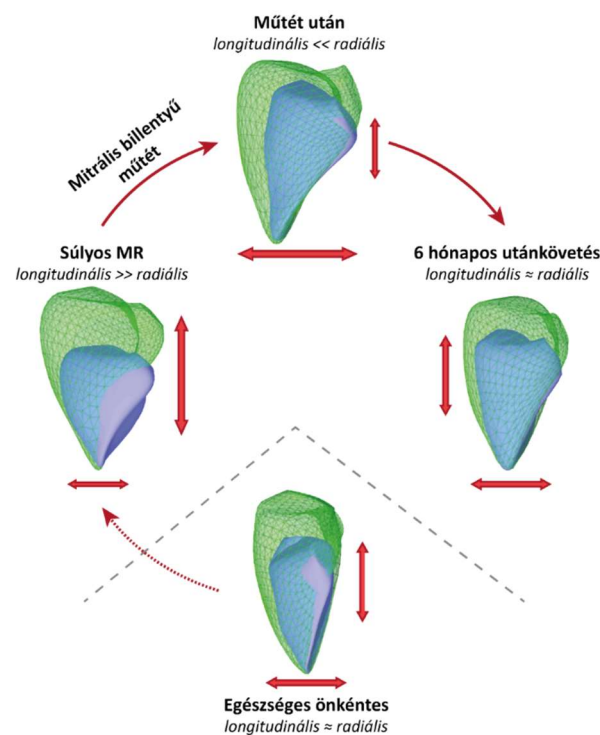
ezért a radiális kontrakcióra is utaló hagyományos paraméterek feltétlenül szükséges részei ezen betegcsoport echokardiográfiás vizsgálatának.

Ad 7. Első retrospektív utánkövetéses vizsgálatunkba 174 beteget választottunk be, közülük 24-en haltak meg 2 év alatt. ROC analízis segítségével hasonlítottuk össze a jobb kamra funkcionális paraméterek diszkriminatív erejét: az RVEF görbe alatti terület (AUC) értéke bizonyult a legmagasabbnak (0.679; 95% konfidencia intervallum: 0.566 – 0.791) a TAPSE-val (0.600; 0.501 – 0.698), FAC-val (0.630; 0.495 – 0.766) és szabad fali longitudinális strainnel (0.643; 0.515 – 0.771) összehasonlítva. Meta-analízisünkben a specifikus kritériumok alapján végül 10 kéziratot elemeztünk (köztük a fenti saját vizsgálatunkat), amelyek 1928 beteg adatait foglalták magukban. A jobb kamrai EF 1 SD csökkenése 2.64-szeres (95% konfidencia intervallum: 2.18 – 3.20,  $p < 0.001$ ) rizikó növekedést jelentett adverz kardiopulmonális események tekintetében. Direkt összehasonlításban (2. ábra) 1 SD csökkenésre vonatkoztatva, a jobb kamrai EF szignifikánsan erősebb összefüggést mutatott a klinikai kimenetellel mindhárom konvencionális paraméterrel szemben [vs. TAPSE, hazard ratio = 1.54 (95% konfidencia intervallum, 1.04 – 2.28),  $p = 0.031$ ; vs. FAC, 1.45 (1.15 – 1.81),  $p = 0.001$ ; vs. szabad fali longitudinális strain, 1.44 (1.07 – 1.95),  $p = 0.018$ ].



2. ábra. A jobb kamrai EF (RVEF) relatív prediktív értéke adverz kardiopulmonális események tekintetében (hazard ratio-k aránya 1 SD csökkenésre vonatkoztatva). TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion, FAC: fractional area change, FWLS: szabad fali longitudinális strain

Ad 8. A mitrális billentyű műtét után a globális jobb kamra funkció enyhe, de szignifikáns csökkenését tapasztaltuk [medián (interkvartilis tartomány), EF: 52 (50–55) vs. 51 (46–54)%,  $p < 0.01$ ], azonban a jobb kamra mechanikus mintázata jelentősen megváltozott. A szívűtét előtt a longitudinális rövidülés relatív jelentősége volt a globális funkció fő meghatározója [LEF/RVEF vs. REF/RVEF, 0.53 (0.47–0.58) vs. 0.33 (0.22–0.42),  $p < 0.001$ ], azonban posztoperatíván a radiális irány vált a domináns komponenssé [0.33 (0.28–0.43) vs. 0.46 (0.37–0.51),  $p < 0.01$ ]. Mindazonáltal ez csupán egy átmeneti jelenségnek bizonyult, hiszen a 6 hónapos utánkövetés során a két komponens azonos jelentőségűvé vált, hasonlóan a kontroll csoportban látott mintázathoz [0.44 (0.38–0.50) vs. 0.41 (0.36–0.49)] (3. ábra). A LEF preoperatív magas értéke szignifikáns, független prediktorának bizonyult a posztoperatív jobb kamrai kontraktilis diszfunkció (jobb kamrai munka index  $< 300 \text{ mmHg} \cdot \text{ml}/\text{m}^2$  értékével definálva) kialakulásának [odds ratio = 1.33 (1.08–1.77),  $p < 0.05$ ]. Vizsgálatunk alapján tehát a nyitott szívűtét egy jelentős, de átmeneti változást indukál a jobb kamra kontraktilis mintázatában, a preoperatív eltérések pedig előre jelezhetik a posztoperatív jobb kamra elégtelenséget.



3. ábra. A jobb kamra kontrakciós mintázatának változása a nyitott szívűtét hatására súlyos organikus mitrális regurgitációban (MR) szenvedő betegek esetén. A műtét előtti, jelentősebb longitudinális funkciót a műtétet követően egy radiális dominancia váltja fel, ami azonban a 6 hónapos utánkövetés során kiegyenlítődik és az egészséges kontroll személyekhez hasonló mintázatúvá válik.

Ad 9. Második retrospektív utánkövetés vizsgálatunkba 357 beteget választottunk be. A medián 41 hónapos (1 hónaptól 87 hónapig terjedően) utánkövetés során 55 beteg (15%) hunyt el. Multivariáns Cox regressziós modelleket építettünk releváns klinikai és echokardiográfiás változók szekvenciális hozzáadásával. A legerősebb modelleket a bal kamrai GLS és a jobb kamrai GCS beépítésével tudtuk létrehozni, tehát a bal és jobb kamra funkcionális paraméterek tekintetében ezek bizonyultak a legfontosabb paraméternek. Ugyanakkor az életkort, nemet, kreatinin szintet, bal kamrai GLS-t és jobb kamra GCS-t magában foglaló modellben csak az életkor és a jobb kamrai GCS voltak az összmortalitás független prediktorai. ROC analízis segítségével hasonlítottuk össze az echokardiográfiás paraméterek diszkriminatív erejét: az RVEF görbe alatti terület (AUC) értéke bizonyult a legmagasabbnak (0.690; 95% konfidencia intervallum: 0.614 – 0.765,  $p < 0.001$ ) az összes echokardiográfiás paraméter közül.

Ad 10. Különböző bal szívfelet érintő betegségekben szenvedő populációnkat vizsgálva azt találtuk, hogy az enyhén (bal kamrai EF 41-50%) és közepesen (31-40%) csökkent bal kamrai szisztolés funkció esetén a jobb kamrai longitudinális és anteroposzterior komponens arányosan csökken, azonban a radiális komponens szignifikánsan nő, fenntartva ezzel a globális jobb kamra funkciót [medián (interkvartilis tartomány), jobb kamrai EF: 50% (46–54) vs. 47% (44–52) vs. 46% (42–49) a megtartott, enyhén, illetve közepesen csökkent bal kamrai EF betegek esetén]. Súlyos bal kamrai diszfunkció esetén mindhárom jobb kamrai mozgáskomponens jelentősen csökken, ami a globális jobb kamra funkció markáns csökkenéséhez vezet [30% (25-39),  $p < 0.001$ ]. Megtartott jobb kamrai EF esetén (>45%), az anteroposzterior mozgáskomponens szignifikáns és független prediktív értékkel bírt a hosszú távú klinikai kimenetelt illetően [hazard ratio, 0.960 (0.925–0.997),  $p < 0.001$ ]. Vizsgálatunk alapján tehát kijelenthető, hogy bal szívfél betegségek és bal kamrai EF csökkenés esetén a jobb kamra jelentős funkcionális adaptációt mutat, amely fenntartja a globális jobb kamra funkciót egészen a súlyosan csökkent bal kamra szisztolés funkció megjelenéséig. A ReVISION szoftver által számított metrikák nem csupán a jobb kamrai mozgásminta részletes elemzését teszik lehetővé, hanem a konvencionális funkcionális paramétereknél jelentősebb prognosztikus értékkel bírnak.



#### IV. A tézisek legfontosabb új megállapításai

1. Egyetemünkön kifejlesztett, 3D echokardiográfiás modellek utóelemzésén alapuló ReVISION szoftverünk képes a jobb kamrai mozgásminta három meghatározó komponensének egymástól független kvantifikálására és ezek globális funkciót meghatározó jelentőségének számszerűsítésére.
2. A ReVISION szoftver továbbfejlesztésével a jobb kamrai 3D globális longitudinális, circumferenciális és area strainek, valamint a jobb kamra 15 szegmensének definiálásával mindezek szegmentális és regionális analízise is lehetővé vált. Az újonnan definiált echokardiográfiás paraméterek szoros összefüggést mutatnak a szív MR vizsgálattal mért értékekkel.
3. Nagy esetszámú, kétcentrumos, egészséges önkénteseket vizsgáló tanulmányainkban bizonyítottuk, hogy a jobb kamrai globális funkció meghatározásában a longitudinális, a radiális és az anteroposzterior mozgáskomponens is hasonlóan jelentős szerepet játszik mind felnőtt korban, mind gyermekekben. Relatív jelentőségüket befolyásolja az életkor, a nem, a szívfrekvencia, a testfelszín és a jobb kamrai végdiasztolés volumen.
4. Élsportolók jobb kamrai mechanikáját vizsgálva megállapítottuk, hogy a sportszívre jellemző a longitudinális mozgáskomponens szupernormális értéke, míg a radiális/circumferenciális komponens csökkent volta, mely mintázat összefüggést mutat a spiroergometriával mért csúcs oxigénfelvétellel.
5. Pulmonális hipertenzióban mérsékelt károsodott ventrikuloarteriális kapcsolás esetén a jobb kamrai longitudinális mozgáskomponens csökken, míg a radiális és anteroposzterior komponensek nem változnak. Jelentősen károsodott kapcsolás esetén nem változik a longitudinális funkció, ugyanakkor az anteroposzterior rövidülés kóros

volta jellemzi a jobb kamrai diszfunkciót. Mindezen jelenségek a klinikai rizikócsoportokkal is egyértelmű összefüggést mutatnak.

6. Szívtranszplantált betegek jobb kamráját elemezve megállapítottuk, hogy a hagyományos szisztolés funkciót jellemző paraméterekkel szemben a globális funkció az esetek többségében megtartott, ami a radiális rövidülés a longitudinális rövidülés csökkent voltát kompenzáló hatásának köszönhető. Szívtranszplantált betegek jobb kamrájának echokardiográfiás megítélésénél a radiális rövidülésre utaló paramétereket is szükséges használni.
7. Retrospektív utánkövetéses saját vizsgálattal, illetve a nemzetközi irodalmi adatok meta-analízisével megállapítottuk, hogy a 3D echokardiográfiával meghatározott jobb kamrai EF szorosabb összefüggést mutat kardiopulmonális adverz klinikai eseményekkel mint a konvencionális 2D funkcionális paraméterek. Ezek alapján a jobb kamrai EF a betegek jobb rizikó stratifikációját eredményezi és a későbbiekben akár terápiás döntések triggere lehet. Széleskörű klinikai implementációja javasolt.
8. Prospektív, súlyos mitrális regurgitációval rendelkező betegeket célzó vizsgálatunkkal megállapítottuk, hogy ezen betegcsoportot egy hiperdinám jobb kamrai longitudinális mechanika jellemez, amelynek foka előre jelezheti a posztoperatív jobb kamrai diszfunkciót. A műtét után látott radiális rövidülés dominanciája a 6 hónapos utánkövetés során az egészséges személyek szintjére tér vissza.
9. Nagy esetszámú, retrospektív utánkövetéses vizsgálattal megállapítottuk, hogy különböző bal szívfelet érintő betegségek esetén a jobb kamrai GCS értéke mutatja a legszorosabb összefüggést az ösztimulációval az echokardiográfiás paraméterek közül. Prognosztikus értéke a jobb kamrai EF-ét is meghaladja.
10. Nagy esetszámú, különböző bal szívfelet érintő betegségben szenvedő populáción jellemeztük a jobb kamra adaptációját a bal kamra szisztolés diszfunkció különböző

stádiumaihoz. A radiális rövidülés effektíven kompenzálja a longitudinális és az anteroposzterior mozgásirány bal kamrai ejekciós frakcióval arányos csökkenését, egészen a súlyos bal kamrai diszfunkció megjelenéséig. Az anteroposzterior mozgáskomponens számszerűsítése hozzáadott prognosztikus értékkel bír a konvencionális echokardiográfiás paraméterekhez és a jobb kamrai EF-hez képest is.

## V. A tézisek alapjául szolgáló közlemények

Ad 1.

1. Lakatos B, Tósér Z, Tokodi M, Doronina A, Kosztin A, Muraru D, Badano LP, **Kovács A\***, Merkely B\*

*Quantification of the relative contribution of the different right ventricular wall motion components to right ventricular ejection fraction: the ReVISION method*

CARDIOVASCULAR ULTRASOUND 2017, 15:8

\*Megosztott utolsószerzőség

IF: 1.652

Ad 2.

2. Tokodi M, Staub L, Budai Á, Lakatos B, Csákvári M, Suhai FI, Szabó L, Fábíán A, Vágó H, Tósér Z, Merkely B, **Kovács A**

*Partitioning the Right Ventricle into 15 Segments and Decomposing its Motion using 3D Echocardiography-based Models: The Updated ReVISION Method*

FRONTIERS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE 2021, 8:622118

IF: 6.050

Ad 3.

3. Lakatos B, Nabeshima Y, Tokodi M, Nagata Y, Tósér Z, Otani K, Kitano T, Fábíán A, Ujvári A, Boros AM, Merkely B, **Kovács A\***, Takeuchi M\*

*Importance of Nonlongitudinal Motion Components in Right Ventricular Function: Three-Dimensional Echocardiographic Study in Healthy Volunteers*

JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY 2020, 33:995-1005

\*Megosztott utolsószerzőség

IF: 5.251

4. Valle C, Ujvári A, Elia E, Lu M, Gauthier N, Hoganson D, Marx G, Powell AJ, Ferraro A, Lakatos B, Tósér Z, Merkely B, **Kovács A\***, Harrild DM\*

*Right ventricular contraction patterns in healthy children using three-dimensional echocardiography*

FRONTIERS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE 2023, 10:1141027

\*Megosztott utolsószerzőség

IF: 3.6

Ad 4.

5. Lakatos B, Kiss O, Tokodi M, Tóser Z, Sydó N, Merkely G, Babity M, Szilágyi M, Komócsin Z, Bognár C, **Kovács A**\*, Merkely B\*

*Exercise-induced shift in right ventricular contraction pattern: novel marker of athlete's heart?*

AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY: HEART AND CIRCULATORY  
PHYSIOLOGY 2018, 315:H1640-H1648

\*Megosztott utolsószerzőség

IF: 4.048

6. Ujvári A, Fábán A, Lakatos B, Tokodi M, Ladányi Z, Sydó N, Csulak E, Vágó H, Juhász V, Grebur K, Szűcs A, Zámódics M, Babity M, Kiss O, Merkely B, **Kovács A**

*Right Ventricular Structure and Function in Adolescent Athletes: A 3D  
Echocardiographic Study*

INTERNATIONAL JOURNAL OF SPORTS MEDICINE 2024, doi: 10.1055/a-2259-  
2203. Epub ahead of print.

IF: 2.5

7. Fábán A, Ujvári A, Tokodi M, Lakatos BK, Kiss O, Babity M, Zámódics M, Sydó N, Csulak E, Vágó H, Szabó L, Kiss AR, Szűcs A, Hizoh I, Merkely B, **Kovács A**

*Biventricular mechanical pattern of the athlete's heart: comprehensive characterization using three-dimensional echocardiography*

EUROPEAN JOURNAL OF PREVENTIVE CARDIOLOGY 2022, 29(12):1594-1604

IF: 8.3

Ad 5.

8. Rako ZA, Yogeswaran A, Lakatos BK, Fábán A, Yildiz S, da Rocha BB, Vadász I, Ghofrani HA, Seeger W, Gall H, Kremer NC, Richter MJ, Bauer P, Tedford RJ, Naeije R, **Kovács A**\*, Tello K\*

*Clinical and functional relevance of right ventricular contraction patterns in pulmonary hypertension*

\*Megosztott utolsószerzőség

IF: 8.9

Ad 6.

9. Lakatos B, Tokodi M, Assabiny A, Tóser Z, Kosztin A, Doronina A, Rác K, Koritsánszky K, Berzsenyi V, Németh E, Sax B, **Kovács A**\*, Merkely B\*  
*Dominance of free wall radial motion in global right ventricular function of heart transplant recipients*  
CLINICAL TRANSPLANTATION 2018, 32:e13192  
\*Megosztott utolsószerzőség  
IF: 1.667

Ad 7.

10. Tolvaj M, Tokodi M, Lakatos BK, Fábíán A, Ujvári A, Bakija FZ, Ladányi Z, Tarcza Z, Merkely B, **Kovács A**  
*Added predictive value of right ventricular ejection fraction compared with conventional echocardiographic measurements in patients who underwent diverse cardiovascular procedures.*  
IMAGING 2021, 13(2), 130-137.

11. Sayour AA, Tokodi M, Celeng C, Takx RAP, Fábíán A, Lakatos BK, Friebe R, Surkova E, Merkely B, **Kovács A**  
*Association of Right Ventricular Functional Parameters With Adverse Cardiopulmonary Outcomes: A Meta-analysis*  
JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY 2023,  
36(6):624-633.e8  
IF: 6.5

Ad 8.

12. Tokodi M, Németh E, Lakatos B, Kispál E, Tóser Z, Staub L, Rác K, Soltész Á, Szigeti S, Varga T, Gál J, Merkely B, **Kovács A**  
*Right ventricular mechanical pattern in patients undergoing mitral valve surgery: a predictor of post-operative dysfunction?*

ESC HEART FAILURE 2020, 7:1246-1256

IF: 4.411

Ad 9.

13. Tolvaj M, Fábíán A, Tokodi M, Lakatos B, Assabiny A, Ladányi Z, Shiida K, Ferencz A, Schwertner W, Veres B, Kosztin A, Szijártó Á, Sax B, Merkely B, **Kovács A**  
*There is more than just longitudinal strain: Prognostic significance of biventricular circumferential mechanics*

FRONTIERS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE 2023, 10:1082725

IF: 3.6

Ad 10.

14. Surkova E\*, **Kovács A**\*, Tokodi M, Lakatos B, Merkely B, Muraru D, Ruocco A, Parati G, Badano LP.

*Contraction Patterns of the Right Ventricle Associated with Different Degrees of Left Ventricular Systolic Dysfunction*

CIRCULATION-CARDIOVASCULAR IMAGING 2021, 14:e012774

\*Megosztott elsőszerezőség

IF: 7.792

Összefoglaló közlemény

15. **Kovács A**, Lakatos B, Tokodi M, Merkely B

*Right ventricular mechanical pattern in health and disease: beyond longitudinal shortening*

HEART FAILURE REVIEWS 24:511-520

IF: 3.538