

Kardiomiopatia przerostowa we współczesnej diagnostyce obrazowej. Stanowisko grupy ekspertów polskiego Klinicznego Forum Obrazowania Serca i Naczyń

Imaging in hypertrophic cardiomyopathy. Expert consensus statement of the Polish Clinical Forum for Cardiovascular Imaging

Zofia Oko-Sarnowska¹, Małgorzata Pyda¹, Olga Trojnarśka¹, Anna Klisiewicz², Tomasz Kukulski³, Mirosław Dziuk⁴, Edyta Płońska-Gościński⁵

Polskie Kliniczne Forum Obrazowania Serca i Naczyń: Edyta Płońska-Gościński, Magdalena Kostkiewicz, Tomasz Miszański-Jamka, Andrzej Szyszka, Piotr Lipiec, Andrzej Gackowski, Tomasz Kukulski, Mirosław Dziuk, Cezary Kępką, Mariusz Skowerski, Zbigniew Gąsior, Jerzy Walecki, Krystian Wita, Mirosław Kowalski, Janusz Kochanowski, Piotr Scisło, Mieczysław Pasowicz, Piotr Szymański, Katarzyna Mizia-Stec, Anna Klisiewicz, Piotr Hoffman, Piotr Podolec, Piotr Pruszczyk, Jarosław D. Kasprzak, Adam Torbicki

¹Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im K. Marcinkowskiego, Poznań

²Instytut Kardiologii, Warszawa

³Katedra Kardiologii Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

⁴Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

⁵Klinika Kardiologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

WSTĘP

Kardiomiopatia przerostowa (HCM) jest definiowana jako obecność zwiększonej grubości ścian lewej komory (LV), której nie tłumaczą warunki jej obciążenia. Zgodnie z ostatnim stanowiskiem grupy ekspertów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do HCM zaliczono zarówno postaci rodzinne/genetycznie uwarunkowane, jak i nie-rodzinne/nie-genetyczne, niezależnie od występowania pozasercowych zmian narządowych [1]. Taka klasyfikacja kardiomiopatii spowodowała, że do tej samej grupy zaliczono zasadniczo różne etiologicznie fenotypy — od „klasycznej” HCM, spowodowanej mutacjami genów kodujących białka sarkomeru (40–60%), po mniej liczną (5–10%) o szczególnej charakterystyce, obejmującą wrodzone i nabyte choroby metaboliczne, enzymopatie, mitochondriopatie, zespoły malformacyjne. Mimo postępu w zakresie badań genetycznych i molekularnych ciągle w 25–30% przypadków nie jest poznana etiologia HCM [2–4].

Wspólnym mianownikiem dla tylu zróżnicowanych jednostek chorobowych jest obecność niewytłumaczalnego

przerostu LV ≥ 15 mm u dorosłych lub u dzieci ≥ 2 odchylenia standardowe powyżej średniej dla wieku, płci i powierzchni ciała (z score), w przynajmniej jednym segmencie, niezależnie od zastosowanej metody obrazowej (echokardiografia, rezonans magnetyczny czy tomografia komputerowa) [2, 5, 6].

Rodzinna HCM jest najczęstszą genetycznie uwarunkowaną chorobą mięśnia sercowego, występującą u ok. 0,2% populacji [2, 5, 7]. Podobne rozpowszechnienie HCM w populacjach różnych etnicznie i demograficznie wiąże się z prostym sposobem dziedziczenia (autosomalnym dominującym), spowodowanym mutacją jednogenową, kodującą białka strukturalne i regulatorowe sarkomeru [3, 8]. Niepełna penetracja zmutowanego genu oraz możliwość wystąpienia podwójnej mutacji (oboje rodzice obciążeni mutacją) powoduje zróżnicowaną ekspresję fenotypową choroby, od zupełnego braku przerostu (fenotyp ujemny) u nosicieli zmutowanego genu, stadium przedkliniczne, aż po pełnoobjawową postać o ciężkim przebiegu klinicznym i nagły zgon sercowy (SCD) [2, 4, 5].

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Zofia Oko-Sarnowska, I Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii, II Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny im K. Marcinkowskiego, ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań, e-mail: zokosar@gmail.com

Copyright © Via Medica

Tabela 1. Cechy przydatne do różnicowania kardiomiopatii przerostowej w badaniach obrazowych

Objaw	Możliwa etiologia	Rodzaj badania obrazowego
Przerost koncentryczny	Kardiomiopatia nadciśnieniowa; amyloidoza; choroba Anderson-Fabry; choroby spichrzeniowe glikogenu; mutacja PRKAG2; mitochondriopatie	ECHO, CMR, CT
Ekstremalny przerost lewej komory (≥ 30 mm)	Choroba Danon; choroba Pompe	ECHO, CMR, CT
Przerost wolnej ściany prawej komory	Amyloidoza; choroba Anderson-Fabry; zespół Noonan i zespoły pokrewne	ECHO, CMR, CT
Zawężanie w drodze odpływu prawej komory	Zespół Noonan i zespoły pokrewne	ECHO, CMR, CT
Pogrubienie IAS	Amyloidoza	ECHO, CMR, CT
Mięsień sercowy: objaw matowej szyby	Amyloidoza	ECHO 2D
Pogrubienie wsierdzia zastawek lewego serca	Amyloidoza; choroba Anderson-Fabry	ECHO, CMR, CT
Pogrubienie wsierdzia zastawek prawego serca	Zespół Noonan i zespoły pokrewne	ECHO, CMR, CT
Uogólniona hipokineza lewej komory (z rozstrzenią lub bez)	Stadium końcowe kardiomiopatii przerostowej; kardiomiopatia pozapalna; choroba Anderson-Fabry; mitochondriopatie; TTR amyloidoza; choroba Danon; mutacja PRKAG2	ECHO, CMR, CT
LGE w ścianie tylna-dolnej	Choroba Anderson-Fabry	CMR, CT?
LGE w ścianie przednio-bocznej	Choroba Danon	CMR, CT?
LGE podwsierdziowo w całej lewej komorze	Amyloidoza	CMR, CT?

2D — dwuwymiarowa; ECHO — echokardiografia; CMR — sercowo-naczyniowy rezonans magnetyczny; CT — tomografia komputerowa; IAS — przegroda międzyprzedsionkowa; LGE — późne wzmocnienie pokontrastowe; TTR — mutacja transtyretyny

Różnicowanie etiologii przerostu jest jednym z podstawowych zadań badań obrazowych w związku z częstym współistnieniem nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca i cukrzycy, zwłaszcza w starszej populacji chorych z HCM, podobnie jak izolowanego przerostu podaortalnego przegrody międzykomorowej (IVS) (przegroda sigmoidalna) [2, 9]. Należy również pamiętać o innej niż sarkomeropatia etiologii HCM z grupy swoistych zespołów chorobowych. Na taką możliwość mogą wskazywać tzw. „czerwone flagi”, na które powinien zwrócić uwagę wnikliwy klinicysta i specjalista analizujący badanie obrazowe (tab. 1) [2, 10].

Różne metody obrazowania: echokardiografia (ECHO), sercowo-naczyniowy rezonans magnetyczny (CMR), tomografia komputerowa (CT) oraz metody radioizotopowe — scyntygrafia (SPECT) i pozytonowa tomografia emisyjna (PET) (tab. 2) pozwalają na opisanie przebudowy serca na podstawie jego struktury i funkcji narządowej, obecności dynamicznego zawężania komorowego, stopnia niedomykalności mitralnej, określenia metabolizmu, występowania niedokrwienia oraz obszarów zwłóknienia. Są nieodzownym narzędziem w badaniach przesiewowych oraz w wykrywaniu choroby w stadium przedklinicznym (krewni pierwszego stopnia), a także w stratyfikacji ryzyka SCD. Pozwalają na monitorowanie poprawności zabiegów terapeutycznych (miętkotomia chirurgiczna, ablacja alkoholowa, optymalizacja stymulacji dwujamowej) oraz ich wyników w obserwacji odległej [2, 6, 7].

ECHOKARDIOGRAFIA

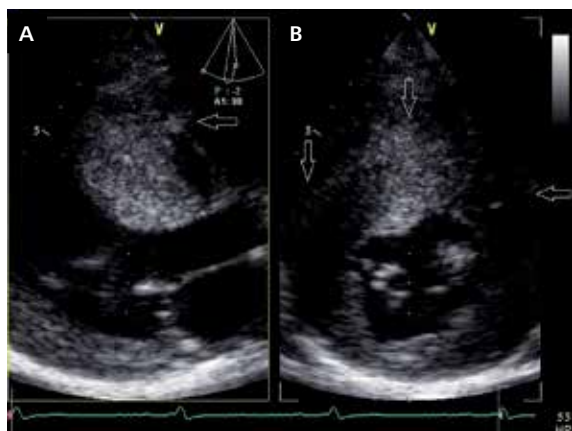
Ocena przebudowy serca na poziomie strukturalnym

Badanie echokardiograficzne przezklatkowe (TTE) w prezentacji dwuwymiarowej (2D) pozwala na określenie fenotypu kardiomiopatii poprzez dokładną ocenę kształtu, objętości LV oraz pomiar grubości jej ścian z uwzględnieniem morfologii przerostu [2, 6, 11–15]. Aby osiągnąć ten cel, należy wykonać obrazowanie we wszystkich możliwych projekcjach i przekrojach z uwzględnieniem prawej komory (RV), która jest przerośnięta w 30–60% przypadków [16–20]. Przerost zazwyczaj jest asymetryczny, obejmujący IVS wraz ze ścianą przednią i boczną LV, rzadziej samą IVS lub wolną ścianę. Może też przybierać postać koncentryczną lub koniuszkową [7, 11, 14, 15, 21–23] (ryc. 1–5). Każda z tych form może ewoluować w kierunku postępującej rozstrzeni LV lub od początku przebiegać pod postacią fenotypową kardiomiopatii rozstrzeniowej czy restrykcyjnej. Te ostatnie formy HCM obarczone są niekorzystnym przebiegiem klinicznym i złym rokowaniem [24–27]. Postać koniuszkowa HCM, typowa dla rasy żółtej, w populacji rasy białej występuje u ok. 2% osób. Jest źródłem najczęstszych pomyłek diagnostycznych przy niezadowalającym oknie akustycznym, podobnie jak tętniak koniuszka. Wykorzystanie obrazowania z użyciem kontrastu echokardiograficznego pozwala na ich uniknięcie, a dodatkową zaletą takiej metody jest zwiększenie dokładności pomiaru objętości LV czy frakcji wyrzutowej (EF) metodą Simpsona [28–31].

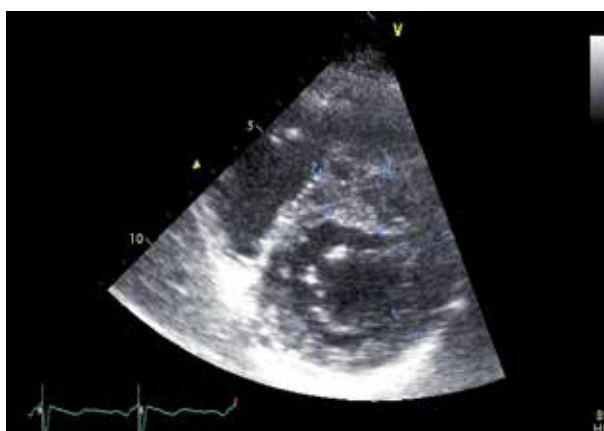
Tabela 2. Podsumowanie przydatności różnych metod obrazowych w kardiomiopatii przerostowej

	ECHO	NI	CMR	CT
Wymiary LV, IVS, PW	TAK	NIE	TAK przy niediagnostycznym ECHO	Rzadko, brak lub przeciwskazania do CMR
Funkcja skurczowa globalna i regionalna LV	TAK	Rzadko, brak ECHO lub CMR	TAK przy niediagnostycznym ECHO	Rzadko, brak lub przeciwskazania dla CMR
Funkcja rozkurczowa	TAK	Rzadko, brak ECHO lub CMR	NIE	NIE
Wymiar i funkcja LA	TAK	NIE	TAK przy niediagnostycznym ECHO	Rzadko, brak lub przeciwskazania dla CMR
Ocena zawężenia	TAK	NIE	TAK przy niediagnostycznym ECHO	NIE
Niedomykalność mitralna	TAK	NIE	TAK przy niediagnostycznym ECHO	NIE
Niedokrwienie	TAK, jeżeli NI i CT niedostępne	TAK	Rzadko	TAK dla CAD
Zwłóknienie	Badania naukowe	NIE	TAK	Badania naukowe
Monitorowanie leczenia zabiegowego	TAK	Rzadko, jeżeli ECHO i CMR niewykonalne	TAK przy niediagnostycznym ECHO	Rzadko, jeżeli ECHO lub CMR niewykonalne
Metabolizm mięśnia	NIE	Badania naukowe	Badania naukowe	NIE
Badania przesiewowe	TAK	NIE	TAK przy niediagnostycznym ECHO	NIE

ECHO — echokardiografia; CAD — choroba niedokrwienna serca; CMR — sercowo-naczyniowy rezonans magnetyczny; CT — tomografia komputerowa; IVS — przegroda międzykomorowa; LA — lewy przedsionek; LV — lewa komora; NI — metody radioizotopowe; PW — ściana tylna



Rycina 1. Projekcja przykostkowa w osiach długiej (A) i krótkiej (B); dominujący przerost przegrody międzykomorowej oraz ścian przedniej i bocznej lewej komory

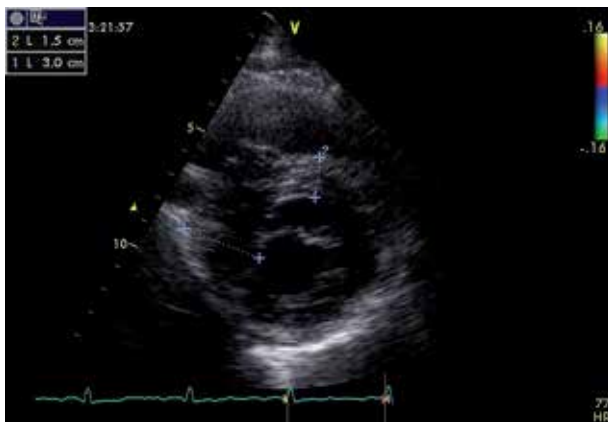


Rycina 2. Projekcja przykostkowa w osi krótkiej na wysokości zastawki mitralnej; widoczny przerost przegrody międzykomorowej ograniczony do jej części przedniej

Objętość LV w HCM zazwyczaj jest zmniejszona, a kształt modyfikowany przez charakter przerostu. W większości przypadków przerośnięta ściana LV wpukla się swoją odwróconą krzywizną do światła komory. Jeżeli najbardziej przerośnięte są segmenty środkowe, to komora, zwłaszcza w skurczu, przyjmuje kształt klepsydry (ryc. 6). Powstające w ten sposób

zawężenie śródkomorowe sprzyja tworzeniu tętniaka w części koniuszkowej [30].

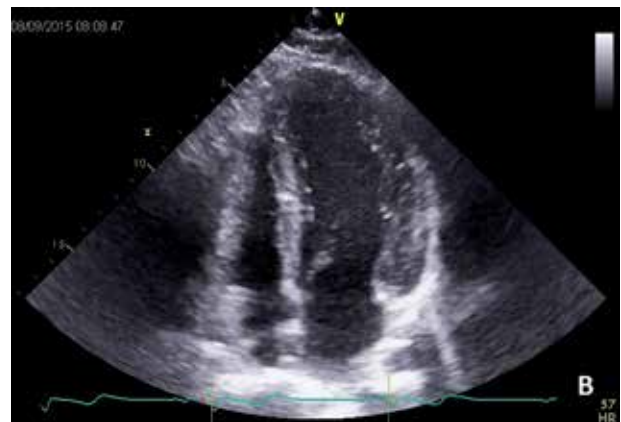
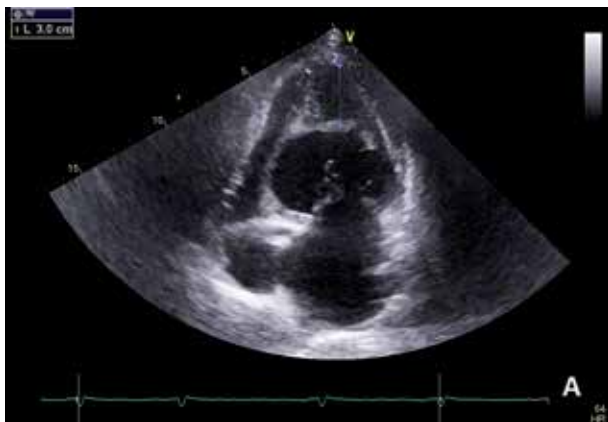
Prerośnięte segmenty mięśnia LV zwykle o niejednorodnej, ziarnistej strukturze zmieniają swoje właściwości akustyczne, powodując wzmocnienie sygnału. Przy częstej asymetrii przerostu obserwuje się zróżnicowanie echoge-



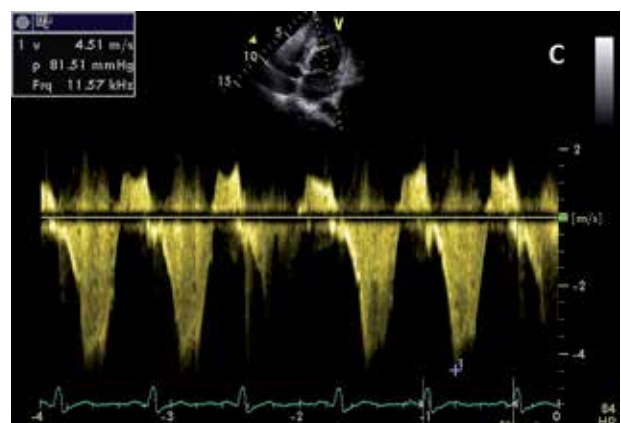
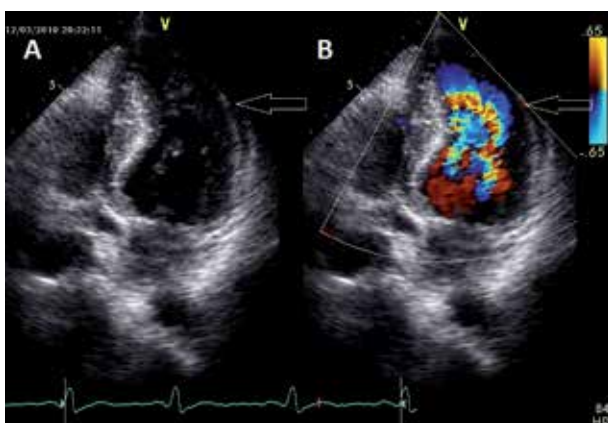
Rycina 3. Projekcja przykostkowa w osi krótkiej na wysokości zastawki mitralnej; widoczna przerośnięta przegroda międzykomorowa, zwłaszcza w części tylnej (30 mm)



Rycina 4. Zmodyfikowana projekcja koniuszkowa; widoczny znaczny przerost segmentów środkowych i koniuszkowych, głównie ściany bocznej lewej komory



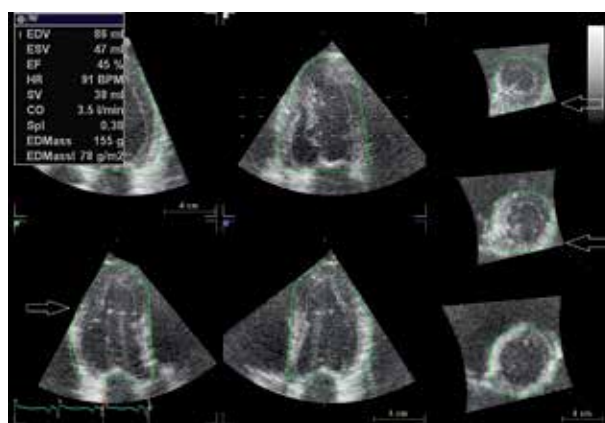
Rycina 5. Projekcje koniuszkowe czterojamowe; **A.** Postać koniuszkowa z przerostem segmentów koniuszkowych (strzałka); **B.** Postać z koncentrycznym przerostem mięśnia



Rycina 6. **A.** Projekcja koniuszkowa czterojamowa; dominujący przerost segmentów środkowych z zawężeniem śródkomorowym (strzałki); **B.** Rejestracja gradientu śródkomorowego za pomocą doplera fali ciągłej (PPG = 81 mm Hg)



Rycina 7. Projektcja przymostkowa — os krótką; ekstremalny przerost przegrody międzykomorowej (40 mm)

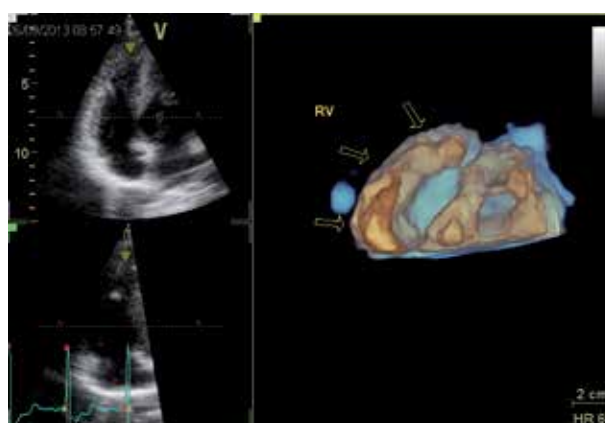


Rycina 8. Ocena morfologii przerostu oraz masy lewej komory w badaniu trójwymiarowym wielopłaszczyznowym; dominuje przerost ściany bocznej i dolnej (strzałki)

niczności segmentów o prawidłowej i zwiększonej grubości. Dokonanie pomiarów końcoworozkurczowej grubości każdego segmentu pozwala na określenie ekspresji przerostu metodą półilościową. Obliczone w ten sposób wskaźniki mogą stanowić interesujący czynnik prognostyczny. Dlatego też u każdego pacjenta należy dokonać obrazowania w projekcjach poprzecznych na poziomach zastawki mitralnej, mięśni brodawkowatych i koniuszkowej. Znalazienie miejsca o ekstremalnym (≥ 30 mm) pogrubieniu ściany jest zarazem wykazaniem obecności czynnika ryzyka SCD (ryc. 7) [13]. Dokładność pomiarów masy LV dokonywanych z jej przekrojów poprzecznych zależy od jakości obrazowania, dodatkowo może być zwiększona dzięki zastosowaniu metody 3D (ryc. 8) [9, 22]. Ta ostatnia znalazła również zastosowanie w ocenie RV (ryc. 9).

Zmiany strukturalne zastawki mitralnej i dynamiczne zawężanie w HCM

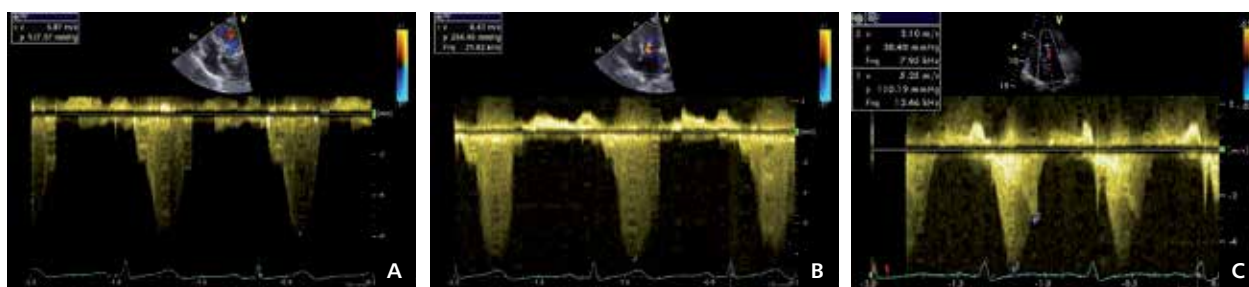
Przebudowa lewej komory w HCM powoduje, że u ponad 1/3 chorych stwierdza się występowanie dynamicznego zawężania w drodze odpływu lewej komory (LVOT), definiowane jako maksymalny gradient (PPG) w LVOT ≥ 30 mm Hg (postać z zawężaniem drogi odpływu lewej komory — HOCM). Kolejna 1/3 pacjentów taki gradient osiąga po fizjologicznej prowokacji zwiększającej obciążenie LV (próba Valsalwy, pozycja stojąca lub wysiłek fizyczny) [32]. Warunkiem powstania dynamicznego zawężania w LVOT jest skurczowe grubienie przerośniętego segmentu podstawnego przedniej części IVS. Wbrew wcześniejszemu przekonaniu o biernym udziale zastawki mitralnej w powstawaniu skurczowego ruchu przedniego płatków (SAM) w mechanizmie efektu Venturi'ego postęp w zakresie technik obrazowych ujawnił wiele anomalii w budowie aparatu zastawkowo-podstawkowego mitralnego, będących istotną przyczyną takiego zjawiska [32–35]. Zwiększenie pola powierzchni płatków zastawki mitralnej,



Rycina 9. Prezentacja trójwymiarowa; przekroje poprzeczne od poziomu pierścienia trójdzielnego po wierzchołek prawej komory; duży przerost wolnej ściany prawej komory

połączone dodatkowo z wydłużeniem nici ścięgniętych, stwarza warunki anatomiczne do ich zarzucania do LVOT przez hiperdynamiczną siłę przepływającej krwi. W miejscu maksymalnego zawężania powstają dobrze widoczne w kolorowym doplerze turbulencje, a pomiar za pomocą doplera fali ciągłej (CW) pozwala na wyznaczenie PPG. Przyjmuje się, że wartość PPG w LVOT ≥ 50 mm Hg jest istotna hemodynamicznie [11, 36]. Należy pamiętać, że w wyniku SAM ulega przesunięciu punkt koaptacji płatków mitralnych, a w rezultacie, jednocześnie, powstaje asymetryczna, przeciwstawna fala zwrotna przez lewe ujście żyłne [34, 35]. Pomiar z zastosowaniem doplera CW stwarza tym samym problem technicznej pułapki diagnostycznej w warunkach jednoczesnej rejestracji w LVOT maksymalnej prędkości zależnej od SAM i większej, związanej z falą zwrotną mitralną (ryc. 10).

Określenie istotności hemodynamicznej zawężania w LVOT ma istotne implikacje terapeutyczne i prognostyczne



Rycina 10. Rejestracja przepływu w drodze odpływu lewej komory (LVOT) za pomocą doplera fali ciągłej; **A.** Rejestracja przepływu z maksymalną prędkością 5,87 m/s oznacza gradient w LVOT 137 mm Hg; **B.** Przepływ fali zwrotnej mitralnej zarejestrowany w LVOT (8,43 m/s) imitującej gradient w LVOT 284 mm Hg; **C.** Jednoczesna rejestracja fal wypływu (maksymalny gradient = 38 mm Hg) i zwrotnej mitralnej (możliwość zawyżenia wysokości gradientu)

w stratyfikacji ryzyka SCD [37–39]. Dlatego też u każdego chorego należy zmierzyć PPG w LVOT w spoczynku, w półleżącej pozycji oraz przy gradiencie < 50 mm Hg również po prowokacji próbą Valsalvy i pionizacją [40–42]. Jeżeli chory pozostaje bezobjawowy, badanie (2D + dopler) należy powtórzyć po roku, w przypadku objawów konieczne jest wykonanie wysiłkowego badania echokardiograficznego. Prowokowany wysiłkiem wzrost gradientu w LVOT (≥ 50 mm Hg) nakazuje rozważenie wskazań do terapii zmniejszającej hemodynamiczne skutki zawężenia (miekotomia, ablacja alkoholowa), jeżeli optymalna farmakoterapia nie jest skuteczna [43–47]. Najnowsze zalecenia ESC [2] nie standaryzują echa wysiłkowego, pozostawiając sposób jego wykonania do uznania doświadczonego zespołu badawczego, zgodnie z wypracowanym sposobem postępowania. W indywidualnych przypadkach dopuszcza się wykonanie badania *stress-ECHO* u chorych bez objawów, jeżeli obecność istotnego gradientu ma ważne znaczenie dla dalszych decyzji dotyczących stylu życia czy farmakoterapii.

Należy również pamiętać o różnicowaniu dynamicznego zawężenia w LVOT z wrodzonym zwężeniem podoortalnym membranowym lub włóknisto-mięśniowym [48]. Na taką możliwość wskazuje wyraźne, bardziej ograniczone w miejscu anatomicznej przeszkody przyspieszenie przepływu o wczesnoskurczowym szczycie oraz wyraźna aortalna fala zwrotna. U chorych z HCM łagodna niedomykalność zastawki aortalnej jest następstwem przebytej przezaortalnej miekotomii chirurgicznej lub zwyrodnienia zastawki aortalnej w późniejszych dekadach życia. Przy niezadowalającym oknie echokardiograficznym przezklatkowym należy rozważyć konieczność wykonania echokardiograficznego badania przezprzełykowego (TEE).

W ocenie skurczowego zawężenia LV nie można pominąć udziału przerosniętych mięśni brodawkowatych oraz częstego ich przesunięcia do przodu i dokoniuszkowo (ryc. 11) [49–51]. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na podwojenie, a nawet potrojenie liczby głów tworzących aparat podzastawkowy, co sprzyja zawężaniu śródkomorowemu. To ostatnie może



Rycina 11. Prezentacja trójwymiarowa; projekcja koniuszkowa; przemieszczenie mięśnia brodawkowatego przednio-bocznego dokoniuszkowo

występować jako izolowane w postaci z dominującym przerostem segmentów środkowych LV. Kształt wnętrza komory przypominający (zwłaszcza w skurczu) klepsydę jest powodem powstawania dynamicznego dwukierunkowego turbulentnego przepływu skurczowego — prawidłowo w kierunku LVOT i wstecznego do koniuszka [7, 14, 15]. Zjawisko to jest dobrze widoczne poprzez zastosowanie znakowania kolorem i pozwala na ustawienie bramki pomiarowej pulsacyjnego doplera dokładnie w miejscu powstawania największego gradientu (ryc. 6B).

Niedomykalność zastawki mitralnej

Najczęstszą przyczyną niedomykalności zastawki mitralnej u chorych z HCM jest obecność dynamicznego zawężenia w LVOT. Podczas SAM ruch płatków w kierunku IVS jest zdominowany przez większy i bardziej mobilny płatek przedni. Tylny, mniejszy i przyczepiony na dłuższym obwodzie do pierścienia mitralnego nie jest w stanie przemieścić się do przodu na wystarczającą odległość. Dlatego koaptacja płatków jest mniejsza, a powstająca nieszczelność stanowi

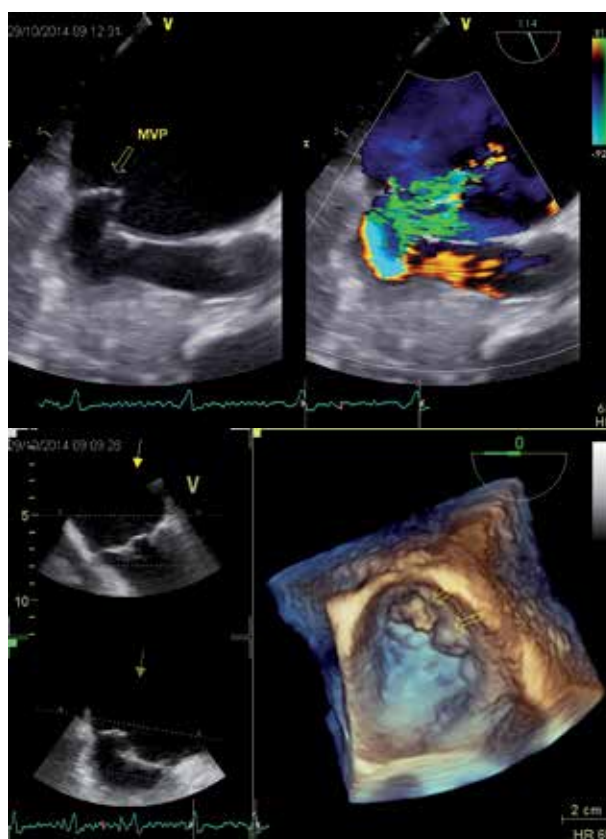
źródło zazwyczaj umiarkowanej fali zwrotnej, skierowanej ku tyłowi, na boczną ścianę lewego przedsionka (LA) [35, 54]. Inny kierunek fali zwrotnej (centralny lub do przodu) wskazuje na odmienny mechanizm niedomykalności. Jego źródłem może być wypadanie płatków (elongacja nici ścięgniętych), jego degeneracja (pogrubienie, zwłóknienie), zwapnienia w pierścieniu mitralnym, zerwanie nici ścięgniętej, zmiany w przebiegu infekcyjnego zapalenia wsierdza czy też bezpośredni przyczep głowy mięśnia brodawkowatego do płatków bez obecności nici ścięgniętej [52–54]. Niekiedy, dla wyjaśnienia mechanizmu niedomykalności mitralnej nieodzowne jest wykonanie TEE (ryc. 12) [2].

Określenie funkcji skurczowej lewej komory

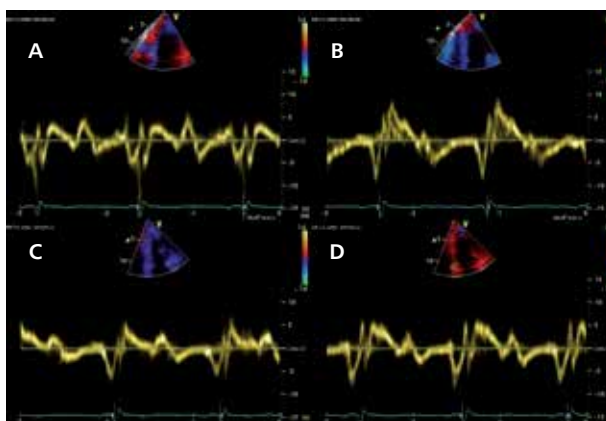
Funkcja skurczowa LV mierzona za pomocą EF u chorych z HCM jest zazwyczaj prawidłowa lub nawet hipernormalna [2, 6, 7, 11]. Należy zwrócić uwagę, że zmniejszenie objętości końcoworozkurczowej na skutek znacznego przerostu dośrodkowego może istotnie obniżyć objętość wyrzutową mimo wartości $EF \geq 70\%$. Precyzyjny pomiar EF metodą Simpsona zależy od dokładnej wizualizacji wsierdza LV; podobne zastrzeżenia odnoszą się do określenia funkcji skurczowej metodą 3D. U 2–5% pacjentów występuje zjawisko jawnej dysfunkcji skurczowej, definiowanej na podstawie $EF < 50\%$. Obniżenie EF jest charakterystyczne dla bardzo niekorzystnej fazy rozstrzeni LV, z ciężką niewydolnością serca (HF), o bardzo złym rokowaniu. Od tego momentu postęp choroby jest bardzo dynamiczny, doprowadzający (w krótszym czasie niż w innych postaciach przewlekłej HF) do zgonu lub konieczności przeszczepienia serca [24, 55].

Zastosowanie nowszych technik, takich jak doppler tkankowy (TDI) czy metoda oparta na śledzeniu plamki akustycznej (STE) pozwala na wykazanie istnienia dysfunkcji skurczowej mimo prawidłowej EF [56–60]. Obniżenie prędkości skurczowych pierścienia mitralnego i trójdzielnego (Sa) są miernikiem upośledzenia globalnej funkcji skurczowej odpowiednio LV i RV (ryc. 13). Zazwyczaj wyraźne obniżenie $Sa (\leq 5\text{ cm/s})$ pierścienia mitralnego obserwuje się w miejscach graniczących z przerośniętymi segmentami podstawnymi LV, a wartości zbliżone do normy w okolicach o prawidłowej grubości. Różnice te można wykazać we wskaźniku heterogeniczności, który u chorych z HCM jest istotnie wyższy niż w zdrowej populacji i u pacjentów z kardiomiopatią nadciśnieniową [61]. Uogólnione obniżenie Sa pierścienia mitralnego wskazuje na rozlany charakter zmian tkankowych w HCM i gorsze rokowanie.

Metoda TDI pozwala na wykazanie regionalnych zaburzeń w mięśniach LV i RV, poprzez pomiar prędkości miokardialnych S' (wyraźnie obniżonych, z jednoczesnym zmniejszeniem gradientu miokardialnego), odkształcenia (*strain* — SI) i tempa skurczowego odkształcenia (SRs) w każdym segmencie mięśnia sercowego [60, 62–64]. W ten sposób można dla każdego chorego wykreślić indywidualne

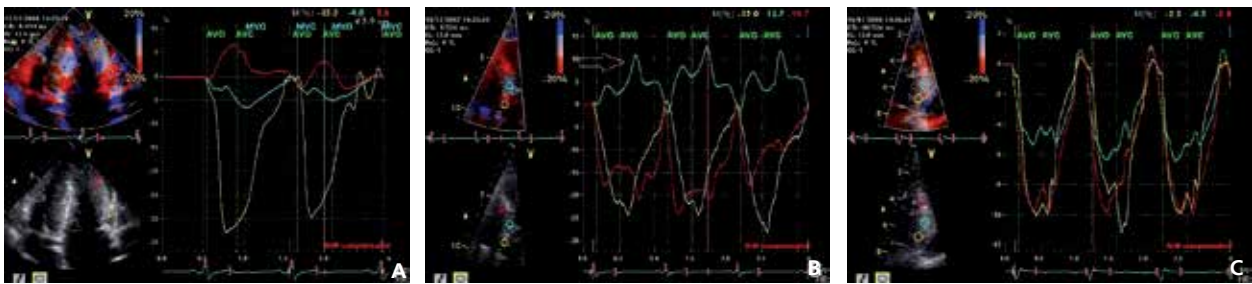


Rycina 12. Echokardiograficzne badanie przezprzetykowe; wypadanie części P2 i P3 zastawki mitralnej do lewego przedsionka z istotną hemodynamiczną niedomykalnością; widok od strony lewego przedsionka

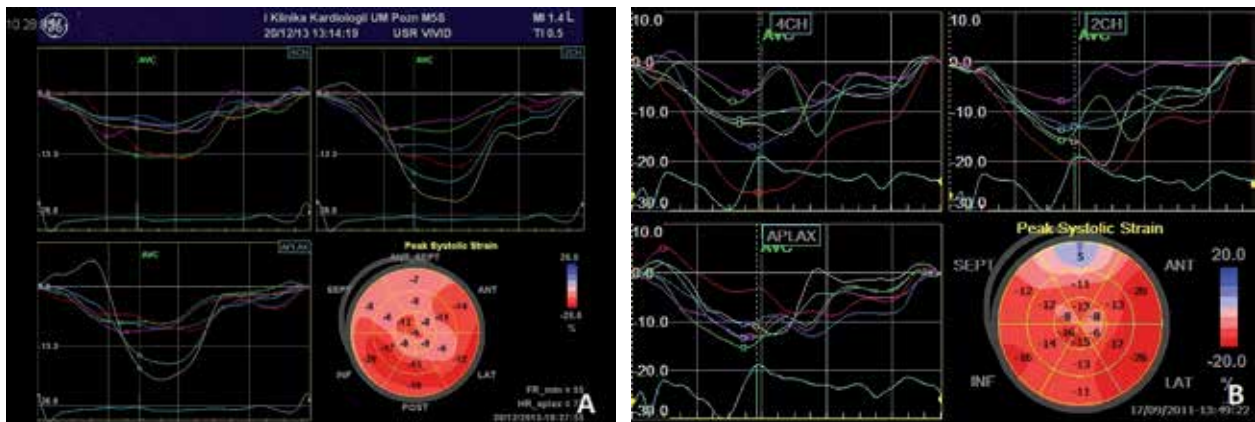


Rycina 13. Rejestracja fal skurczowych i rozkurczowych pierścienia mitralnego od strony przegrody międzykomorowej (A), ścian bocznej (B), przedniej (C) i dolnej (D)

krzywe SI i SRs, wykazując ich znaczne niekiedy obniżenie lub nawet odwrotną deformację, a także dysynchronię skurczu (ryc. 14).



Rycina 14. Obraz koniuszkowy czteroamowy w badaniu metodą doplera tkankowego; krzywe skurczowego odkształcenia podłużnego lewej komory z trzech segmentów: podstawnego (kolor żółty), środkowego (zielony) i koniuszkowego (czerwony); **A.** Ściana boczna: znaczne obniżenie odkształcenia segmentu środkowego (-5%), patologiczna deformacja segmentu koniuszkowego (+5%); **B, C.** Przegroda międzykomorowa: krzywe odkształcenia ząbębne, obniżenie maksymalnego odkształcenia skurczowego wszystkich widocznych segmentów, krzywe o ząbębionych kształtach i postsystolicznym skracaniu (po zamknięciu zastawki aortalnej); **C.** Odkształcenie dodatnie segmentu środkowego (strzałka)

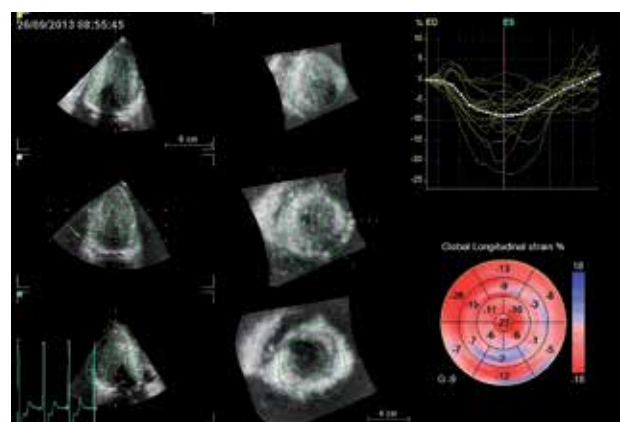


Rycina 15. A, B. Badanie metodą opartą na śledzeniu plamki akustycznej; krzywe odkształcenia podłużnego zarejestrowane w projekcjach koniuszkowych cztero-, dwu- i trójamowych oraz ich maksymalne wartości przedstawione graficznie w postaci diagramu; zwraca uwagę znaczne obniżenie maksymalnego odkształcenia w segmentach przegrodowych i koniuszkowych oraz dyssynchronia skurczu lewej komory

Zjawisko postsystolicznego skracania obecne w większości segmentów LV dodatkowo wskazuje na rozlany charakter zaburzeń. Obniżenie regionalnego SRs może być również przydatne w diagnostyce różnicowej HCM [61, 64]. Mimo bardzo dobrej rozdzielczości czasowej wadą TDI jest zależność od kąta, stąd brak możliwości badania segmentów koniuszkowych i ograniczenie metody do określania podłużnego SI i SRs z projekcji koniuszkowych. Pewnym ograniczeniem codziennego zastosowania tej metody jest jej czasochłonność i żmudna „krzywa uczenia się”.

Metoda STE, która polega na śledzeniu przemieszczającej się w cyklu serca plamki akustycznej, jest niezależna od kąta i może być stosowana we wszystkich projekcjach. Pozwala też na uzyskanie informacji o wielkości SI podłużnego, poprzecznego, okrężnego i globalnego oraz na odwzorowanie tych zmian w obrazowaniu 2D i 3D (ryc. 15, 16) [57, 65, 66].

Obniżeniu ulega odkształcenie podłużne, wzrasta natomiast okrężne. Zmieniają się również zjawiska rotacji



Rycina 16. Ocena globalnego i regionalnego odkształcenia podłużnego metodą opartą na śledzeniu plamki akustycznej techniką trójwymiarową; zwraca uwagę znaczne obniżenie globalnego odkształcenia (*strain*) do -9%; nasilenie zmian regionalnych w segmentach ścian przedniej, bocznej i dolnej

i skrętu LV [67], co umożliwia dokładne opisanie mechaniki LV w zależności od indywidualnego fenotypu u konkretnego pacjenta [56].

Opisane zaawansowane techniki wymagają zastosowania sprzętu wysokiej jakości i bardzo dobrego przygotowania echokardiografisty; nie są obecnie rekomendowane do rutynowej oceny chorych z HCM [2, 6, 7].

Powiększenie lewego przedsionka

Powiększenie LA w HCM z jednej strony jest odzwierciedleniem dysfunkcji rozkurczowej LV, z drugiej zaś modyfikowane przez wiele innych czynników, takich jak obecność niedomykalności mitralnej (zwłaszcza zależnej od SAM), migotania przedsionków czy przebudowy ściany w przebiegu miopatii. Zaleca się określanie objętości LA i podawanie jej w formie zindeksowanej na pole powierzchni ciała, zwłaszcza że informacja ta ma znaczenie prognostyczne w HCM (LAVI > 34 ml/m² jest wskaźnikiem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i HF) [68–73]. Wymiar przednio-tylny LA (38,03 mm w rytmie zatokowym i 45,37 mm w migotaniu przedsionków), obok wieku chorego, jest niezależnym predyktorem migotania przedsionków i powikłań zatorowych [74]. Zastosowanie obrazowania 2D i 3D pozwala na określanie zmieniającej się objętości LA w trzech fazach: rezerwuarowej, konduktowej i skurczowej, wynikających z jego kolejnych funkcji w cyklu serca [75–77].

Zastosowanie obrazowania TDI oraz 2D *strain* pozwala opisać funkcję LA we wszystkich jego fazach w sposób ilościowy. U pacjentów z HCM podłużne odkształcenie ścian LA jest wyraźnie obniżone, zarówno w fazach biernych (rezerwuarowej i okresie wczesnorozkurczowym), jak i czynnej (skurcz LA). Zmiany te są bardziej zaawansowane niż u chorych z wtórną przebudową LA, co może wskazywać na pierwotny remodeling jego ściany [78].

Określenie funkcji rozkurczowej lewej komory

Zmiany strukturalne białek sarkomeru i typowe dla HCM zjawisko zwiększonej zawartości tkanki włóknistej powoduje dysfunkcję rozkurczową LV. Z powodu znacznego zróżnicowania fenotypowego HCM adekwatna ocena stopnia zaawansowania niewydolności rozkurczowej LV napotyka na szereg trudności i pułapek diagnostycznych. Zastosowanie prostego modelu zależności strukturalno-czynnościowych ma wiele ograniczeń.

Wśród determinant morfologicznych funkcji rozkurczowej znajdują się przerost LV i wielkość LA. Zaburzenie relaksacji LV u pacjentów z HCM nie pozostaje w prostej zależności od stopnia i rozległości jej przerostu. Jak wykazano, regionalne zaburzenia, zwłaszcza w fazie szybkiego napełniania LV, występują zarówno w segmentach przerośniętych, jak i niepogrubiętych (o zmiennym nasileniu), a jednocześnie wykazują dodatnią korelację ze wskaźnikiem masy LV [79–81].

Napływ mitralny powinien być rejestrowany zgodnie z zaleceniami *American Society of Echocardiography/ European Association of Echocardiography* (ASE/EAE) (szybkość 100 mm/s, końcowy wydech, uśrednienie z 3 kolejnych cykli). Jak wykazano, w HCM istnieje słaba korelacja parametrów napływu mitralnego i spływu z żył płucnych ze wskaźnikami funkcji rozkurczowej LV uzyskanymi metodą inwazyjną. Oszacowanie ciśnienia napełniania LV na podstawie wskaźnika E/Ea, które pozostaje bardzo przydatną metodą w wielu stanach patologicznych, w przypadku pacjentów z HCM nie ma praktycznego zastosowania wbrew wcześniejszym doniesieniom, które wypracowały odpowiednie równanie regresji [82]. Jak wykazano w grupie 100 objawowych pacjentów z HCM (82% w klasach III i IV wg NYHA) istnieje słaba korelacja przegrodowego E/Ea ($r = 0,44$; $p < 0,0001$), z średnim ciśnieniem w LA i jeszcze słabsza z bocznej części pierścienia mitralnego ($r = 0,31$; $p = 0,05$), a różnica między oszacowanym a zmierzonym metodą inwazyjną średnim ciśnieniem w LA wyniosła $-7,3 \pm 9,3$ mm Hg (z 95-procentowym przedziałem ufności $\pm 18,6$ mm Hg) [83]. Pozostaje niejasne, dlaczego wartość szacunkowa parametru E/Ea u osób z HCM jest niewielka. Wskazuje to na bardziej złożony charakter dysfunkcji rozkurczowej. Wśród czynników mogących modyfikować napływ mitralny poza zależnością od obciążenia wstępnego wymienia się niehomogeny charakter relaksacji LV i regionalne zaburzenia funkcji rozkurczowej oraz mechaniki LV. Zaburzenia relaksacji LV przejawiają się również w wydłużeniu czasu powrotu skrętu do wartości wyjściowej (*untwisting*) [84].

Niezależnie od powyższych ograniczeń, określanie przegrodowego wskaźnika E/Ea ma wartość prognostyczną i jest przydatne klinicznie [25]. Wysoka wartość tego parametru jest niezależnym predyktorem zgonu (w tym SCD) i częstoskurczu komorowego u dzieci z HCM [76] oraz powikłań sercowo-naczyniowych u dorosłych chorych [25, 27, 85, 86]. Dlatego pacjenci z restrykcyjnym typem napływu, nawet mimo zachowanej EF, charakteryzują się gorszym rokowaniem [26]. Wykazano zależność między E/Ea a wydolnością fizyczną, jak również zmianami strukturalnymi, takimi jak stopień przerostu LV i powiększenie LA [67, 77].

Niedokrwienie, zwłóknienie i metabolizm mięśnia sercowego

Echokardiografia nie jest metodą dedykowaną do oceny niedokrwienia mięśnia, którego pochodzenie może być związane z niewydolnością mikrokrążenia dla przerośniętych kardiomiocytów [87]. Chociaż większość pacjentów z HCM ma prawidłowe i szerokie tętnice epikardialne, zdarzają się mostki mięśniowe mogące przewężać dynamicznie światło tętnicy lub zmiany miażdżycowe, niekiedy istotnie [88]. Wykrywanie takich zaburzeń jest możliwe dzięki określeniu rezerwy przepływu wieńcowego. Badanie jest trudne technicznie, wymaga sporego doświadczenia, a jego ograniczenie stanowi niska pozytywna wartość predykcyjna dla wykrywania powyższych zmian.

Obecność ogniskowego zwłóknienia w mięśniu sercowym jest często spotykana u pacjentów z HCM. Na obecnym etapie nie jest możliwa bezpośrednia wizualizacja takich miejsc w ścianach LV czy RV. Pośrednio o obecności zwłóknienia może świadczyć wyraźne zmniejszenie regionalnego podłużnego odkształcenia i nieprawidłowy ząbiony kształt jego krzywych. Nie jest to zjawisko patognomiczne dla ogniskowego zwłóknienia, występuje bowiem również w segmentach nieobjętych tym procesem.

Nie jest możliwe zastosowanie ECHO do badania metabolizmu mięśnia sercowego.

Rola echokardiografii w metodach redukcji zawężania w LVOT

Miektomia chirurgiczna. Technika ta w opornych na leczenie zachowawcze objawowych postaciach HOCM z gradientem w LVOT ≥ 50 mmHg w spoczynku lub po prowokacji pozostaje metodą referencyjną (zalecenie klasy IB) [2]. Aby była skuteczna, poza doświadczeniem kardiochirurga, konieczna jest ocena śródoperacyjna za pomocą TEE (zalecenie klasy IC) [2, 6, 52, 89–92]. Z jednej strony pozwala uniknąć niepowodzenia w postaci zbyt oszczędnej resekcji mięśnia IVS i pozostawienia zbyt wysokiego rezydualnego gradientu w LVOT, z drugiej natomiast powstrzymuje przed nadmierną redukcją przerośniętego segmentu, co stwarza ryzyko jatrogennej perforacji IVS i/lub wywołania całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego. W TEE należy określić grubość segmentu przewidzianego do redukcji, odległość maksymalnego uwypuklenia przegrody od pierścienia aortalnego i jego głębokość. W przypadku istotnych zmian strukturalnych aparatu mitralnego TEE stwarza najbardziej dogodne warunki do ich zdiagnozowania i oceny skuteczności plastyki zastawki (plikacja płatk przedniego, plastyka aparatu podzastawkowego) lub w ostateczności podjęcia decyzji o jej wymianie [93–96].

Obok perforacji IVS jako najpoważniejszego powikłania chirurgicznej metody Morrow [93] (rozpoznana śródoperacyjnie może być natychmiast skorygowana), często obserwuje się nieistotną hemodynamicznie niedomykalność zastawki aortalnej. Jej przyczyną upatruje się w jatrogennym uszkodzeniu płatków lub destabilizacji pierścienia aortalnego spowodowaną resekcją mięśnia przegrody zbyt blisko prawego płatka wieńcowego. Odległe wyniki operacji są gorsze u kobiet, w wieku powyżej 50 lat, przy wymiarze LA > 46 mm oraz w migotaniu przedsionków [93, 95, 97].

Ablacja alkoholowa IVS. Technika ta w HOCM jest alternatywną dla miektomii chirurgicznej metodą redukcji objawowego, opornego na farmakoterapię zawężania w LVOT. Intraproceduralny udział TTE lub TEE jest nieodzowny dla skutecznego i bezpiecznego przeprowadzenia zabiegu [2, 98]. Wprowadzenie kontrastowej echokardiografii mięśniowej polegającej na bezpośrednim podaniu do proksymalnej tętnicy przegrodowej kontrastu echokardiograficznego pozwala uwidocznić dokładny zakres unaczynienia i tym samym ob-

szar potencjalnego zawału po podaniu alkoholu etylowego [99–102]. Ablacja alkoholowa jest przeciwwskazana w przypadku pojawienia się kontrastu poza obszarem zainteresowania, zwłaszcza w ścianie przedniej czy mięśniu brodawkowatym lub w wolnej ścianie RV. Dlatego istnieje konieczność przeprowadzenia analizy obszarów zakontrastowania mięśni LV i RV w kilku projekcjach. Przy zastosowaniu TTE wymagane są projekcje koniuszkowe cztero- i trójjamowe oraz przymostkowe w osiach długiej i krótkiej. Zastosowanie kontrastowej echokardiografii mięśniowej zwiększa bezpieczeństwo chorego poprzez skrócenie czasu procedury i ekspozycji pacjenta na promieniowanie jonizujące, pozwala na zmniejszenie dawki etanolu i tym samym wielkości wywołanego zawału w IVS i ryzyka jatrogennego bloku przedsionkowo-komorowego. Ograniczeniem metody jest gorsza jakość obrazowania w pozycji chorego na wznak i trudności w ciągłym monitorowaniu procedury. Użycie głowicy przezprzełykowej z kolei ułatwia ciągły udział w procedurze i zapewnia dobrą jakość badania, ale wymaga zastosowania znieczulenia ogólnego. Pomiaru gradientu w LVOT można dokonać z projekcji przezżołądkowej koniuszkowej czterojamowej (0°) oraz środkowoprzełykowej w osi długiej na poziomie zastawki aortalnej (120 – 130°). Należy pamiętać, że zmierzony gradient w LVOT może być zaniżony z powodu sedacji ogólnej. Istnieją też pierwsze doniesienia o zastosowaniu echokardiografii wewnątrzsercowej do monitorowania ablacji alkoholowej [103]. Echokardiograficzne metody pozwalają na końcową ocenę rezultatu procedury. Za skuteczny zabieg uznaje się redukcję gradientu w LVOT co najmniej o połowę oraz istotne zmniejszenie fali zwrotnej zależnej od SAM [101, 102, 104]. Miejsce poddane ablacji wykazuje wzmoczenie echogeniczności, ma zmniejszoną grubość i jest akinetyczne lub hipokinetyczne.

Stała stymulacja dwujamowa. Stała stymulacja dwujamowa jako terapia docelowa nie jest obecnie zalecana jako alternatywna dla miektomii chirurgicznej i ablacji alkoholowej [2, 6]. Może być jednak rozważana w indywidualnych przypadkach u objawowych pacjentów z HOCM, u których istnieją przeciwwskazania do powyższych procedur redukcji zawężania w LVOT (zalecenie klasy IIbC) lub jako ułatwienie leczenia beta-adrenolitykami czy werapamillem. Jest konieczna w przypadku bloku całkowitego, będącego powikłaniem powyższych zabiegów lub w przebiegu zaburzeń przewodzenia jako wyraz niekorzystnego, naturalnego przebiegu samej choroby. W wybranych przypadkach TTE może być konieczne w celu ustalenia lokalizacji elektrody, przy podejrzeniu perforacji ściany RV lub prawego przedsionka (tamponada) lub rozpoznawania późnej perforacji (odczyn miejscowy z otorbionym płynem). W przypadku stymulacji DDD u chorych z istotnym gradientem optymalizacja nastawów stymulacji, a zwłaszcza opóźnienia przedsionkowo-komorowego, może zmniejszyć gradient w LVOT [105–107]. Wywołana stałą stymulacją dwujamową dyssynchronia skurczu IVS może być dodatkowo udokumentowana w badaniu TDI [108].

Badania przesiewowe i rozpoznanie w stadium przedklinicznym

Wszyscy krewni pierwszego stopnia chorych z HCM powinni być poddani badaniom przesiewowym obejmującym 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram (EKG) oraz TTE [2] (klasa IIaC). Ponieważ najczęściej dochodzi do ujawnienia się HCM w okresie dojrzewania, badania te powinny być powtarzane co rok w okresie młodzieńczym, począwszy od 10, do 20, roku życia, a następnie co 2–5 lat. U dorosłych krewnych pierwszego stopnia badania te powinny być przeprowadzane co 2–5 lat (choroba może ujawnić się w późniejszym wieku, a nawet w 5. i 6. dekadzie życia), a w przypadku ujawnionych nieprawidłowości niediagnostycznych co 6–12 miesięcy lub w momencie pojawienia się objawów mogących sugerować HCM. W trakcie badania powinny być ocenione wszystkie segmenty LV. W przypadku wątpliwego wyniku TTE oraz jeżeli EKG jest nieprawidłowy należy wykonać badanie serca za pomocą rezonansu magnetycznego. Jeżeli znana jest mutacja u chorego członka rodziny, należy przeprowadzić testy genetyczne u wszystkich krewnych pierwszego stopnia (klasa IB) [109, 110]. Obserwacją odległą należy objąć krewnych G+, natomiast krewni G– mogą być zwolnieni z dalszych badań [2].

Z badań eksperymentalnych na transgenicznym myszom o znanej mutacji wywołującej HCM wiadomo, że zaburzenie funkcji mięśnia sercowego wyprzedza pojawienie się jego przerostu [111–118]. Wyniki te zainspirowały badaczy do poszukiwania objawów dysfunkcji mięśnia na poziomie tkankowym z zastosowaniem TDI. Przeprowadzono je na osobach genotypowo dodatnich, ale fenotypowo ujemnych (LVH–/G+). Rezultaty tych badań okazały się jednak mało czułe i swoiste w wykrywaniu nosicieli mutacji oraz wzajemnie sprzeczne. Przeprowadzone na małych grupach wykazywały niewielkie zmiany funkcji rozkurczowej. W kilku doniesieniach wykazano istotne obniżenie wartości Ea z pierścienia mitralnego w porównaniu z grupą kontrolną [111, 112, 114], w jednym natomiast nosicieli mutacji od grupy kontrolnej dodatkowo istotnie odróżniała wartość Sa, zarówno przegrodowa, jak i boczna [111]. W ciągu 2 lat w grupie G+ u połowy badanych rozwinęły się cechy fenotypowe HCM (przerost i podwyższenie ciśnienia napełniania LV) [112, 114]. Swoistość takich oznaczeń (zwłaszcza w zakresie funkcji rozkurczowej) obniżała się wraz z wiekiem pacjentów i obecnością chorób towarzyszących. Jej poprawę uzyskano, łącząc obniżenie Ea < 15cm/s z EF > 68%. Nie potwierdzono tych wyników w innych badaniach [115, 116], podobnie jak w doniesieniu Gandjbakhch i wsp. [118], w których jedynym istotnym wskaźnikiem okazał się parametr E/Ea, a poprawę swoistości i czułości uzyskano po dołączeniu do wspólnej analizy parametrów echokardiograficznych przebudowy LV (względna grubość ścian LV, IVS/tylna ściana). Włączenie do analizy funkcji regionalnej mięśnia sercowego metodą 2D *strain* pozwoliło na wykazanie niewielkich istotnych zmian w podłużnym odkształceniu segmentów podstawnych LV [116].

OBRAZOWANIE RADIOIZOTOPOWE

Ocena strukturalna serca w badaniach radioizotopowych (angiokardiografia i SPECT), chociaż możliwa, ma bardzo ograniczone zastosowanie w związku z dostępnością metod do tego dedykowanych i znacznie dokładniejszych, jak ECHO i CMR. Angiokardiografia radioizotopowa w sposób precyzyjny i powtarzalny umożliwia określenie funkcji skurczowej LV. Nie jest jednak rekomendowana, ponieważ ocenia właściwie jedynie czynność LV.

Ocena funkcji rozkurczowej jest natomiast możliwa metodą angiokardiografii radioizotopowej z wysoką czasową zdolnością rozdzielczą, poprzez analizę pętli ciśnieniowo-objętościowych [119]. Tempo maksymalnego napełniania jest najczęściej stosowanym wskaźnikiem w celu określania funkcji rozkurczowej. Przydatność tego parametru określono w badaniach nad wpływem werapamilu na zmniejszenie ciśnienia napełniania LV i poprawę kliniczną u pacjentów z HCM [120]. W ocenie funkcji rozkurczowej metodą referencyjną pozostaje jednak echokardiografia.

Metody radioizotopowe nie pozwalają na ocenę zawężania w LVOT czy śródkomorowego ani też mechanizmu niedomykalności mitralnej. Dzięki różnicy między objętościami wyrzucania obu komór można natomiast obliczyć frakcję niedomykalności mitralnej (warunkiem koniecznym jest szczelność pozostałych zastawek).

Największą zaletą metod radioizotopowych jest możliwość oceny rezerwy wieńcowej oraz niedokrwienia mięśnia LV [121–123]. Zaburzenia perfuzji przerośniętego mięśnia występują zazwyczaj u pacjentów z HCM na poziomie przebudowanych małych naczyń i mikrokrążenia niż zmian w tętnicach epikardialnych, które u większości chorych są prawidłowe i o szerokim kalibrze [87, 124, 125]. Do końca nie ma jasności co do znaczenia klinicznego mostków mięśniowych, dość często spotykanych nad tętnicą zstępującą przednią [88]. Ocena niedokrwienia, zazwyczaj indukowanego wysiłkiem, jest istotna u pacjentów z HCM ze względu na jego znaczenie prognostyczne (związek z potencjalnie letalnymi arytmiami i niekorzystną przebudową serca: rozstrzeń, jawna dysfunkcja skurczowa [121, 126]. Metody radioizotopowe, takie jak SPECT (Thallium-201, 99mTc) czy PET (N-amoniak) z powodzeniem są wykorzystywane w ocenie zaburzeń perfuzji mięśnia sercowego wywołanych wysiłkiem czy wazodylatacją (dipiridamol, adenozylna) [122, 123, 127, 128]. Można w ten sposób zobrazować nie tylko odwracalne ogniska niedokrwienia, ale też trwałe zmiany, świadczące o obecności blizny, porównywalne z obszarami zwłóknienia w CMR [128, 129]. Przewaga PET nad SPECT w ocenie zaburzeń perfuzji mięśnia sercowego polega na możliwości określenia rzeczywistej jego wartości w pierwszej metodzie, a jedynie względnej różnicy w drugiej.

Innym istotnym zastosowaniem metod izotopowych jest możliwość różnicowania HCM o etiologii sarkomeropatii z amyloidozą z zajęciem serca, zarówno wrodzoną, jak i nabytą [130–132].

Obiecujące są również metody oceny metabolizmu mięśnia sercowego oraz aktywności układu współczulnego mające obecnie bardziej znaczenie poznawcze niż zastosowanie kliniczne [133–136].

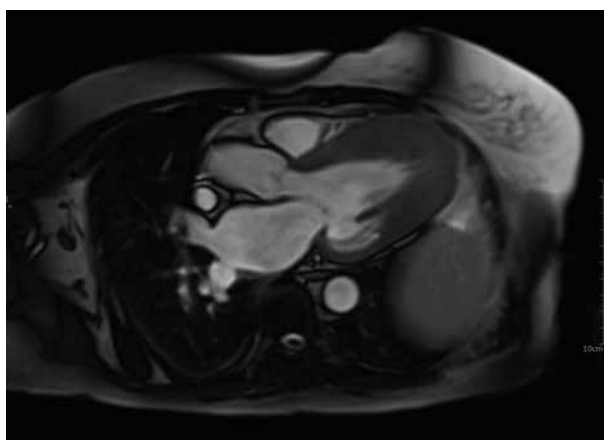
Metody z zastosowaniem radioizotopów nie mają znaczenia w badaniach przesiewowych czy wykrywaniu HCM w stadium przedklinicznym.

SERCOWO-NACZYNIOWY REZONANS MAGNETYCZNY

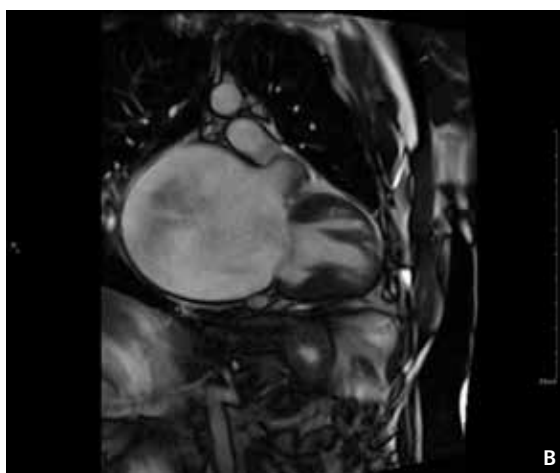
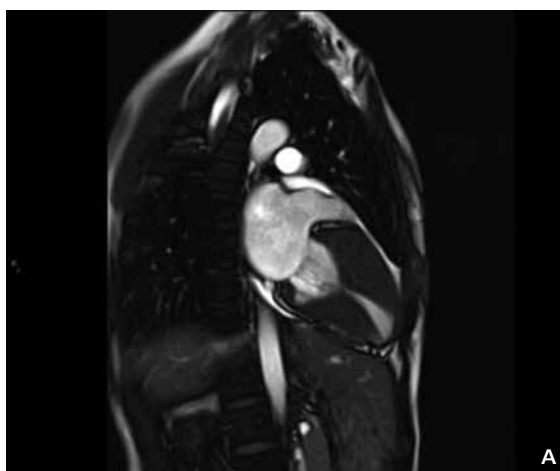
Sercowo-naczyniowy rezonans magnetyczny jest badaniem obrazowym 3D o najszerzym spektrum diagnostycznym, pozbawionym szkodliwego promieniowania jonizującego, przy zastosowaniu niskonefrotoksycznych środków kontrastowych na bazie gadoliny. Rejestracja obrazu jest najczęściej bramkowana zapisem elektrokardiograficznym, wykonywana na bezdechu, uzyskiwana z dobrą rozdzielczością przestrzenną i czasową. W CMR można ustawić dowolną płaszczyznę badania, także przekroje podłużne i osiowe zbieżne, uzyskiwane za pomocą ECHO 2D [137]. Najczęstsze płaszczyzny w obrazowaniu serca metodą CMR to: czterojamowa, dwujamowa, w osi krótkiej, w drodze odpływu LV i RV.

Zmiany strukturalne w HCM

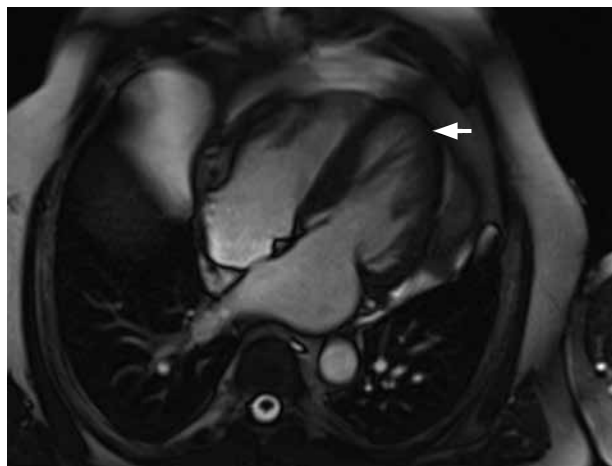
W obrazowaniu funkcjonalnym (*cine* CMR) ze względu na duży kontrast między krwią a tkanką można doskonale odróżnić ciemny mięsień sercowy od jasnych jam wypełnionych krwią (technika „*bright blood*”) i z dużą dokładnością określić grubość ścian, masę mięśnia, objętość komór i przedsionków (ryc. 17, 18). CMR jest metodą referencyjną w ocenie objętości, funkcji i masy LV i RV [138–141]. Pomiary tą techniką są wysoce powtarzalne. Obrazowanie koniuszka LV i RV nie stanowi żadnych trudności. CMR pozwala więc w sposób dokładny na opisanie fenotypu HCM, co jest szczególnie ważne u chorych nieechogennych (trudności w dokładnej wizualizacji ściany przedniej), w postaci koniuszkowej [142, 143] oraz w przypadkach ograniczenia przerostu do jednego lub dwóch segmentów LV [141]. Ta ostatnia postać fenotypowa jest szczególnie trudna do rozpoznania (masa LV może być prawidłowa) w ECHO, zwłaszcza jeżeli pogrubiały segment nie leży w przedniej części IVS (występuje u 5–10% populacji pacjentów z HCM). Ponad 50% chorych wykazuje rozlany przerost obejmujący ponad połowę segmentów LV [128]. Precyzyjny pomiar bezwzględnej grubości ściany LV ≥ 30 mm ma bardzo istotne znaczenie jako morfologiczny wykładnik zagrożenia SCD. Jak wspomniano, metodą tą można również najdokładniej oszacować masę LV, chociaż znaczenie prognostyczne tego parametru nie jest w pełni udowodnione. U części chorych (9–21%) mimo rozwiniętego fenotypu HCM masa LV pozostaje w granicach normy [139, 140, 142]. CMR stanowi także metodą referencyjną w ocenie funkcji RV, jej przerostu, masy i zmian objętości. Dokładna analiza morfologii przerostu pozwala na wyodrębnienie w RV przerośniętego *crista*



Rycina 17. Kardiomiopatia koniuszkowa w obrazowaniu metodą sercowo-naczyniowego rezonansu magnetycznego (technika „*bright blood*”)



Rycina 18. Kardiomiopatia z dominującym przerostem segmentów środkowych — wewnątrz lewej komory o kształcie klepsydry (A); olbrzymi lewy przedsionek u chorego z kardiomiopatią przerostową (B)



Rycina 19. Obrazowanie metodą sercowo-naczyniowego rezonansu magnetycznego; obraz czterojamowy; przemieszczenie mięśnia brodawkowatego do przodu i dokoniuszkowo (strzałka); zwraca uwagę przerost wolnej ściany prawej komory

supraventricularis z pomiaru IVS (częsta przyczyna zawyżenia jej grubości). Ważnym elementem oceny morfologicznej jest poszukiwanie anomalii mięśni brodawkowatych w zakresie ich dyslokacji, liczby głów, obecności przerostu i anatomii aparatu podzastawkowego (ryc. 19) [51, 144].

Postać zawężająca HCM i zmiany strukturalne zastawki mitralnej

W *cine* CMR doskonale można prześledzić mechanizm powstającego dynamicznego zawężania w LVOT i udział w nim poszczególnych elementów aparatu zastawkowo-podzastawkowego [145–147]. Dzięki technice mapowania prędkości przepływu można zarejestrować PPG w miejscu powstania zawężania podoortalnego. Do obliczenia prędkości maksymalnej zastosowana płaszczyzna musi być prostopadła i położona dystalnie do badanego obszaru. Technika ta określa średnią prędkość przemieszczenia się tkanki w pojedynczym wokselu ($1 \times 1 \times 10$ mm) i nie zawsze możliwy jest pomiar maksymalnej prędkości przepływu. Nie ma więc pełnej zgodności co do adekwatności takiej oceny w porównaniu z doplerem CW w ECHO [148]. Ograniczeniem metody jest również brak możliwości oceny gradientu po prowokacji, co dotyczy ok. 30% osób z HOCM. Obecnie ocena zawężania w LVOT za pomocą CMR powinna mieć raczej charakter jakościowy niż ilościowy. U chorych planowanych do zabiegowych metod redukcji zawężania w LVOT CMR może mieć istotne znaczenie przed chirurgiczną mikiotomią poprzez wskazanie miejsca przylegania skurczowego przedniego płatkka lub aparatu podzastawkowego do IVS [145–147] (zaplanowanie głębokości przezaortalnej mikiotomii). Zastosowanie CMR u chorych poddanych ablacji alkoholowej polega na oszacowaniu rozległości powstałej blizny po podaniu alkoholu (średnio ok.

10% masy LV), a także na ocenie stopnia poszerzenia LVOT i następczej regresji przerostu [149–151].

Za pomocą techniki *cine* i odwzorowania przepływu można również zarejestrować obecność i określić wielkość fali zwrotnej mitralnej. Szczegółowa ocena budowy aparatu zastawkowo-podzastawkowego i analiza objętości jam serca pozwala na określenie mechanizmu niedomykalności zastawki mitralnej [147]. Ma to szczególne zastosowanie przed zabiegiem chirurgicznej mikiotomii i w planowaniu ewentualnej konieczności poszerzenia operacji o plastykę zastawki (plikacja nadmiernie wydłużonego płatkka, resekcja mięśnia brodawkowatego, implantacja sztucznych nici ściągających). Należy jednak pamiętać, że kompleksowa ocena niedomykalności mitralnej pozostaje domeną metod echokardiograficznych.

Czynność skurczowa i rozkurczowa

Precyzyjny pomiar objętości w różnych fazach cyklu serca pozwala na dokładne i powtarzalne określenie globalnej funkcji skurczowej obu komór i ich EF. Podjęte nieliczne próby oszacowania regionalnej czynności skurczowej mięśnia sercowego potwierdzają jej upośledzenie i heterogeniczność, ale nie przyniosły dodatkowych możliwości do diagnostyki różnicowej HCM z innymi formami przerostu [152]. Ocena funkcji rozkurczowej w CMR jest możliwa [153–155], ale nie jest rekomendowana.

Niedokrwienie, zwłóknienie i metabolizm mięśnia sercowego

Sekwencja wielowarstwowego, hybrydowego echa gradientowego podczas pierwszego przejścia bolusa kontrastu z użyciem gadolinium pozwala na ocenę perfuzji mięśnia sercowego zarówno w spoczynku, jak i podczas farmakologicznego obciążenia z adenozyzną. Zaburzenia perfuzji wywołane wazodylatacją są najbardziej widoczne w warstwie podśierdziejowej i nie ograniczają się jedynie do segmentów przerośniętych [156]. Nie ma jednak dowodów na znaczenie prognostyczne tego zjawiska. Rutynowe zastosowanie metod obciążeniowych nie jest obecnie rekomendowane w HCM.

Badanie CMR jest jak dotąd jedyną przyżyciową metodą obrazową pozwalającą na stwierdzenie obecności zwłóknienia w mięśniu sercowym poprzez wykazanie późnego wzmocnienia pokontrastowego (LGE) 10–15 min po podaniu kontrastu. Wywołane jest ono zaleganiem gadolinium w miejscach ogniskowego nagromadzenia tkanki włóknistej. Gromadzenie kontrastu skraca czas T1, a zatem podwyższa sygnał w obrazach T1-zależnych, ujawniając hiperintensywne ogniska zwłóknienia. Miejsca te można poddać analizie planimetrycznej, a ilość zwłóknienia przedstawić jako zawartość procentową w masie LV. Częstość występowania LGE (obszarów hiperintensywnych w obrazowaniu T1-zależnym) w populacji pacjentów z HCM ocenia się na 33–84% (średnio 65%), średnio 10% całkowitej masy LV [157, 158]. Metoda ta znalazła potwierdzenie w bezpośredniej ocenie porównawczej anatomopatologicznej i mor-



Rycina 20. Obrazowanie metodą sercowo-naczyniowego rezonansu magnetycznego; śródścienne ogniska zwłóknienia w mięśniu lewej komory — obszary hiperintensywne w obrazowaniu T1-zależnym (strzałki); **A.** W obszarze przerośniętej przegrody międzykomorowej; **B.** W miejscu połączenia wolnej ściany prawej komory z przegrodą; **C.** W ścianach przedniej i dolnej

fometrycznej zwłóknienia ogniskowego z obszarami LGE serc eksplantowanych z powodu zejściowej fazy choroby w trakcie transplantacji [159]. Obszarami, w których zazwyczaj stwierdza się LGE, są IVS oraz obszar jej połączenia z wolną ścianą RV. LGE jest częściej stwierdzany w segmentach najbardziej przerośniętych oraz przy znacznej masie LV i nie ma związku z obszarami unaczynienia tętnic wieńcowych [160]. Zwłóknienie ma charakter ogniskowy, umiejscawia się śródmięśniowo lub zajmuje całą grubość ściany (ryc. 20).

Istnieje wiele doniesień wskazujących na związek występowania LGE z niekorzystnym rokowaniem związanym z istotnym wzrostem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i z powodu HF, śmiertelność ogólna, potencjalnie letalna arytmia komorowa) [158, 161–166]. W kilku badaniach wykazano istotną statystycznie zależność między występowaniem LGE a SCD lub adekwatnymi wyładowaniami implantowanego kardiowertera-defibrylatora (ICD) [158, 164]. Są to jednak badania obejmujące relatywnie małe grupy i wykazujące niewielką częstość powyższych niekorzystnych zdarzeń. Ostatnia metaanaliza Greena wykazała jedynie trend w kierunku istotnego związku LGE z SCD [163]. Podobnie największe prospektywne jednośrodkowe badanie grupy Ismail [165] nie zdołało udowodnić istotnej zależności pomiędzy LGE a SCD w analizie wieloczynnikowej (wykazano taki związek z dysfunkcją skurczową LV). Nie ma też zgodności, czy czynnikiem ryzyka jest sama obecność LGE, czy też odpowiednio duży jego procentowy udział w całkowitej masie LV. Ponieważ zagadnienie to wymaga rozstrzygnięcia w dużych badaniach prospektywnych, obecnie nie ma podstaw do zaliczenia LGE do czynników ryzyka SCD [2, 6, 166]. Jaką odpowiedź przyniosą wyniki prospektywnego, wielośrodkowego badania z 40 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Europie obejmujące 2750 chorych obserwowanych

przez ponad 5 lat do 2018 r., wykorzystującego m.in. nowe sekwencje badania zwłóknienia śródmięśniowego (HCMR, *Novel Markers of Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy*) — pozostaje w sferze domysłów.

Ocena metabolizmu mięśnia sercowego metodą spektroskopii CMR jest możliwa, jednak w praktyce klinicznej nie jest stosowana [167]. Ponieważ wyniki badań metabolizmu nie przekładają się obecnie na prognozowanie i decyzje terapeutyczne, ocena taka nie jest rekomendowana.

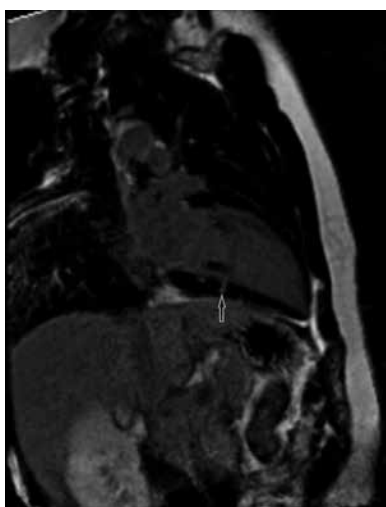
Badania przesiewowe i diagnostyka przedkliniczna

Badania przesiewowe u krewnych pierwszego stopnia mogą być zalecane w celu wykrycia przerostu LV i rozpoznania HCM. Ze względu na wysoki koszt CMR w porównaniu z ECHO zaleca się kwalifikowanie do takiego badania osób z niediagnostycznymi wynikami ECHO, z ujemnym wynikiem ECHO, przy jednocześnie nieprawidłowym EKG oraz u członków rodzin z HCM wysokiego ryzyka w celu kwalifikacji do wszczęcia ICD w prewencji pierwotnej SCD lub dyskwalifikacji z wyczynowego sportu [2].

Podczas rozpoznania choroby w jej stadium przedklinicznym (G+ F-) opisano w CMR występowanie krypt (ryc. 21), czyli uchyłków w ścianie LV (tylna część przegrody lub ściana dolna) mających bezpośredni kontakt ze światłem komory [168]. Nie ma zgodności, czy krypty można uznać za objaw patognomiczny dla tego stadium choroby, gdyż mogą być stwierdzane również u osób bez mutacji [169, 170].

TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA

Tomografia komputerowa dzięki swojej wysokiej rozdzielczości przestrzennej i czasowej w obrazowaniu 3D pozwala na bardzo dokładną ocenę strukturalną serca, z określeniem morfologii



Rycina 21. Obrazowanie metodą sercowo-naczyniowego rezonansu magnetycznego; projekcja koniuszkowa dwujamowa; widoczne krypty w ścianie dolnej lewej komory

przerostu, objętości komór i masy mięśniowej [171]. Dzięki zastosowaniu kontrastu jest możliwe precyzyjne określenie linii wsierdza w obu fazach cyklu serca i pomiar EF [172, 173]. W wybranych przypadkach przydatna jest także ocena za pomocą 64-rzędowej CT tętnic epikardialnych i obecności mostków mięśniowych. Znajomość anatomii tętnic wieńcowych i ich przebiegu w mięśniu sercowym może być pomocna przed zabiegami miętkomii i ablacji alkoholowej [174]. Te przydatne cechy CT są szczególnie cenne w przypadku niesatysfakcjonujących obrazów echokardiograficznych i przeciwwskazań do CMR (implantowany układ stymulatorowy, ICD, klaustrofobia, niemożność zatrzymania oddechu na dłuższy czas). Niewątpliwą wadą badania, ograniczającą jego powszechne zastosowanie u pacjentów z HCM jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące oraz artefakty związane z zaburzeniami rytmu.

W CT z łatwością można wykazać anomalie mięśni brodawkowatych i obecność tętniaka koniuszka, a także zjawiska SAM czy zawężania śródkomorowego z kształtu komory. Nie jest to metoda przeznaczona do określania ilościowego gradientu w HOCM (rola ECHO i CMR) czy funkcji rozkurczowej LV. Nie udowodniono również przydatności CT w ocenie niedomykalności mitralnej, chociaż można opisać strukturę pierścienia mitralnego (kształt, rozmiar, ruchomość) [175].

Za pomocą CT można wykazać ogniskowe zwłóknienie w mięśniu sercowym, ale referencyjną metodą pozostaje nadal CMR, zwłaszcza w przypadku oceny procesu rozlanego [176, 177]. Dotychczasowe badania dotyczyły małych liczebnie grup i wyselekcjonowanych pacjentów z HCM, dlatego przydatność tej metody musi zostać jeszcze potwierdzona.

Tomografia komputerowa nie ma zastosowania w badaniach przesiewowych ani w wykrywaniu choroby w stadium przedklinicznym.

Rola metod obrazowych w identyfikowaniu chorych zagrożonych SCD

W dotychczasowych zaleceniach ESC z 2003 r. oraz *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC) z 2011 r. dotyczące przewidywania SCD u pacjentów z HCM wymienia się 5 głównych czynników (obciążony wywiad rodzinny, nieutralony częstoskurcz komorowy, przerost LV ≥ 30 mm, omdlenia, spadek ciśnienia w tęście wysiłkowym), które upoważniały do wszczęcia ICD w ramach prewencji pierwotnej [5, 178–182]. Dlatego też znaczenie badań obrazowych ograniczono do określenia obecności ekstremalnego przerostu LV. Jednocześnie coraz częściej pojawiały się doniesienia o dodatkowych wskaźnikach prognostycznych, takich jak powiększenie wymiaru LA, zawężanie w LVOT [37, 39], obecność koniuszkowego tętniaka LV czy wreszcie postać HCM z dysfunkcją skurczową i z postępującą dylatacją LV (*end-stage* HCM) [13, 24, 30, 163]. Największe nadzieje wzbudziły jednak prace wskazujące na obecność ogniskowego zwłóknienia w przerośniętym mięśniu sercowym jako nowego czynnika rokowniczego, na podstawie LGE metodą CMR. Chociaż wyniki kilku badań obejmujących małe grupy pacjentów przemawiają za związkiem LGE z SCD, to ze względu na doniesienia o braku takiej zależności i przy relatywnie małej liczbie zdarzeń, problem ten wymaga dalszych obserwacji prospektywnych, wielośrodkowych i długoterminowych [30].

Opublikowane po raz pierwszy na kongresie ESC w 2014 r. nowe zalecenia dotyczące HCM zmieniają nieco spojrzenie na powyższe zagadnienie, proponując kwalifikację chorych do grup niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka SCD. Stało się to możliwe dzięki starannie przeprowadzonemu wielośrodkowemu badaniu retrospektywnemu obejmującemu 3675 osób [183]. Po analizie przypadków SCD i ich ekwiwalentów (adekwatne wyładowania ICD) sformułowano nowy model przewidywania SCD w ciągu najbliższych 5 lat na podstawie 7 czynników ryzyka (maksymalnej grubości ściany LV, wymiaru LA, gradientu w LVOT, wieku chorego, wywiadu rodzinnego SCD, niewyjaśnionego omdlenia, nieutralonego częstoskurczu komorowego). Stworzono w ten sposób przydatny kalkulator ryzyka SCD: niskiego ($< 4\%$), pośredniego ($\geq 4 < 6\%$) i wysokiego ($\geq 6\%$) (dostępny na stronie: www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/hypertrophic-cardiomyopathy.aspx), pozwalający na taką ocenę indywidualnie dla każdego chorego. Zaleca się wszczęcie ICD w ramach prewencji pierwotnej u pacjentów z grupy wysokiego 5-letniego ryzyka SCD ($\geq 6\%$) i z przewidywanym czasem przeżycia ponad rok oraz rozważenie takiej procedury u chorych z pośrednim ryzykiem [2]. Pozostaje nadal kilka niewyjaśnionych kwestii, na przykład jak odnieść się do obecności ekstremalnego (≥ 35 mm) przerostu LV u bardzo młodego chorego, czy bardzo obciążonego wywiadu rodzinnego (kilka nagłych zgonów u młodych krewnych pierwszego stopnia), a także

niewuwzględniony w kalkulatorze spadek ciśnienia w tęście wysiłkowym (czynnik istotny dla chorych poniżej 40. rż.) [181]. Podjęcie decyzji o wszczęciu ICD nadal pozostaje trudną decyzyjnie kwestią, w której badania obrazowe mają swój niezaprzeczalny udział. Należy zawsze rozważyć korzyści dla chorego wynikające z poziomu wysokiego lub pośredniego ryzyka wobec możliwych powikłań czy gorszej jakości życia, zwłaszcza u młodych pacjentów.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

- Elliott P, Andersson B, Arbustini E et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*, 2008; 29: 270–276.
- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2014; 35: 2733–2779.
- Richard P, Charron P, Carrier L et al.; and the EUROGENE Heart Failure Project. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation*, 2003; 107: 2227–2232.
- Lopes LR, Zekavati A, Syrris P et al. Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing. *J Med Genet*, 2013; 50: 228–239.
- Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 2703–2738.
- Nagueh SF, Bierig M, Budoff MJ et al. American Society of Echocardiography Clinical Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy endorsed by the American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011; 24: 473–498.
- Maron BJ, Maron MS: Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*, 2013; 381: 242–255.
- Olivetto I, Maron MS, Adabag AS et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46: 480–487.
- Caselli S, Pelliccia A, Maron MS et al. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy from other forms of left ventricular hypertrophy by means of three-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*, 2008; 102: 616–620.
- Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*, 2013; 34: 1448–1458.
- Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis*, 1985; 28: 1–83.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005; 18: 1440–1463.
- Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR et al. Use of echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: clinical implications of massive hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr*, 2006; 19: 788–795.
- Klues HG, Schiffrers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol*, 1995; 26: 1699–1708.
- Shapiro LM, McKenna WJ. Distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a two-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*, 1983; 2: 437–444.
- McKenna WJ, Kleinebenne A, Nihoyannopoulos P et al. Echocardiographic measurement of right ventricular wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy: Relation to clinical and prognostic features. *J Am Coll Cardiol*, 1988; 11: 351–358.
- Severino S, Caso P, Cicala S et al. Involvement of right ventricle in left ventricular hypertrophic cardiomyopathy: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr*, 2000; 1: 281–288.
- D'Andrea A, Caso P, Bossone E et al. Right ventricular myocardial involvement in either physiological or pathological left ventricular hypertrophy: an ultrasound speckle-tracking two-dimensional strain analysis. *Eur J Echocardiogr*, 2010; 11: 492–500.
- Cheng T. Hypertrophic cardiomyopathy is a biventricular disease. *Int J Cardiol*, 2008; 129: 3–4.
- Badran HM, Soliman M, Hassan H et al. Right ventricular mechanics in hypertrophic cardiomyopathy using feature tracking. *Global Cardiol Science Practice*, 2013; 25: 186–197.
- Rakowski H, Sasson Z, Wigle ED. Echocardiographic and Doppler assessment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*, 1988; 1: 31–47.
- Losi MA, Nistri S, Galderisi M et al. Echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of old and new techniques in the diagnosis and pathophysiological assessment. *Cardiovasc Ultrasound*, 2010; 8: 7.
- Parisi R, Mirabella F, Secco GG et al. Multimodality imaging in apical hypertrophic cardiomyopathy. *World J Cardiol*, 2014; 6: 916–923.
- Harris KM, Spirito P, Maron MS et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2006; 114: 216–226.
- Biagini E, Spirito P, Rocchi G et al. Prognostic implications of the Doppler restrictive filling pattern in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2009; 104: 1727–1731.
- Kubo T, Gimeno JR, Bahl A et al. Prevalence, clinical significance and genetic basis in hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 2419–2426.
- Rai TS, Ahmad S, Ahluwalia TS et al. Genetic and clinical profile of Indian patients of idiopathic restrictive cardiomyopathy with and without hypertrophy. *Mol Cell Biochem*, 2009; 331: 187–192.
- Ward RP, Weinert L, Spencer KT et al. Quantitative diagnosis of apical cardiomyopathy using contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2002; 15: 316–322.
- Choi EY, Rim SJ, Ha JW et al. Phenotypic spectrum and clinical characteristics of apical and apical hypertrophic cardiomyopathy: multicenter echo-Doppler study: multicenter echo-Doppler study. *Cardiology*, 2008; 110: 53–61.
- Maron MS, Finley JJ, Bos JM et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2008; 118: 1541–1549.
- Senior R, Becher H, Monaghan M et al. Contrast echocardiography: evidence based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 2009; 10: 194–212.
- Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*, 2006; 114: 2232–2239.

33. Shah PM, Gramiak R, Kramer DH. Ultrasound localization of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation*, 1969; 40: 3–11.
34. Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S et al. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: 1344–1354.
35. Sherrid MV, Wever-Pinzon O, Shah A et al. Reflections of inflections in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 212–219.
36. Barac I, Upadya S, Pilchik R et al. Effect of obstruction on longitudinal left ventricular shortening in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 1203–1211.
37. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2003; 348: 295–303.
38. Vaglio JC, Ommen SR, Nishimura RA et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with hypertrophic cardiomyopathy with latent obstruction. *Am Heart J*, 2008; 156: 342–347.
39. Elliott PM, Gimeno JR, Tomé MT et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2006; 27: 1933–1941.
40. Shah JS, Esteban MT, Thaman R et al. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 2008; 94: 1288–1294.
41. Miranda R, Cotrim C, Cardim N et al. Evaluation of left ventricular tract gradient during treadmill exercise and recovery period in orthostatic position, in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound*, 2008; 6: 19.
42. Dimitrow PP, Bober M, Michałowska J, Sorysz D. Left ventricular outflow tract gradient provoked by upright position or exercise in treated patients with hypertrophic cardiomyopathy without obstruction in rest. *Echocardiography*, 2009; 26: 513–520.
43. Argulian E, Chaudhry FA. Stress testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis*, 2012; 54: 477–482.
44. Nistri S, Olivetto I, Maron MS et al. Timing and significance of exercise-induced left ventricular outflow tract pressure gradients in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2010; 106: 1301–1306.
45. Lafitte S, Reant P, Touche C et al. Paradoxical response to exercise in asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62: 842–850.
46. Nistri S, Olivetto I, Maron MS et al. Beta-blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2012; 110: 715–719.
47. Joshi S, Patel UK, Yao SS et al. Standing and exercise Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the range of gradients with upright activity. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011; 24: 75–82.
48. Katz NM, Buckley MJ, Liberthson RR. Discrete membranous subaortic stenosis. Report of 31 patients, review of the literature, and delineation of management. *Circulation*, 1977; 56: 1034–1038.
49. Klues HG, Roberts WC, Maron BJ. Anomalous insertion of papillary muscle directly into anterior mitral leaflet in hypertrophic cardiomyopathy. Significance in producing left ventricular outflow obstruction. *Circulation*, 1991; 84: 1188–1197.
50. Maron BJ, Nishimura RA, Danielson GK. Pitfalls in clinical recognition and a novel operative approach for hypertrophic cardiomyopathy with severe outflow obstruction due to anomalous papillary muscle. *Circulation*, 1998; 98: 2505–2508.
51. Kwon DH, Setser RM, Thamilarasan M et al. Abnormal papillary muscle morphology is independently associated with increased left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 2008; 94: 1295–1301.
52. Yu EH, Omran AS, Wigle ED et al. Mitral regurgitation. in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: relationship to obstruction and relief with myectomy. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: 2219–2225.
53. Kaple RK, Murphy RT, DiPaola LM et al. Mitral valve abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic features and surgical outcomes. *Ann Thorac Surg*, 2008; 85: 1527–1535.
54. Klues HG, Proschan MA, Dollar AL et al. Echocardiographic assessment of mitral valve size in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Anatomic validation from mitral valve specimen. *Circulation*, 1993; 88: 548–555.
55. Thaman R, Gimeno JR, Murphy RT et al. Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 2005; 91: 920–925.
56. Carasso S, Yang H, Woo A et al. Systolic myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy: novel concepts and implications for clinical status. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008; 21: 675–683.
57. Serri K, Reant P, Lafitte M et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 1175–1181.
58. Nunez J, Zamorano JL, Pérez De Isla L et al. Difference in regional systolic and diastolic function by Doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy and hypertrophy caused by hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004; 17: 717–722.
59. Cardim N, Castela S, Cordeiro R et al. Tissue Doppler imaging assessment of long axis left ventricular function in hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol*, 2002; 21: 953–985.
60. De Backer J, Matthys D, Gillebert TC et al. The use of tissue Doppler imaging for the assessment of changes in myocardial structure and function in inherited cardiomyopathies. *Eur J Echocardiogr*, 2005; 6: 243–250.
61. Vinereanu D, Florescu N, Scuthorpe N et al. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *Am J Cardiol*, 2001; 88: 53–58.
62. Yang H, Sun JP, Lever HM et al. Use of strain imaging in detecting segmental dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*, 2003; 16: 233–239.
63. Runging X, Xie M, Wang X, Lu Q. Assessment of regional myocardial function in patients with hypertrophic cardiomyopathy by tissue strain imaging. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2006; 26: 334–337.
64. Kato TS, Noda A, Izawa H et al. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. *Circulation*, 2004; 110: 3808–3814.
65. Urbano-Moral JA, Rowin EJ, Maron MS et al. Investigation of global and regional myocardial mechanics with 3-dimensional speckle-tracking echocardiography and relations to hypertrophy and fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imag*, 2014; 7: 11–19.
66. Geske JB, Bos JM, Gersh BJ et al. Deformation patterns in genotyped patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2014; 15: 456–465.
67. Kauer F, van Dalen BM, Soliman OII et al. Regional left ventricular rotation in patients with reverse septal curvature hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imag*, 2013; 14: 435–442.
68. Nistri S, Olivetto I, Betocchi S et al. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *Am J Cardiol*, 2006; 98: 960–965.
69. Yang H, Woo A, Monakier D et al. Enlarged left atrial volume in hypertrophic cardiomyopathy: a marker for disease severity. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005; 18: 1074–1082.

70. Yang H, Shim CY, Kim YJ et al. Left atrial volume index: a predictor of adverse outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009; 22: 1338–1343.
71. Losi MA, Betocchi S, Barbati G et al. Prognostic significance of left atrial volume dilatation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009; 22: 76–81.
72. Tani T, Yagi T, Kitai T et al. Left atrial volume predicts adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound*, 2011; 9: 34.
73. Kjaergaard J, Johnson BD, Pellikka PA. Left atrial index is a predictor of exercise capacity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005; 18: 1373–1380.
74. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahony C et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart*, 2014; 100: 465–472.
75. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009; 22: 107–133.
76. McMahon CJ, Nagueh SF, Pignatelli RH et al. Characterisation of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging and clinical status in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2004; 109: 1756–1762.
77. Sachdev V, Shizukuda Y, Brenneman CL et al. Left atrial volumetric remodeling is predictive of functional capacity in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J*, 2005; 149: 730–736.
78. Paraskevaidis IA, Panou F, Papadopoulos C et al. Evaluation of left atrial function in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a tissue Doppler imaging and two-dimensional strain study. *Heart*, 2009; 95: 483–489.
79. Goto K, Mikami T, Onozuka H et al. Role of left ventricular regional diastolic abnormalities for global diastolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*, 2006; 19: 857–864.
80. Nunez J, Zamorano JL, Pérez De Isla L et al. Difference in regional systolic and diastolic function by Doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy and hypertrophy caused by hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004; 17: 717–722.
81. Oko-Sarnowska Z. Przydatność badania echokardiograficznego z dopplerem tkankowym w ocenie przebudowy serca i rokowania u chorych z kardiomiopatią przerostową. *Ośrodek Wydawnictw Naukowych IChB PAN, Poznań 2009*.
82. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 1999; 99: 254–261.
83. Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA et al. Evaluation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation*, 2007; 116: 2702–2708.
84. Rakowski H, Carasso S. Quantifying diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy: the ongoing search for the Holy Grail. *Circulation*, 2007; 116: 2662–2665.
85. Kitaoka H, Kubo T, Okawa M et al. Tissue Doppler imaging and plasma BNP levels to assess the prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011; 24: 1020–1025.
86. Bayrak F, Kahveci G, Mutlu B et al. Tissue Doppler imaging to predict clinical course of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr*, 2008; 9: 278–283.
87. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE et al. Intramural (“small vessel”) coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 1986; 8: 545–557.
88. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA et al. Myocardial bridging in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 889–894.
89. Ommen SR, Park SH, Click RL et al. Impact of intraoperative transoesophageal echocardiography in the surgical management of hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2002; 90: 1022–1024.
90. Marwick TH, Steward WJ, Lever HM et al. Benefits of intraoperative echocardiography in the surgical management of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 1992; 20: 1066–1072.
91. Flachskampf FA, Badano L, Daniel WG et al. Recommendations for transoesophageal echocardiography: update 2010. *Eur J Echocardiogr*, 2010; 11: 557–576.
92. Grigg LE, Wigle ED, Williams WG et al. Transoesophageal Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: clarification of pathophysiology and importance in intraoperative decision making. *J Am Coll Cardiol*, 1992; 20: 42–52.
93. Morrow AG, Reitz BA, Epstein SE et al. Operative treatment in hypertrophic subaortic stenosis. Techniques and the results of pre and postoperative assessments of 83 patients. *Circulation*, 1975; 52: 88–102.
94. Iacovoni A, Spirito P, Simon C et al. A contemporary European experience with surgical septal myectomy in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2080–2087.
95. Desai MY, Bhonsale A, Smedira NG et al. Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*, 2013; 128: 209–216.
96. Kaple RK, Murphy RT, DiPaola LM et al. Mitral valve abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic features and surgical outcomes. *Ann Thorac Surg*, 2008; 85: 1527–1235.
97. Woo A, Williams WG, Choi R et al. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2005; 111: 2033–2041.
98. Alam M, Dokainish H, Lakkis N. Alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy; a systematic review of published studies. *J Interv Cardiol*, 2006; 19: 319–327.
99. Faber L, Seggewiss H, Gleichmann U. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography. *Circulation*, 1998; 98: 2415–2421.
100. Faber L, Ziemssen P, Seggewiss H. Targeting percutaneous transluminal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy by intraprocedural echocardiographic monitoring. *J Am Soc Echocardiogr*, 2000; 13: 1074–1079.
101. Kuhn H, Gietzen FH, Schafers M et al. Changes in the left ventricular outflow tract after transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH) for hypertrophic obstructive cardiomyopathy as assessed by transoesophageal echocardiography and by measuring myocardial glucose utilization and perfusion. *Eur Heart J*, 1999; 20: 1808–1817.
102. Flores-Ramirez R, Lakkis NM, Middleton KJ et al. Echocardiographic insights into the mechanisms of relief of left ventricular outflow tract obstruction after nonsurgical septal reduction therapy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2001; 37: 208–214.
103. Pedone C, Vijayakumar M, Lighthart JMZ et al. Intracardiac echocardiographic guidance during percutaneous transluminal septal myocardial ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Interv*, 2005; 7: 134–137.
104. Sorajja P, Binder J, Nishimura RA et al. Predictors of an optimal clinical outcome with alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Catheterization Cardiovasc Interv*, 2013; 81: E57–E67.
105. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29:435–441.
106. Kappenberger L, Linde C, Daubert C et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A randomized crossover study. PIC Study Group. *Eur Heart J*, 1997; 18: 1249–1256.

107. Topilski I, Sherez J, Keren G et al. Long-term effects of dual-chamber pacing with periodic echocardiographic evaluation of optimal atrioventricular delay in patients with hypertrophic cardiomyopathy. 50 years of age. *Am J Cardiol*, 2006; 97: 1769–1775.
108. Takahide I, Michihiro S, Sakai Y et al. Usefulness of tissue Doppler imaging for demonstrating altered septal contraction sequence during dual-chamber pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2005; 96: 1558–1562.
109. Olivotto I, Girolami F, Ackerman MJ et al. Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*, 2008; 83: 630–638.
110. Fokstuen S, Munoz A, Melacini P et al. Rapid detection of genetic variants in hypertrophic cardiomyopathy by custom DNA resequencing array in clinical practice. *J Med Genet*, 2011; 48: 572–576.
111. Poutanen T, Tikanoja T, Jääskeläinen P et al. Diastolic dysfunction without left ventricular hypertrophy is an early finding in children with hypertrophic cardiomyopathy-causing mutations in the beta-myosin heavy chain, alpha-tropomyosin, and myosin-binding protein C genes. *Am Heart J*, 2006; 151: 725.
112. Ho CY, Sweitzer NK, McDonough B et al. Assessment of diastolic function with Doppler tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2002; 105: 2992–2997.
113. Nagueh SF, McFalls J, Meyer D et al. Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. *Circulation*, 2003; 108: 395–398.
114. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D et al. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation*, 2001; 104: 128–130.
115. Cardim N, Perrot a, Ferreirat T et al. Usefulness of Doppler myocardial imaging for identification of mutation carries of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2002; 90: 128–132.
116. De S, Borowski AG, Wang H et al. Subclinical echocardiographic abnormalities in phenotype-negative carriers of MYBPC3 gene mutations for hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J*, 2011; 162: 262–267.
117. Michels M, Soliman OI, Kofflard MJ et al. Diastolic abnormalities as the first feature of hypertrophic cardiomyopathy in Dutch myosin-binding protein C founder mutations. *J Am Coll Cardiol Imag*, 2009; 2: 58–64.
118. Gandjbakhch E, Gackowski A, Tezenas du Montcel S et al. Early identification of mutation carriers in familial hypertrophic cardiomyopathy by combined echocardiography and tissue Doppler imaging. *Eur Heart J*, 2010; 31: 1599–1607.
119. Bonow RO, Ostrow HG, Rosing DR et al. Effects of verapamil on left ventricular systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy: pressure-volume analysis with a nonimaging scintillation probe. *Circulation*, 1983; 68: 1062–1073.
120. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR et al. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short and long-term effects. *Circulation*, 1985; 72: 853–864.
121. Cecchi F, Olivotto I, Gistri R et al. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2003; 349: 1027–1035.
122. Camici P, Chiriatti G, Lorenzoni R et al. Coronary vasodilation is impaired in both hypertrophied and nonhypertrophied myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a study with nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 17: 879–886.
123. Yamada M, Elliott PM, Kaski JC et al. Dipyridamole stress thallium-201 perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Relationship to clinical presentation and outcome. *Eur Heart J*, 1998; 19: 500–507.
124. Krams R, Kofflard MJ, Duncker DJ et al. Decreased coronary flow reserve in hypertrophic cardiomyopathy is related to remodeling of the coronary microcirculation. *Circulation*, 1998; 97: 230–233.
125. Schwartzkopff B, Mundhenke M, Strauer BE et al. Alterations of the architecture of subendocardial arterioles in patients with hypertrophic cardiomyopathy and impaired coronary vasodilator reserve: a possible cause of myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 1998; 31: 1089–1096.
126. Olivotto I, Cecchi F, Gistri R et al. Relevance of coronary microvascular flow impairment to long-term remodeling and systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 1043–1048.
127. Olivotto I, Girolami F, Sciagrà R et al. Microvascular function is selectively impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and sarcomere myofilament gene mutations. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58: 839–848.
128. Maron MS, Olivotto I, Maron BJ et al. The case for myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 866–875.
129. Bravo PE, Zimmerman SL, Luo HC et al. Relationship of delayed enhancement by magnetic resonance to myocardial perfusion by positron emission tomography in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imag*, 2013; 6: 210–217.
130. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL et al. Role of (99m) Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imag*, 2011; 4: 659–670.
131. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL et al. Usefulness and limitations of 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2011; 38: 470–478.
132. Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S et al. Defining the diagnosis in echocardiographically suspected senile systemic amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imag*, 2012; 5: 755–758.
133. Terai H, Shimizu M, Ino H et al. Changes in cardiac sympathetic nerve innervations and activity in pathophysiologic transition from typical to end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med*, 2003; 44: 1612–1617.
134. Cannon RO, Dilsizian V, O'Gara PT et al. Myocardial metabolic, hemodynamic and electrocardiographic significance of reversible thallium-201 abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 1991; 83: 1660–1667.
135. Timmer SA, Knaapen P. Coronary microvascular function, myocardial metabolism, and energetics in hypertrophic cardiomyopathy: insights from positron emission tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imag*, 2013; 14: 95–101.
136. Zhao C, Shyke N, Okizaki A et al. Comparison of myocardial fatty acid metabolism with left ventricular function and perfusion in cardiomyopathies by 1231-BMIPP SPECT and 99mTc-tetrofosmin electrocardiographically gated SPECT. *Ann Nucl Med*, 2003; 17: 541–548.
137. Puntmann VO, Gebker R, Duckett S et al. Left ventricular chamber dimensions and wall thickness by cardiovascular magnetic resonance: comparison with transthoracic echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imag*, 2013; 14: 240–246.
138. Maron MS. Clinical utility of cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2012; 14: 13.
139. Olivotto I, Maron MS, Autore C et al. Assessment and significance of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 559–566.

140. Śpiewak M, Chojnowska L, Małek ŁA et al. Comparison between maximal left ventricular wall thickness and left ventricular mass in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiol Pol*, 2010; 68: 763–768.
141. Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2005; 112: 855–861.
142. Maron MS, Finley JJ, Bos JM et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2008; 118: 1541–1549.
143. Suwa K, Satoh H, Sano M et al. Functional, morphological and electrocardiographical abnormalities in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy and apical aneurysm: correlation with cardiac MR. *Open Heart*, 2014; 1: e000124.
144. Harrigan CJ, Appelbaum E, Maron BJ et al. Significance of papillary muscle abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2008; 101: 668–673.
145. Martin R, Lairez O, Boudou N et al. Relation between left ventricular outflow tract obstruction and left ventricular shape in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a cardiac magnetic resonance imaging study *Arch Cardiovasc Dis*, 2013; 106: 440–447.
146. Schulz-Menger J, Abdel-Aty H, Busjahn AJ et al. Left ventricular outflow tract planimetry by cardiovascular magnetic resonance differentiates obstructive from non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2006; 8: 741–746.
147. Maron MS, Olivetto I, Harrigan C et al. Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2011; 124: 40–47.
148. O'Brien KR, Cowan BR, Jain M et al. MRI phase contrast velocity and flow errors in turbulent stenotic jets. *J Magn Reson Imag*, 2008; 28: 210–218.
149. McCann GP, Van Dockum WG, Beek AM et al. Extent of myocardial infarction and reverse remodeling assessed by cardiac magnetic resonance in patients with and without right bundle branch block following alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 2007; 99: 563–567.
150. Valeti US, Nishimura RA, Holmes DR et al. Comparison of surgical septal myectomy and alcohol septal ablation with cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 350–357.
151. Yuan J, Qiao S, Zhang Y et al. Follow-up by cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy who underwent percutaneous ventricular septal ablation. *Am J Cardiol*, 2010; 106: 1487–1491.
152. Ennis DB, Epstein FH, Kellman P et al. Assessment of regional systolic and diastolic dysfunction in familial hypertrophic cardiomyopathy using MR tagging. *Magn Reson Med*, 2003; 50: 638–642.
153. Rathi VK, Doyle M, Yamrozik J. Routine evaluation of left ventricular diastolic function by cardiovascular magnetic resonance: a practical approach *J Cardiovasc Magn Reson*, 2008; 10: 36.
154. Mendoza DD, Codella NC, Wang Y. Impact of diastolic dysfunction severity on global left ventricular volumetric filling: assessment by automated segmentation of routine cine cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2010; 12: 46.
155. Okayama S, Nakano T, Uemura S et al. Evaluation of left ventricular diastolic function by fractional area change using cine cardiovascular magnetic resonance: a feasibility study. *J Cardiovasc Magn Res*, 2013; 15: 87.
156. Petersen SE, Jerosch-Herold M, Hudsmith LE et al. Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: new insights from multiparametric magnetic resonance imaging. *Circulation*, 2007; 115: 2418–2425.
157. Maron MS, Harrigan C, Buros J et al. Clinical profile and significance of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Failure Circulation*, 2008; 1: 184–191.
158. Rubinshtein R, Glockner JF, Ommen SR et al. Characteristics and clinical significance of late gadolinium enhancement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*, 2009; 3: 51–58.
159. Moon JC, Reed E, Sheppard MN et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 2260–2264.
160. Bravo PE, Zimmerman SL, Luo HC et al. Relationship of delayed enhancement by magnetic resonance to myocardial perfusion by positron emission tomography in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imag*, 2013; 6: 210–217.
161. O'Hanlon R, Grasso A, Rougton M et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy using CMR. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 867–874.
162. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 875–887.
163. Green JJ, Berger JS, Kramer CM et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imag*, 2012; 5: 370–377.
164. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2014; 130: 484–495.
165. Ismail TF, Jabbour A, Gulati A et al. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 2014; 100: 1851–1858.
166. McKenna WJ, Nagueh SF. Cardiac magnetic resonance imaging and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2014; 130: 455–457.
167. Crilly JG, Boehm EA, Blair E et al. Hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomeric gene mutations is characterized by impaired energy metabolism irrespective of the degree of hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 1776–1782.
168. Germans T, Wilde AA, Dijkmans PA et al. Structural abnormalities of the inferoseptal left ventricular wall detected by cardiac magnetic resonance imaging in carriers of hypertrophic cardiomyopathy mutations. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 2518–2523.
169. Johansson B, Maceira AM, Babu-Narayan SV et al. Cleft can be seen in the basal inferior wall of the left ventricle and the interventricular septum in healthy volunteers as well as patients by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 10.
170. Child N, Muhr T, Sammut E et al. Prevalence of myocardial crypts in a large retrospective cohort study by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2014; 16: 66.
171. Mark DB, Berman DS, Budoff MJ et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 2663–2699.
172. Dewey M, Müller M, Eddicks S et al. Evaluation of global and regional left ventricular function with 16-slice computed tomography, biplane cine ventriculography, and two-dimensional transthoracic echocardiography: comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 2034–2044.
173. Orakzai SH, Orakzai RH, Nasir K et al. Assessment of cardiac function using multidetector row computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*, 2006; 30: 555–563.
174. Okayama S, Uemura S, Soeda T et al. Role of cardiac computed tomography in planning and evaluating percutaneous transluminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2010; 4: 62–65.

175. Alkadhi H, Desbiolles L, Stolzmann P et al. Mitral annular shape, size, and motion in normals and in patients with cardiomyopathy: evaluation with computed tomography. *Invest Radiol*, 2009; 44: 218–225.
176. Shiozaki AA, Senra T, Arteaga E et al. Myocardial fibrosis detected by cardiac CT predicts ventricular fibrillation/ventricular tachycardia events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2013; 7: 173–181.
177. Berliner JJ, Kino A, Carr JC et al. Cardiac computed tomographic imaging to evaluate myocardial scarring/fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imag*, 2013; 29: 191–197.
178. Maron BJ, McKenna W, Danielson G et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*, 2003; 24: 1965–1991.
179. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR et al. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 873–879.
180. Spirito P, Bellone P, Harris KM et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2000; 342: 1778–1785.
181. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM et al. Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 1997; 96: 2987–2991.
182. Maron BJ. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 2010; 121: 445–456.
183. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J*, 2014; 35: 2010–2020.