

A BAL PITVARI FUNKCIÓ JELENTŐSÉGE SZISZTÉMÁS SZKLERÓZISBAN

PhD tézis

Dr. Porpáczy Adél

Témavezető: Dr. Faludi Réka, Med. habil., PhD

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, Kardiovaszkuláris betegségek klinikai és molekuláris szintű új mechanizmusainak, diagnosztikájának és terápiájának kutatása

Programvezető: Prof. Dr. Szokodi István

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos



Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Szívgyógyászati Klinika

Pécs, 2020

1. BEVEZETÉS

A szisztémás szklerózis (SSc) egy autoimmun kórkép, ahol gyulladás és dominálónan fibrózis uralja a képet. Kardiális manifesztáció nagy arányban fordul elő a kórképben, azonban sokáig tünetmentes maradhat. Ebből kifolyólag, valamint a komplex megjelenésre tekintettel a kardiális érintettség diagnosztikája a mai napig komoly kihívást jelent. Habár a bal kamra (BK) szisztolés funkciója ritkán érintett, BK-i diasztolés diszfunkció, valamint ebből kifolyólag megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség (heart failure with preserved ejection fraction- HFpEF) gyakran fordul elő a kórképben. Számos tanulmány kimutatta, hogy a betegség primer miokardiális érintettsége elsősorban az irreverzibilis miokardiális fibrózis következményeként kialakuló BK-i diasztolés diszfunkció képében jelenik meg. Számos SSc-ben karakterisztikus tünet (fulladás, lábdagadás, terhelési intolerancia) a BK diasztolés diszfunkciójához és az emelkedett BK-i töltőnyomáshoz köthető. Ennek ellenére SSc-ben a szívelégtelenség ezen tipikus tüneteit sokszor tévesen a pulmonális artériás hipertónia (PAH), illetve az intersticiális tüdőbetegség következményének tekintik, jelentősen alul becsülve a HFpEF előfordulását. Mindebből kifolyólag a BK-i diasztolés diszfunkció és az emelkedett töltőnyomás korai és megbízható felismerésre igen fontos ezen betegek életkilátásának valamint életminőségének javítása szempontjából. A mindennapi gyakorlatban erre a célra az echokardiográfiát használjuk. Habár számos paraméter áll rendelkezésünkre - beleértve az E/A arányt, az e' -t, az E/e' arányt, a bal pitvari (BP) volument, a BK hipertrófiát valamint a trikuszipidális regurgitáció sebességét - a jelenleg használt echokardiográfias kritériumok továbbra sem elég szenzitívek. Nyilvánvaló, hogy a BK-i diasztolés diszfunkció és emelkedett BK-i töltőnyomás korai és megbízható diagnózisához kiegészítő echokardiográfias paraméterek használata elengedhetetlen. Friss kutatások alapján a BP-i funkció szoros összefüggést mutat a BK-i diasztolés diszfunkció fokával valamint a BK-i töltőnyomással, felülmúlva a fent említett konvencionális echokardiográfias paraméterek diagnosztikus erejét. Ebből kifolyólag manapság egyre növekvő figyelem fordul a BP-i mechanika elemzésére. A BP-i funkciót meghatározhatjuk BP-i volumenértékekből származtatott paraméterek alapján. Emellett az utóbbi években egyre nagyobb teret kapott a speckle-tracking echokardiográfia segítségével mért BP-i strain. Ezen új módszer igen ígéretesnek tűnik a BP-i funkció elemzésére. A BP-i mechanika további paramétere a BP-i stiffness, mely szintén meghatározható ezen módszer segítségével.

A BP volumetrikus és funkcionális adatairól minimális információ áll rendelkezésünkre SSc-ben, még kevésbé ismert ezen paraméterek jelentősége a betegség lefolyásában.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Célunk volt a BK-i diasztolés funkciózavar progressziójával párhuzamosan kialakuló BP-i diszfunkció elemzése volumetrikus és 2D speckle-tracking alapú strain technikával SSc-ben, valamint a kapott eredmények összevetése egészséges egyénekével.

Emellett célunk volt a BP-i strukturális és funkcionális paraméterek (V_{\max} index, rezervoár strain (ϵ_R) és stiffness) diagnosztikus erejének összehasonlítása a BK-i töltőnyomás emelkedés becslésében SSc-ben. A BK-i töltőnyomás noninvazív markereként az N-terminális pro B-típusú nátriuretikus peptid (NT-proBNP) szintet használtuk.

3. MÓDSZEREK

3.1. Betegek

Prospektív vizsgálatunkba 80 SSc-ben szenvedő beteget vontunk be konzekutívan. Kizárási kritériumként szerepelt a PAH, a pitvarfibrilláció, az ismert koszorúér-betegség valamint az aorta vagy mitrális billentyűt érintő szignifikáns vitium. Kontrollcsoportként 30, korban és nemből illesztett egészséges önkéntest vontunk be ismert kardiovaszkuláris betegségekre utaló jel vagy tünet nélkül.

3.2. Echokardiográfia

A konvencionális echokardiográfias méréseket a legújabb ajánlásoknak megfelelően végeztük. A BK-i diasztolés funkció alapján az SSc-s betegek az alábbi kategóriákra osztottuk:

I: normális (laterális $e' \geq 10$ cm/s, szeptális $e' \geq 7$ cm/s, $E/A \geq 0,8$, $E/e' < 10$)

II: károsodott relaxáció (laterális $e' < 10$ cm/s, szeptális $e' < 7$ cm/s, $E/A < 0,8$, $E/e' < 10$)

III: pszeudonormális (laterális $e' < 10$ cm/s, szeptális $e' < 7$ cm/s, $E/A 0,8-2$, E/e' : 10-14)

IV: restriktív (laterális $e' < 10$ cm/s, szeptális $e' < 7$ cm/s, $E/A > 2$, $E/e' > 14$)

3.3. Strain mérés

A 2D speckle-tracking alapú pitvari strain mérésekhez csúcsi 4- és 2 üregű nézetekből készítettünk felvételeket. A frame rate-et 80-90 frame/másodpercre állítottuk. Az offline analízis során erre a célra dedikált szoftvert használtunk (QLab, Philips Healthcare, Andover, MA, USA). Az offline elemzést egyetlen, a konvencionális echokardiográfiai, klinikai és laboratóriumi adatokat nem ismerő vizsgáló végezte.

A strain görbe első pozitív csúcsa a rezervoár fázist reprezentálja (ezen a ponton mértük a rezervoár strain-t, ϵ_R). Ezt egy plató fázis követi, majd egy második kisebb csúcs látható a P-hullám megjelenésével egyidőben, ez jelzi a kontraktilis strain-t (ϵ_{CT}). A konduit strain-t (ϵ_{CD}) a rezervoár és a kontraktilis strain különbségéből számoltuk.

A BP-i stiffness-t az E/e' és a rezervoár strain hányadosaként számoltuk ki.

Ugyanezzel a szoftverrel meghatároztuk a BK-i globális longitudinális strain (GLS) értéket is.

3.4. A bal pitvar volumetrikus paraméterei

A speckle-tracking analízis során készített BP-i endokardiális határok felhasználásával ugyanazon szoftver BP-i volumengörbét generált csúcsi 4- és 2 üregű nézetben. A BP-i volumenértékeket a szív ciklus különböző pontjain határoztuk meg: A BP-i maximális volument (V_{max}) a T-hullám végénél, közvetlenül a mitrális billentyű nyitása előtt, a minimális volument (V_{min}) a QRS-komplexus alatt, közvetlenül a mitrális billentyű záródásakor, a pitvari kontrakciót megelőző V_p értéket pedig a P-hullám kezdetekor mértük. A fenti volumenértékekből az alábbi származtatott volumetrikus paramétereket számoltuk ki:

Total emptying fraction (TEF): $([V_{max} - V_{min}] / V_{max}) \times 100$

Expansion index (EI): $([V_{max} - V_{min}] / V_{min}) \times 100$

Active emptying fraction (AEF): $([V_p - V_{min}] / V_p) \times 100$

Passive emptying fraction (PEF): $([V_{max} - V_p] / V_{max}) \times 100$

A TEF és EI a rezervoár, az AEF a kontraktilis, míg a PEF a konduit funkciót tükrözi.

3.5. NT-proBNP szint mérés

A vérvételek közvetlenül az echokardiográfiás vizsgálatok előtt történtek. Az NT-proBNP szintek mérése elektrolumineszcencia alapú immunoassay segítségével történt. Az emelkedett töltőnyomás egyértelmű bizonyítékának az NT-proBNP > 220 pg/ml értéket tekintettük.

3.6. Statisztikai analízis

Két csoport közötti összehasonlítást kategorikus változók esetén kétmintás t-próbával vagy Mann-Whitney-próbával, folytonos változók esetén Khi-négyzet próbával végeztük. Több alcsoport adatainak összehasonlítására multivariate analysis of variance (MANOVA) tesztet használtunk, Tukey post hoc teszttel.

Az lnNT-proBNP szintek és a vizsgált echokardiográfiás paraméterek közötti összefüggést lineáris regressziós analízissel vizsgáltuk. Az NT-proBNP szintet potenciálisan befolyásoló tényezőket (életkor; BSA- body surface area, testfelszín index; eGFR- estimated glomerular

filtration rate, becsült glomeruláris filtrációs ráta; BK-i EF- ejekciós frakció; a betegség fennállásának ideje) szintén bevontuk az analízisbe. Második lépésben többlépcsős lineáris regressziós analízissel vizsgáltuk azon paramétereket, melyek az egyváltozós analízis során $p < 0,1$ szignifikancia szinttel rendelkeztek. A Variance Inflation Factor (VIF) $> 2,5$ feletti értéket potenciálisan multikollineárisnak tekintettük. ROC görbe segítségével vizsgáltuk a különböző echokardiográfiás paraméterek diagnosztikus teljesítményét az emelkedett töltőnyomás diagnózisában, majd AUC értékeket számoltunk. Az intraobserver variabilitás meghatározása céljából ugyanazon vizsgáló ismételt elvégezte a BP-i volumen és strain paraméterek értékelését, 2 valamint 4 héttel az index analízist követően, 30 random módon kiválasztott betegnél. Az interobserver variabilitás meghatározása céljából egy második tapasztalt vizsgáló megismételte 20 random betegnél a volumen és strain paraméterek offline analízisét. A $p < 0,05$ értékét tekintettük szignifikánsnak.

4. EREDMÉNYEK

A 80 beválogatott SSc-s beteg közül 72 bizonyult alkalmasnak a vizsgálatra. Az intraobserver variabilitás intraclass korrelációs koefficiense 0,982, 0,945, 0,908, 0,944, 0,903 és 0,913 a rezervoár, konduit és kontraktilis strain valamint a V_{max} , V_p , és V_{min} paraméterek esetében. Az interobserver variabilitás intraclass korrelációs koefficiens értékei a rezervoár, konduit és kontraktilis strain valamint a V_{max} , V_p és V_{min} értékeket illetően 0,974, 0,932, 0,898, 0,931, 0,899 és 0,882 voltak.

4.1. Szisztémás szklerózisos betegek összehasonlítása az egészséges kontrollcsoporttal

A részletes klinikai és echokardiográfiás adatok az 1. táblázatban láthatóak. A kontroll csoportot korban és nemben illesztettük a betegpopulációval. A BSA és a BK-i EF szignifikánsan magasabb volt a kontrollcsoportban, de a különbség klinikailag nem volt számottevő. A betegpopulációban 70 egyénnél (97%) észleltünk megtartott BK-i EF-t ($\geq 55\%$), 2 egyénnél (3%) a BK-i EF enyhén csökkent volt (45-55%). BK-i GLS tekintetében szignifikánsan alacsonyabb értékeket észleltünk az SSc-s betegek körében. A bal kamrai izomtömeg testfelszínre indexált értéke (LVMi, left ventricular mass index) szignifikánsan magasabb volt a betegpopulációban. A mitrális regurgitáció foka valamint a számított jobb kamrai szisztolés nyomás (PASP, pulmonary artery systolic pressure) hasonló volt a két csoportban. Az e' szignifikánsan alacsonyabb, míg az E/e' szignifikánsan magasabb volt a betegpopulációban. BK-i diasztolés diszfunkciót 48 SSc-s betegnél (68%) diagnosztizáltunk. A BP-i V_{max} index értékei hasonlóak voltak a két csoportban, míg a V_{min} index és a V_p index értékek esetén szignifikánsan nagyobb értéket észleltünk az SSc-s populációban. A származtatott volumetrikus paraméterek tekintetében a rezervoár (TEF, EI) és a konduit (PEF) funkciót tükröző értékek esetén szignifikáns károsodást észleltünk a betegpopulációban. Ezzel szemben a kontraktilis funkciót tükröző AEF esetén nem találtunk érdemi eltérést a két csoport között. Az összes strain paraméter esetében szignifikáns romlást észleltünk az SSc-s betegek és a kontroll csoport között. A két csoport részletes BP-i echokardiográfiás paraméterei a 2. táblázatban láthatóak.

1. táblázat A kontroll és az SSc csoport klinikai és echokardiográfiás változói

	Egészséges kontroll (n=30)	SSc betegek (n=72)	p
Klinikai jellemzők			
Életkor (év)	55,2 ± 7,0	57,1 ± 11,3	0,326
Női nem n (%)	24 (80)	66 (92)	0,096
BSA (m ²)	1,8 ± 0,2	1,7 ± 0,2	0,032
DSSc n (%)		39 (54)	
A betegség fennállása (év)		7,3 ± 5,9	
Társbetegségek			
Szisztémás hipertónia n (%)		40 (56)	
Echokardiográfiás változók			
BK EF (%)	63,3 ± 2,5	60,1 ± 4,6	0,001
BK GLS (%)	-19,3 ± 1,5	-17,2 ± 2,3	<0,001
LVMi (g/m ²)	83,3 ± 11,6	97,0 ± 19,5	<0,001
Mitrális regurgitáció foka			0,363
Enyhe n (%)	29 (97)	66 (92)	
Közepes n (%)	1 (3)	6 (8)	
Súlyos n (%)	0	0	
PASP (mmHg)	25,5 ± 2,8	26,6 ± 7,5	0,634
Mitrális E (cm/s)	79,8 ± 13,0	73,8 ± 18,0	0,117
Mitrális A (cm/s)	60,7 ± 14,3	72,4 ± 20,4	0,002
Mitrális E/A	1,37 ± 0,3	1,1 ± 0,4	<0,001
Átlagos mitrális S (cm/s)	9,8 ± 1,3	8,3 ± 1,3	<0,001
Átlagos mitrális e' (cm/s)	10,9 ± 1,4	8,3 ± 2,0	<0,001
Átlagos mitrális a' (cm/s)	10,0 ± 1,6	9,8 ± 1,6	0,594
Mitrális E/e'	7,4 ± 1,4	9,4 ± 2,8	<0,001
BK-i diasztolés funkció			
Normális n (%)	30 (100)	24 (33)	
Károsodott relaxáció n (%)		23 (32)	
Pszedonormális n (%)		25 (35)	

BSA: body surface area, testfelszín index; DSSc: diffúz kután szisztémás szklerózis; ACE: angiotensin-konvertáz-enzim; BK: bal kamra; EF: ejekciós frakció; GLS: globális longitudinális strain; LVM: bal kamrai izomtömeg; PASP: pulmonary artery systolic pressure, számított jobb kamrai szisztolés nyomás

2. táblázat A bal pitvar származtatott volumetrikus és strain paramétereai a kontroll és az SSc csoportban

	Egészséges kontroll (n=30)	SSc betegek (n=72)	p
BP-i volumenek			
V _{max} index (ml/m ²)	24,3 ± 5,7	25,0 ± 7,7	0,649
V _{min} index (ml/m ²)	9,2 ± 3,0	11,8 ± 5,2	0,003
V _p index (ml/m ²)	13,4 ± 3,7	16,2 ± 6,6	0,010
Volumetrikus paraméterek			
TEF (%)	62,6 ± 5,0	53,9 ± 8,9	<0,001
EI (%)	171,9 ± 37,0	125,2 ± 44,1	<0,001
PEF (%)	44,9 ± 6,8	36,5 ± 9,8	<0,001
AEF (%)	31,4 ± 9,1	27,4 ± 9,3	0,058
Strain paraméterek			
ε _R (%)	51,8 ± 7,4	41,1 ± 8,2	<0,001
ε _{CD} (%)	27,1 ± 4,6	22,3 ± 6,5	0,001
ε _{CT} (%)	24,8 ± 4,9	18,8 ± 4,1	<0,001

BP: bal pitvar; V_{max}: maximális volumen; V_{min}: minimális volumen; V_p: volumen a P-hullám kezdetekor; TEF: total emptying fraction; EI: expansion index; PEF: passive emptying fraction; AEF: active emptying fraction; ε_R: rezervoár strain; ε_{CD}: konduit strain; ε_{CT}: kontraktilis strain

4.2. A bal pitvari volumetrikus és strain paraméterek változásai a diasztolés funkciózavar progressiójával párhuzamosan

A SSc-s betegeket a diasztolés funkciózavar súlyossága alapján csoportosítottuk: 24, 23 és 25 beteg került a normál, a károsodott relaxációjú és a pszeudonormalizált mintázattal bíró csoportba. Egy betegnél sem észleltünk restriktív mitrális beáramlási görbét. A pszeudonormalizált mintázattal bíró csoportban az SSc fennállásának ideje szignifikánsan hosszabb volt, mint a másik két beteg csoportban. A normál relaxációjú betegpopuláció szignifikánsan fiatalabb, míg a másik két SSc-s alcsoportban szignifikánsan idősebbek voltak a betegek, mint volt az egészséges kontroll csoport tagjai. A BK-i EF szempontjából nem észleltünk klinikailag releváns különbséget a csoportok között. A BK-i GLS már a normál relaxációjú SSc csoportban is szignifikánsan károsodott volt a kontroll csoporthoz viszonyítva, és a diasztolés diszfunkció előrehaladtával további romlást mutatott. A rezervoár strain minden SSc alcsoportban jelentős romlást mutatott az egészségesekhez képest, ám a normális és károsodott relaxációjú SSc csoport között nem észleltünk érdemi különbséget. Ezzel ellentétben a konduit strain megtartott volt a normál relaxációjú, míg csökkent mindkét diasztolés funkciózavarral bíró SSc alcsoportban. A kontraktilis strain minden SSc

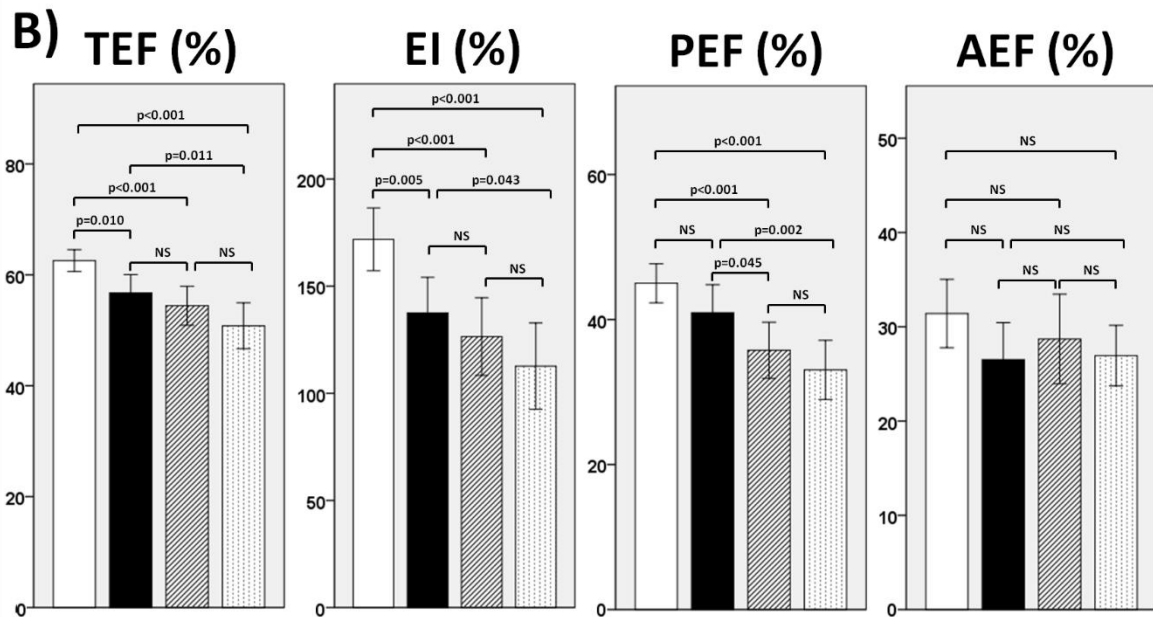
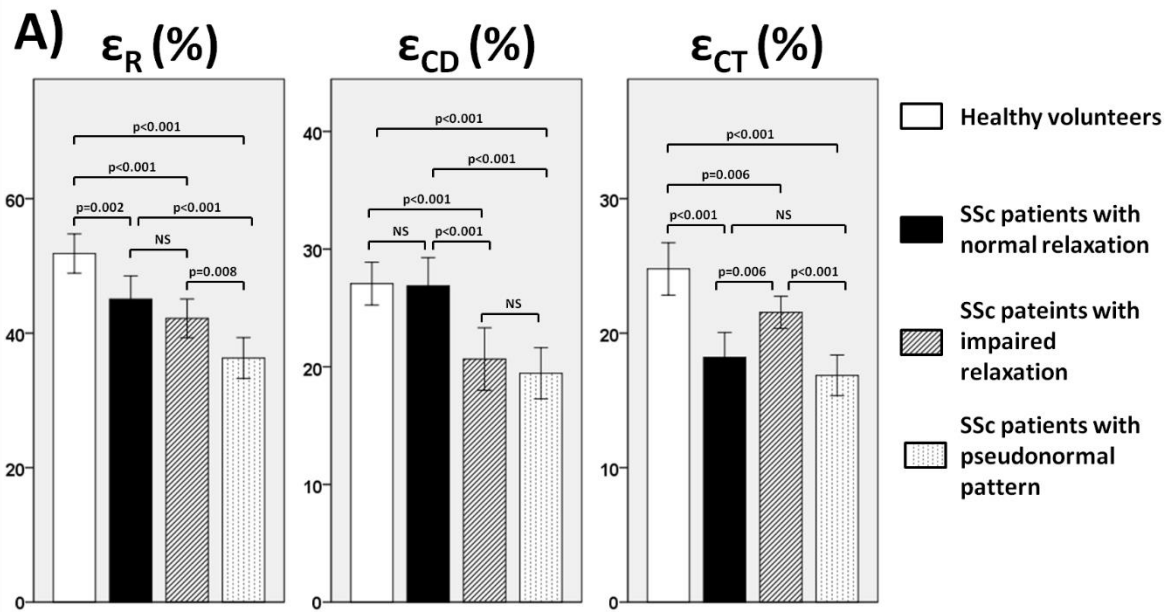
alcsoporthoz viszonyítva. Ugyanakkor az SSc populáción belül a károsodott relaxációjú csoportban észleltük a legmagasabb kontraktilis strain értéket. (1. ábra, A) A BP-i volumenek tekintetében csak a pszeudonormalizált mintázattal bíró csoportban észleltünk szignifikáns növekedést. A rezervoár funkciót jelző TEF és EI, valamint a konduit funkciót jelző PEF a rezervoár és konduit strainhez hasonló változást mutattak, habár a különbségek a strain paramétereiktől eltérően nem voltak minden alcsoport között szignifikánsak. A kontraktilis funkciót jelző AEF esetében egyáltalán nem észleltünk szignifikáns különbségeket a vizsgált populációban. (1. ábra, B)

4.3. A BP-i volumen, strain és stiffness paraméterek diagnosztikus erejének összehasonlítása

NT-proBNP értékük alapján a betegeket 2 csoportra osztottuk: 21 betegnél (29%) észleltünk 220 pg/ml feletti NT-proBNP szintet. (3. táblázat) Az emelkedett NT-proBNP szinttel rendelkező betegpopuláció szignifikánsan idősebb volt, és a betegség fennállásának ideje is hosszabb volt ebben az alcsoportban. Emellett ezen betegek jelentősen kisebb távolságot teljesítettek a 6 perces járásteszt során. Az E/e' értékek szignifikáns emelkedését észleltük az emelkedett NT-proBNP-vel rendelkező csoportban: E/e' > 14 érték 5 beteg (24%) esetében volt észlelhető, míg „szűrkezőnában” lévő E/e' értéket (10-14) 10 betegnél regisztráltunk. A BP-i V_{max} index és a rezervoár strain tekintetében nem találtunk szignifikáns eltérést a két alcsoport között. Ezzel szemben a BP-i stiffness szignifikánsan emelkedett volt a magasabb NT-proBNP-vel rendelkező betegek körében.

Többlépcsős lineáris regressziós vizsgálat alapján az összes vizsgált paraméter közül az NT-proBNP szint független meghatározójának a eGFR, a BP-i stiffness valamint a BK-i EF bizonyult (összetett r=0,614; p=0,000; F=13,537). A vizsgált paraméterek VIF értéke 2,5 alatti volt.

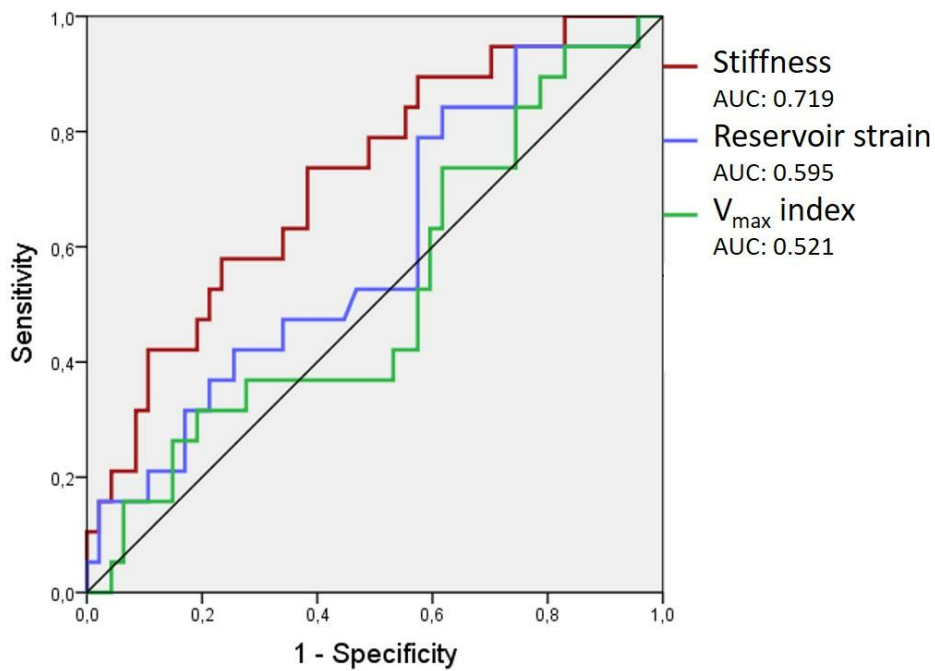
A BP-i V_{max} index, BP-i rezervoár strain valamint a BP-i stiffness paraméterek közül ROC analízis során a BP-i stiffness mutatta a legerősebb diagnosztikus erőt az NT-proBNP > 220 pg/ml előrejelzésében (AUC: 0,719). A három BP-i paraméter prediktív értékét bemutató ROC görbéket a 2. ábrán láthatjuk. A BP-i stiffness specificitási és szenzitivitási értékeit több potenciális cutoff érték alapján is meghatároztunk. (3. ábra) A 0.314-es BP-i stiffness érték igen magas specificitással (89,4%) képes jelezni a 220 pg/ml feletti NT-proBNP szintet (szenzitivitás: 42,1%).



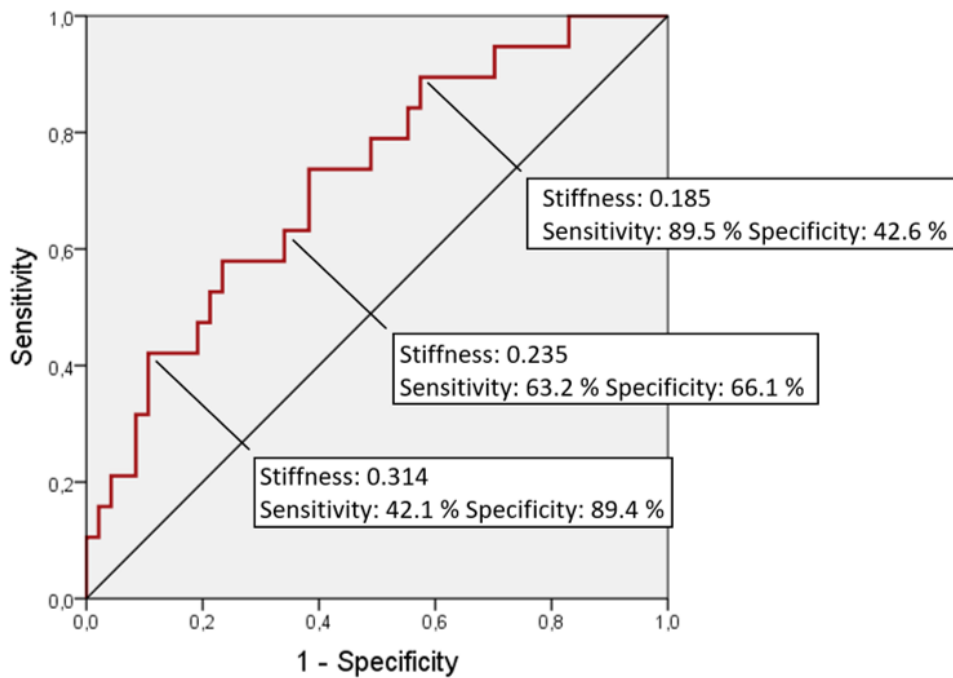
1. ábra A strain (A) és származtatott volumetrikus (B) paraméterek változásai a diasztolés funkciózavar progressziójával párhuzamosan

3. táblázat Az SSc populáció csoportosítása NT-proBNP értékük alapján

	Összes beteg (n=72)	NT-proBNP ≤ 220 pg/ml (n=51)	NT-proBNP > 220 pg/ml (n=21)	p
Klinikai jellemzők				
Életkor (év)	57,1 ± 11,3	54,5 ± 11,7	63,2 ± 7,3	<0,001
Női nem n (%)	66 (92)	46 (90)	20 (95)	0,482
BMI (kg/m ²)	25,9 ± 5,0	26,3 ± 4,7	25 ± 5,7	0,328
BSA (m ²)	1,7 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,7 ± 0,2	0,933
DSSc (%)	39 (54)	25 (49)	14 (67)	0,172
A betegség fennállása (év)	7,3 ± 5,9	6,3 ± 5,3	9,7 ± 6,8	0,031
NYHA osztály				0,080
NYHA I n (%)	22 (31)	17 (33)	5 (24)	
NYHA II n (%)	32 (44)	25 (49)	7 (33)	
NYHA III n (%)	18 (25)	9 (18)	9 (43)	
6MWT (m)	396 ± 94	410 ± 96	360 ± 83	0,041
NT-proBNP (pg/ml)	181,4 ± 153,9	97,6 ± 44,7	384,7 ± 133,2	<0,001
Társbetegségek				
Szisztémás hipertónia n (%)	33 (46)	23 (45)	10 (48)	0,849
eGFR (ml/min/1,73m ²)	87,3 ± 24,6	94,4 ± 21,6	70,1 ± 23,0	<0,001
Echokardiográfias változók				
BK EF (%)	60,1 ± 4,6	61,6 ± 3,4	59,1 ± 5,5	0,039
LVMi (g/m ²)	97,0 ± 19,5	95,8 ± 21,3	99,7 ± 14,4	0,370
Mitrális regurgitáció foka				0,035
Enyhe (n) %	66 (92)	49 (96)	17 (81)	
Közepes (n) %	6 (8)	2 (4)	4 (19)	
Súlyos (n) %	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
PASP (Hgmm)	26,7 ± 7,5	25,3 ± 5,7	29,6 ± 10,1	0,062
Mitrális E (cm/s)	73,8 ± 18,0	72,0 ± 16,5	78,3 ± 21,1	0,187
Mitrális A (cm/s)	72,4 ± 20,4	67,9 ± 17,6	84,1 ± 22,5	0,002
Mitrális E/A	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,4	0,95 ± 0,2	0,020
Átlagos mitrális S (cm/s)	8,3 ± 1,3	8,4 ± 1,2	8,0 ± 1,5	0,218
Átlagos mitrális e' (cm/s)	8,3 ± 2,0	8,6 ± 2,1	7,5 ± 1,6	0,040
Átlagos mitrális a' (cm/s)	9,8 ± 1,6	9,9 ± 1,6	9,5 ± 1,6	0,295
Mitrális E/e'	9,4 ± 2,8	8,7 ± 2,3	11 ± 3,4	0,001
BP-i paraméterek				
V _{max} index (ml/m ²)	25,0 ± 7,7	24,7 ± 7,8	25,6 ± 7,7	0,672
V _{min} index (ml/m ²)	11,8 ± 5,2	11,5 ± 4,7	12,4 ± 6,3	0,474
V _p index (ml/m ²)	16,2 ± 6,6	16,0 ± 6,3	16,7 ± 7,3	0,701
ε _R (%)	41,1 ± 8,2	41,9 ± 8,1	39 ± 8,2	0,178
ε _{CD} (%)	22,3 ± 6,5	22,8 ± 6,7	20,9 ± 5,8	0,218
ε _{CT} (%)	18,8 ± 4,1	19,1 ± 4,2	18,1 ± 3,9	0,372
Stiffness	0,245 ± 0,12	0,219 ± 0,08	0,311 ± 0,16	0,024



2. ábra A BP-i V_{max} index, rezervoár strain és stiffness paraméterek ROC görbéi az NT-proBNP > 220 pg/ml szint jelzésére



3. ábra ROC görbe a BP-i stiffness lehetséges cutoff értékeinek specificitásával és szenzitivitásával

5. MEGBESZÉLÉS

SSc-ben a primer szívizomérítettség BK-i diasztolés diszfunkció és következményes HFpEF képében jelenik meg, ezért ezen kardiális manifesztációk igen nagy arányban fordulnak elő. Ebből kifolyólag, kutatásunkban ezt a kórképet választottuk, hogy megvizsgáljuk a BK-i diasztolés diszfunkció és HFpEF valamint a BP-i méret és funkció összefüggéseinek különböző aspektusait. Eredményeink alapján kijelenthetjük, hogy a BK-i diasztolés diszfunkció jelentősen befolyásolja a BP-i struktúrát és mechanikát SSc-ben.

Mivel az SSc-ben szenvedő betegeink többségében normális volt a diasztolés funkció, vagy károsodott relaxációt (a diasztolés diszfunkció első stádiuma) találtunk, az átlagos BP-i V_{\max} index tekintetében nem észleltünk érdemi különbséget a beteg és az egészséges populáció között. A pszeudonormalizált mintázattal bíró csoportban ezzel szemben szignifikánsan nagyobb BP-i V_{\max} index volt észlelhető. Ehhez hasonlóan ebben az alcsoportban a V_{\min} index és V_p index tekintetében is szignifikáns eltérést találtunk. Habár a BP-i V_{\max} index még ebben az alcsoportban sem éri el a jelenlegi ajánlásban szereplő cutoff értéket ($> 34 \text{ ml/m}^2$), ennek ellenére a BP szignifikáns dilatációját ebben az alcsoportban az emelkedett töltőnyomás jelének tekintjük, hiszen ezen cutoff érték magas specificitása és alacsony szenzitivitása jól ismert.

A speckle-tracking alapú strain méréseink alapján a BP-i rezervoár illetve kontraktilis strain már a betegség igen korai szakaszában, még megtartott BK-i diasztolés funkció esetén is szignifikáns károsodást mutatott a kontroll csoporthoz képest. A konduit strain ezzel szemben ebben a stádiumban még megtartott volt, a károsodott relaxáció megjelenésével észleltük szignifikáns romlását. A diasztolés diszfunkció előrehaladtával, a pszeudonormalizáció kialakulásával további jelentősebb károsodást csak a rezervoár strain esetén észleltünk.

Mindezzel szemben a kontraktilis strain esetén szignifikáns javulást észleltünk a károsodott relaxációjú csoportban a normális diasztolés funkcióhoz képest, majd szignifikáns romlást detektáltunk a diasztolés funkció további romlásával párhuzamosan. Ezen eredményünk megegyezik a korábbi kutatásokban leírt jelenséggel: enyhe diasztolés diszfunkció esetén a BP kontraktilis funkciójának szerepe megnő a Frank-Starling törvénynek megfelelően. Ezen kompenzációs mechanizmus a diasztolés diszfunkció előrehaladtával és a pitvari preload rezerv határát elérve kimerül, a BP kontraktilis funkciója hanyatlani kezd.

A BP-i V_{\max} index szerepel a jelenlegi, legújabb ajánlásokban mint a diasztolés diszfunkció egyik igen érzékeny markere. Ugyanakkor jelen eredményeink alapján elmondható, hogy a BP dilatációja csak a kórkép előrehaladottabb stádiumában jelenik meg, míg a kóros

folyamatok a kórkép jóval korábbi periódusában is diagnosztizálhatók a BP funkcionális paramétereinek segítségével.

A szívelégtelenség minden formájában az emelkedett töltőnyomás megbízható felismerése kulcsfontosságú mind terápiás, mind prognosztikai szempontból. Az emelkedett töltőnyomás megbízható felismerésére alkalmas noninvazív diagnosztikus markerek utáni kutatás napjainkban is folyamatos. Az E/e' az egyik legszélesebb körben tanulmányozott echokardiográfiás paraméter. Számos kórképben bizonyított, hogy az E/e' megközelítő becslést ad a töltőnyomásról, emellett a prognosztikai szerepe is jól ismert. Ugyanakkor nagyszámú vizsgálatban az E/e' és az emelkedett töltőnyomás közti korreláció széles spektrumban változott. Különösképpen az úgynevezett "szürkezónában" (átlagos E/e' 8-14 között) figyeltek meg igen gyenge összefüggést.

A BP-i V_{max} index a töltőnyomás emelkedés súlyosságának és időtartamának érzékeny jelzője. Ebből kifolyólag a jelenlegi ajánlások az emelkedett töltőnyomás noninvazív becslésének egyik alappilléreként említik. Számptalan nemrégiben napvilágot látott vizsgálat, valamint fent részletezett saját kutatásunk alapján azonban megállapítható, hogy a BP-i dilatációt illetve strukturális remodellinget jóval megelőzi a funkcionális remodelling. A BP-i rezervoár strain több vizsgálatban jóval felülmúlta a BP-i V_{max} index diagnosztikus erejét, jobb korrelációt mutatva az invazívan mért emelkedett BK-i töltőnyomással valamint az NT-proBNP szinttel.

Jelen kutatásunkban a rezervoár strain mellett egy még újabb, kevésbé vizsgált BP-i funkcionális paraméter, a BP-i stiffness diagnosztikus szerepét is megvizsgáltuk. SSC-s betegek körében a BP-i stiffness első alkalommal került elemzésre. A BP-i stiffness ötvözi a speckle-tracking alapú strain illetve a szöveti Doppler mérések előnyeit. Azt a nyomásváltozást tükrözi, mely a pitvari térfogat egységnyi növekedéséhez szükséges. Kurt és munkatársai kimutatták, hogy a BP-i stiffness jól alkalmazható paraméter a HFpEF és az aszimptomatikus diasztolés diszfunkció elkülönítésében.

Vizsgálatunkban a BP-i V_{max} index, a rezervoár strain és a BP-i stiffness diagnosztikus erejét hasonlítottuk össze, az emelkedett BK-i töltőnyomás azonosításában. Az E/e' fent említett hiányosságai miatt az NT-proBNP-t használtuk az emelkedett BK-i töltőnyomás noninvazív markereként. Közismert, hogy az NT-proBNP > 220 pg/ml értéke HFpEF szempontjából igen magas prediktív értékkel bír, így ezen érték szolgált cutoff-ként az emelkedett BK-i töltőnyomás diagnózisában. Eredményeink alapján a vizsgált paraméterek közül a BP-i stiffness bírt a legmagasabb diszkriminatív értékkel az emelkedett BK-i töltőnyomás

igazolásában. A témával foglalkozó ajánlások közös jellemzője, hogy a BK-i diasztolés diszfunkció és az emelkedett BK-i töltőnyomás álpozitív diagnózisának elkerülése céljából magas specificitású cutoff értékek használatát javasolják. Ennek alapján a BP-i stiffness $\geq 0,314$ cutoff érték használatát javasoljuk az emelkedett töltőnyomás becslésére, mivel ezen érték kellően magas specificitást mutat (közepes szenzitivitás mellett). Habár további, nagy esetszámú invazív validációs vizsgálatok szükségesek, eredményeink alapján feltételezhető, hogy a BP-i stiffness superior a rezervoár strain és a BP-i V_{\max} index-el szemben, így használata precízebbé teheti az emelkedett BK-i töltőnyomás diagnosztikáját a HFpEF szempontjából magas rizikójú betegcsoportokban, így SSc-ben is.

6. KÖVETKEZTETÉS

A BP-i funkció szorosan tükrözi a BK diasztolés funkciójának változását SSc-ben: A BP-i rezervoár és konduit strain a diasztolés funkció hanyatlásával párhuzamosan romlik. Ugyanakkor a BK-i diasztolés diszfunkció korai szakaszában a kontraktilis strain javulást mutat, ami a BP kompenzatórikus szerepét jelzi. A 2D speckle-tracking echokardiográfia jól reprodukálható, megbízható technika a BP-i mechanika változásainak követésére. Ezzel szemben a BP-i származtatott volumetrikus paraméterek kevésbé hatékonyak ennek elemzésében.

A rezervoár és kontraktilis strain értékek szignifikáns csökkenést mutatnak a megtartott BK-i diasztolés funkciójú betegek körében is. Ebből arra következtetünk, hogy a BP-i mechanika károsodása a kardiális érintettség igen korai jele SSc-ben, mely már a betegség azon szakaszában is kimutatható, amikor az egyéb echokardiográfias vizsgálatokkal a diasztolés diszfunkciót még nem lehet igazolni.

A BP-i stiffness hatékonyabbnak bizonyult az emelkedett NT-proBNP szint azonosításában a BP-i V_{max} index-el és strain paraméterekkel szemben. Habár további invazív validációs vizsgálatok szükségesek nagyobb esetszámokkal, eredményeink alapján feltételezhető, hogy a BP-i stiffness használata precízebbé teheti az emelkedett BK-i töltőnyomás diagnosztikáját a HFpEF szempontjából magas rizikójú betegcsoportokban, így SSc-ben is.

Konklúzióként elmondhatjuk, hogy a BP-i strain és stiffness paraméterek fontos információt nyújthatnak a korai miokardiális érintettség felismerésében SSc-ben, emellett hozzájárulhatnak a BK-i diasztolés diszfunkció és az emelkedett BK-i töltőnyomás precízebb diagnosztikájához. Ebből kifolyólag használatuk az SSc-s betegek noninvazív után követésében precízebbé teheti a korai miokardiális érintettség felismerését.

7. ÚJ EREDMÉNYEK

- A BP-i funkciót jelző strain paraméterek szorosan tükrözik a BK diasztolés funkciójának változását SSc-ben.
- A rezervoár és kontraktilis strain értékek szignifikáns csökkenést mutatnak már a betegség azon korai szakaszában is, amikor az egyéb echokardiográfiás vizsgálatokkal a diasztolés diszfunkciót még nem lehet igazolni. Ez arra utal, hogy a BP működésének zavara korábban jelzi a miokardiális érintettséget SSc-ben, mint a BK-i diasztolés funkciózavar kimutatására használt konvencionális echokardiográfiás paraméterek.
- A BP-i stiffness érzékenyebb paraméter az emelkedett NT-proBNP szint diagnosztizálásában, mint a BP-i volumen és strain értékek SSc-ben. A BP-i stiffness használata precízebbé teheti az emelkedett töltőnyomás diagnosztikáját a HFpEF szempontjából magas rizikójú betegcsoportokban, így SSc-ben is.

8. PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

8.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Folyóiratok

- **Adél Porpáczy**, Ágnes Nógrádi, Dániel Kehl, Maja Strenner, Tünde Minier, László Czirják, András Komócsi, Réka Faludi; Impairment of the left atrial mechanics is an early sign of the myocardial involvement in systemic sclerosis; *Journal of Cardiac Failure* 24(4):234-242. (2018)
IF: 3.857; Q1
- **Adél Porpáczy**, Ágnes Nógrádi, Vivien Vértes, Margit Tőkés-Füzesi, László Czirják, András Komócsi, Réka Faludi; Left atrial stiffness is superior to volume and strain parameters in predicting elevated NT-proBNP levels in systemic sclerosis patients; *International Journal of Cardiovascular Imaging*; 35(10):1795–1802. (2019)
IF: 1.969; Q2
- **Porpáczy Adél**, Faludi Réka; A bal pitvari méret és funkció echokardiográfiás meghatározásának klinikai jelentősége szívelégtelenségben; *Cardiologia Hungarica* 49:38–224. (2019)

Absztraktok

- **Adél Porpáczy**, Ágnes Nógrádi, Maja Strenner, Tünde Minier, László Czirják, András Komócsi, Réka Faludi; Left ventricular diastolic function is a determinant of the left atrial mechanics in systemic sclerosis; *European Heart Journal* 37:(Supplementum 1) p. 261. (2016)
- **Adél Porpáczy**, Ágnes Nógrádi, Maja Strenner, Tünde Minier, László Czirják, András Komócsi, Réka Faludi; Determinants of the left atrial stiffness in systemic sclerosis; *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 17:(Supplementum 2) p. ii243. (2016)
- **Porpáczy Adél**, Nógrádi Ágnes, Strenner Maja, Minier Tünde, Czirják László, Komócsi András, Faludi Réka; A bal pitvari funkció összefüggést mutat a bal kamrai diasztolés funkcióval szisztémás szklerózisos betegekben; *Cardiologia Hungarica* 46:(Supplementum F) pp. 4-5. (2016)
- **Adél Porpáczy**, Ágnes Nógrádi, Noémi Varga, Tünde Minier, László Czirják, András Komócsi, Réka Faludi; Left atrial stiffness is a robust predictor of the elevated NT-proBNP levels in systemic sclerosis patients with preserved left ventricular ejection fraction; *European Heart Journal* 38:(Supplementum 1) p. 422. (2017)
- **Porpáczy Adél**, Nógrádi Ágnes, Strenner Maja, Minier Tünde, Czirják László, Komócsi András, Faludi Réka; A bal pitvari stiffness meghatározói systemás sclerosisos betegekben; *Cardiologia Hungarica* 47:(Supplementum C) p. C66. (2017)
- **Porpáczy Adél**, Nógrádi Ágnes, Vértes Vivien, Tőkés-Füzes Margit, Czirják László, Komócsi András, Faludi Réka; A bal pitvari stiffness hatékonyabb az emelkedett NT-proBNP szint azonosításában szisztémás szklerózisban szenvedő betegekben, mint a volumen és strain paraméterek; *Cardiologia Hungarica* 49:(Supplementum B) pp. B116-B117. (2019)

8.2. A disszertációtól független közlemények

Folyóiratok

- Ágnes Nógrádi, **Adél Porpáczy**, Lili Porcsa, Tünde Minier, László Czirják, András Komócsi, Réka Faludi; Relation of right atrial mechanics to functional capacity in patients with systemic sclerosis; *American Journal of Cardiology* 122(7):1249-1254. (2018)
IF: 2.843; Q1

- Vértes Vivien, Nógrádi Ágnes, **Porpáczy Adél**, Minier Tünde, Czirják László, Komócsi András, Faludi Réka; A bal kamrai globális longitudinális strain károsodott szisztémás szklerózisban és korrelál a betegek funkcionális kapacitásával; *Cardiologia Hungarica* 49:12-16. (2019)

Absztraktok

- Ágnes Nógrádi, **Adél Porpáczy**, Lili Porcsa, Tünde Minier, László Czirják, András Komócsi, Réka Faludi; Echocardiographic determinants of the functional capacity in systemic sclerosis: role of the right heart; *European Heart Journal- Cardiovascular Imaging* 17:(Supplementum 2) p. ii279. (2016)
- Vivien Vértes, Ágnes Nógrádi, **Adél Porpáczy**, Tünde Minier, László Czirják, András Komócsi, Réka Faludi; Global longitudinal strain is a suitable tool to unmask the subclinical left ventricular dysfunction in patients with systemic sclerosis; *European Heart Journal- Cardiovascular Imaging* 17:(Supplementum 2) p. ii177. (2016)
- Ágnes Nógrádi, **Adél Porpáczy**, Fanni Molnár, Tünde Minier, László Czirják, András Komócsi, Réka Faludi; Speckle tracking derived right atrial strain parameters show strong correlation with phasic volume indices in systemic sclerosis patients; *European Heart Journal* 38:(Supplement) pp. 1092-1093. (2017)
- Vivien Vértes, Lili Porcsa, Maja Strenner, Ágnes Nógrádi, **Adél Porpáczy**, Tünde Minier, László Czirják, András Komócsi, Réka Faludi; Galectin-3 levels correlate with left ventricular global longitudinal strain in systemic sclerosis patients; *European Heart Journal- Cardiovascular Imaging* 18:(Supplementum 3) pp. iii112-iii113. (2017)
- Nógrádi Ágnes, **Porpáczy Adél**, Molnár Fanni, Minier Tünde, Czirják László, Komócsi András, Faludi Réka; A jobb pitvari stiffness a funkcionális kapacitás meghatározója systemás sclerosisos betegekben; *Cardiologia Hungarica* 47:(Supplementum C) p. C3. (2017)
- Vértes Vivien, Nógrádi Ágnes, **Porpáczy Adél**, Minier Tünde, Czirják László, Komócsi András, Faludi Réka; A globális longitudinális strain alkalmas a subklinikus bal kamrai funkciózavar kimutatására systemás sclerosisban; *Cardiologia Hungarica* 47:(Supplementum C) p. C4. (2017)
- Nógrádi Ágnes, **Porpáczy Adél**, Molnár Fanni, Minier Tünde, Czirják László, Komócsi András, Faludi Réka; A speckle tracking alapú jobb pitvari strain paraméterek jól korrelálnak a fázisos pitvari volumen indexekkel systemás sclerosisos betegekben; *Cardiologia Hungarica* 48:(Supplementum C) p. C23. (2018)
- Vértes Vivien, Porcsa Lili, Strenner Maja, Nógrádi Ágnes, **Porpáczy Adél**, Minier Tünde, Czirják László, Komócsi András, Faludi Réka; A galectin-3 szérum szintje korrelál a bal kamrai globális longitudinális strain értékekkel systemás sclerosisban; *Cardiologia Hungarica* 48:(Supplementum C) p. C24. (2018)

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek, Faludi Rékának, aki bevezetett a szívultrahangozás világába, emellett szemléletformáló szakmaiságával segítette a tudományos és klinikai karrieremet. Az ő támogatása nélkül ez a munka nem valósulhatott volna meg.

Köszönet illeti Cziráki Attila Professzor Urat, a Szívgyógyászati Klinika vezetőjét, amiért lehetővé tette hogy az Intézetben végezzem a tudományos munkámat.

Nem tudok eléggé hálás lenni Horváth Iván Professzor Úrnak, az Intervencionális Kardiológia Osztály vezetőjének, a folyamatos támogatásáért, klinikai útmutatásáért és jótanácsaiért.

Köszönöm Komócsi András Professzor Úrnak az eddigi és ez utáni közös munkákat, illetve hogy megtestesíti a modern és professzionális klinikusi és kutatói életpályákat.

Külön köszönettel tartozom kiváló társszerzőimnek, Nógrádi Ágnesnek, Vértes Viviennek és Strenner Majának.

Köszönet illeti Czirják László Professzor Urat és Minier Tündét, az Immunológiai és Reumatológia Klinika munkatársait, akik gondos és alapos munkájukkal lehetővé tették a betegek gördülékeny bevonását.

Köszönöm barátaim és kollégáim, Meiszterics Zsófia és Szabó Dóra segítségét is, akik a szürke hétköznapiakat is feldobják jókedvükkel, lelkesedésükkel.

Köszönettel tartozom a Szívgyógyászati Klinika minden munkatársának, kollégáimnak, nővéreknek, asszisztenseknek az évek alatt nyújtott rengeteg támogatásért.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm családomnak és szeretteimnek a belém vetett folytonos bizalmat valamint a végtelen türelmet és támogatást, amit egész életemen át kaptam.