

A bal kamrai relaxáció a túlélés független prediktora hipertrófiás cardiomyopathiában

Vilmányi Gábor oh., Molnár Fanni oh., Tóth Levente, Simor Tamás, Faludi Réka

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Szívgyógyászati Klinika, Pécs

Levelezési cím: Dr. Faludi Réka, 7624 Pécs, Ifjúság u. 13., E-mail: faludi.reka@pte.hu

Bevezetés: A hipertrófiás cardiomyopathia (HCM) a hirtelen szívhalál és a krónikus szívelégtelenség kockázatát hordozó genetikai betegség. Munkánk célja volt megvizsgálni a különböző echokardiográfiás és szív MR-paraméterek valamint az N-terminális B-típusú nátriuretikus peptid (NT-proBNP) prediktív erejét a betegség prognózisának meghatározásában.

Betegek, módszerek: Kutatásunkba 39 HCM-es beteget (48 ± 14 év) vontunk be, akiknél 2003–2005 között echokardiográfiás és szív MR-vizsgálatok, valamint NT-proBNP-szint meghatározás történt. Echokardiográfiával a kiáramlási gradiens mellett megvizsgáltuk a transmitralis flow értékeit (E, A, DT, IVRT). Szöveti Doppler segítségével szisztolés (s), koradiasztolés (e') és késődiasztolés (a') longitudinális sebességeket mértünk a mitralis anuluson laterálisan és szeptálisan, E/e' arányt számoltunk. 2D Simpson módszerrel meghatároztuk a bal pitvari volumeneket (V_{max} , V_{min} , V_p). Szív MR-rel a bal kamrai ejekciós frakció és a maximális falvastagság mellett meghatároztuk a bal kamrai volumeneket és izomtömeget. Az utóbbi MR-paramétereket és a pitvari volumenértékeket testfelszínre normalizáltuk. A betegek túlélését átlagosan 12 év után vizsgáltuk meg. Mivel néhány esetben a halálok nem volt egyértelműen tisztázható, így az összhalálózást vizsgáltuk.

Eredmények: A $12,7\pm 0,5$ év követési idő alatt 14 (35,9%) haláleset történt. Azokat a paramétereket, amelyek az egyszeres Cox-vizsgálat során $p < 0,1$ szignifikanciát mutattak (laterális e', E/laterális e', V_{min} index, lnNT-proBNP), valamint az életkort többváltozós Cox-regressziós egyenletbe rendeztük. Ez alapján a laterális e' bizonyult a halálozás egyetlen független prediktorának: HR (95% CI)=0,702 (0,528–0,933); $p=0,015$. ROC-analízis alapján a laterális e' <7,7 cm/s érték bizonyult az összhalálozás legerősebb prediktorának (szenzitivitás=76,9%, specificitás=76,0%, AUC=0,768).

Következtetések: A bal kamrai relaxáció jellemzésére használt laterális e' jól használható paraméter lehet a betegség progressziójának követésére és a prognózis meghatározására HCM-ben.

Kulcsszavak: hipertrófiás cardiomyopathia, túlélés, echokardiográfia, szöveti Doppler, bal kamrai relaxáció

Left ventricular relaxation is an independent predictor of the survival in hypertrophic cardiomyopathy

Background: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetically-determined disease with a high risk for sudden cardiac death or chronic heart failure. Our aim was to investigate the long term prognostic value of various echocardiographic and cardiac MRI parameters as well as N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels in HCM patients.

Patients and methods: 39 HCM patients (48 ± 14 years) were enrolled into the study. They underwent echocardiography and cardiac MRI between 2003–2005. NT-proBNP levels were measured in parallel. Echocardiography was used to measure left ventricular outflow gradient and the parameters of the transmitral flow (E, A, DT, IVRT). Tissue Doppler technique was used to obtain systolic (s), early- (e') and late-diastolic (a') velocities on the lateral and septal mitral annulus. E/e' ratio was calculated. Left atrial volumes (V_{max} , V_{min} , V_p) were measured by using 2D Simpson method. In addition to the left ventricular volumes and mass, left ventricular ejection fraction and maximal left ventricular wall thickness were measured by cardiac MRI. Left ventricular and atrial volumes as well as mass were normalized to body surface area. Survival was assessed after 12 years. Since in some cases the cause of death was unknown, all-cause mortality was chosen as outcome.

Results: During the follow-up period of $12,7\pm 0,5$ years, 14 patients (35.9%) died. By entering those variables (lateral e', E/lateral e', V_{min} index, lnNT-proBNP) with p-values <0.1 in the univariate Cox regression analysis, multivariate Cox regression analysis was performed. Age was also included into the model. Lateral e' was proved to be the only independent predictor of mortality: HR (95% CI): 0.702 (0.528–0.933); $p=0.015$. Using ROC analysis, lateral e' <7.7 cm/s was the strongest predictors of the mortality (sensitivity=76.9%, specificity =76.0%, AUC=0.768).

Conclusion: Lateral e' – the parameter characterizing left ventricular relaxation – may be useful in the risk stratification and prognosis assessment in HCM patients.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, survival, echocardiography, tissue Doppler imaging, left ventricular relaxation

Bevezetés

Hipertrófiás cardiomyopathia (HCM) a miokardiális hipertrófiával és diasztolés telődési zavarral járó primer szívizombetegségek összefoglaló neve, amelyek hátterében különböző genetikai eltérések állhatnak, ám leggyakoribbak a szarkomer fehérjéket kódoló géneket érintő mutációk. A betegség ismert tünetei – syncope, anginaszerű mellkasi fájdalom, hirtelen szívhalál – jellemzően fiatal felnőttkorban jelentkeznek. Ugyanakkor hosszú távon megtartott ejekciós frakcióval járó szívértelenség alakul ki a betegek jelentős részénél (1).

A HCM-es populáció éves mortalitása 1-2%. A primer és szekunder prevenció ICD-implantáció bevezetése jelentősen csökkentette a HCM-mel kapcsolatos aritmia-halálózást, így előtérbe került a szívértelenség okozta halálozás vizsgálatának jelentősége ebben a populációban. Ennek ellenére a jelenlegi nemzetközi ajánlások elsősorban a hirtelen halál kérdésére fókuszálnak, és nem említik érdemben a szívértelenség problémakörét (2–5).

A kérdés súlyához képest kevés adat áll rendelkezésre azzal kapcsolatban, hogy a bal kamrai relaxáció és töltőnyomás jellegzetes echokardiográfias paramétere alkalmasak-e a HCM-es betegek prognózisának becslésére. Kutatásunk célja ezért egy olyan paraméter azonosítása volt, amely a rutinszerűen használt diagnosztikus módszerekkel könnyen vizsgálható, és jól korrelál a betegség prognózisával. Így a bal szívfél méretét és funkcióját jellemző echokardiográfias és szív MR-paraméterek, valamint a plazma N-terminális B-típusú nátriuretikus peptid- (NT-proBNP) szintek korrelációját vizsgáltuk a HCM-es populáció túlélésével összefüggésben.

Betegek, módszerek

Munkánk során a Pécsi Tudományegyetem Szívgyógyászati Klinikájának HCM-es adatbázisát vettük alapul. Retrospektív kutatásunkba 39 konsekutív beteg került bevonásra, akiknél 2003 és 2005 között echokardiográfias és szív MR-vizsgálat, valamint NT-proBNP-szint meghatározás történt. A csökkent bal kamrai szisztolés funkcióval (55% alatti ejekciós frakció), pitvarfibrillációval, szignifikáns billentyűbetegséggel, vagy műbillentyűvel rendelkező betegeket kizártuk a vizsgálatból.

A betegek túlélését 2016 novemberében vizsgáltuk meg. Követési időnek az echokardiográfias vizsgálat és az utolsó klinikai megjelenés vagy a halálozás időpontja közötti intervallumot tekintettük. Az elhunytakról összegyűjtöttük a rendelkezésre álló orvosi dokumentációkat, valamint telefonon megkerestük a hozzátartozókat. Mivel a halál oka az esetek egy részében nem volt korrekten tisztázható, az összhalálozást választottuk a vizsgálat végpontjának.

Kutatásunk megfelelt a Helsinki Nyilatkozatban foglaltaknak, az intézményi etikai bizottság engedélyezte. Minden résztvevő beleegyező nyilatkozatot írt alá a kózpalkotó vizsgálatok megkezdése előtt.

Echokardiográfia

Az echokardiográfias vizsgálatok ATL HDI 5000 (Philips Healthcare, Best, The Netherlands) készülékkel történtek. A kiáramlási csúcsgádiens mértékét folyamatos hullámú Dopplerrel határoztuk meg. Megvizsgáltuk a transzmitralis flow értékeit: koradiasztoles (E), késődiasztolés (A) sebességet és decelerációs időt (DT) mértünk. Kiszámoltuk az E/A arányt. Az izovolumetriás relaxációs időt (IVRT) folyamatos hullámú Dopplerrel mértük, az aortazáródási klikk és a mitralis beáramlási görbe kezdete között. Csúcsi négyüregű nézetből pulzatilis szöveti Doppler segítségével szisztolés (s), koradiasztoles (e') és késődiasztolés (a') longitudinális csúcssebességeket mértünk a mitralis anulus magasságában laterálisan és szeptálisan. Laterális, szeptális és átlagos E/e' arányt számoltunk (6). Csúcsi négy-, illetve kétüregű nézetből 2D Simpson-módszerrel bal pitvari volumeneket határoztunk meg a szív ciklus jellegzetes fázisaiban: a maximális bal pitvari térfogatot (V_{max}) a mitralis billentyű nyílását megelőzően; a minimális pitvari térfogatot (V_{min}) a mitralis billentyű záródását követően; a pitvari kontrakciót megelőző térfogat- (V_p) értéket a P-hullám kezdeténél olvastuk le. A volumenértékeket testfelszínre normalizáltuk (V_{max} , V_{min} , V_p index) (7). Doppler és szöveti Doppler eredményeinket három, egymást követő mérés átlagából határoztuk meg.

A bal kamrai diasztolés funkció értékelése

A HCM-es populációt bal kamrai diasztolés funkciójuk szerint csoportosítottuk, a legfrissebb ajánlás alapján. Normálrelaxáció: laterális $e' \geq 10$ cm/s, szeptális $e' \geq 7$ cm/s, $E/A \geq 0,8$, $E/e' < 10$; károsodott relaxáció: laterális $e' < 10$ cm/s, szeptális $e' < 7$ cm/s, $E/A < 0,8$, $E/e' < 10$; pszeudonormális mintázat: laterális $e' < 10$ cm/s, szeptális $e' < 7$ cm/s, $E/A 0,8-2$, $E/e' 10-14$; restriktív mintázat: laterális $e' < 10$ cm/s, szeptális $e' < 7$ cm/s, $E/A > 2$, $E/e' > 14$ (8).

B-típusú nátriuretikus peptid- (NT-proBNP) szint mérés

Az NT-proBNP-szint mérése immunoassay módszerrel (Roche Elecsys teszt) történt. Az eredmények vizsgálatkor az alábbi normálértékeket vettük alapul: nőknél 50 éves korig < 153 pg/ml, 50 éves kor felett < 334 pg/ml, míg férfiak esetében 50 éves korig < 88 pg/ml, 50 éves kor felett 227 pg/ml.

Szív MR-vizsgálatok

A szív MR-vizsgálatok 1,5 T Siemens Vision Plus, Siemens Avanto és GE Signa készülékek segítségével történtek. Bal kamrai izomtömeg, végszisztolés és végdi-

asztolés volumen került meghatározásra. Az ily módon nyert paramétereket testfelszínre normalizáltuk. A bal kamra ejekciós frakcióját és a maximális falvastagságot is szív MR-vizsgálat segítségével határoztuk meg.

Statisztikai módszerek

Eredményeinket átlag±standard deviáció (SD) formában tüntettük fel. A csoportok összehasonlításához folytonos változóknál kétmintás t-próbát, illetve az NT-proBNP-értékek esetében Mann–Whitney-tesztet, míg a kategórikus változóknál khi-négyzet próbát használtunk. A vizsgált paraméterek túlélésre gyakorolt hatását egyszeres Cox-regresszióval vizsgáltuk. Az NT-proBNP nem mutatott normális eloszlást, ezért az értékeket természetes alapú logaritmussá (lnNT-proBNP) alakítottuk. Azokat a paramétereket, amelyek ebben a vizsgálatban $p < 0,1$ szignifikanciát mutattak, többszörös Cox-regressziós egyenletbe rendeztük (backward stepwise), meghatározandó a túlélés független prediktorait. A betegek életkorát szintén bevontuk a vizsgált paraméterek közé. A többszörös Cox-regressziós egyenletben szignifikánsnak bizonyuló paraméter esetében ROC-görbét készítettünk, majd meghatároztuk a lehető legmagasabb szenzitivitással és specificitással bíró cut-off értéket. Ennek mentén a vizsgált populációt két csoportra osztottuk. Végül Kaplan–Meier-görbét rajzoltunk fel és a két csoport túlélése közötti különbséget Mantel Cox log rank teszt segítségével vizsgáltuk. Vizsgálataink során $p < 0,05$ értéket fogadtuk el szignifikánsnak. Adataink feldolgozását IBM SPSS 22 (IBM SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programmal végeztük (1. ábra).

Eredmények

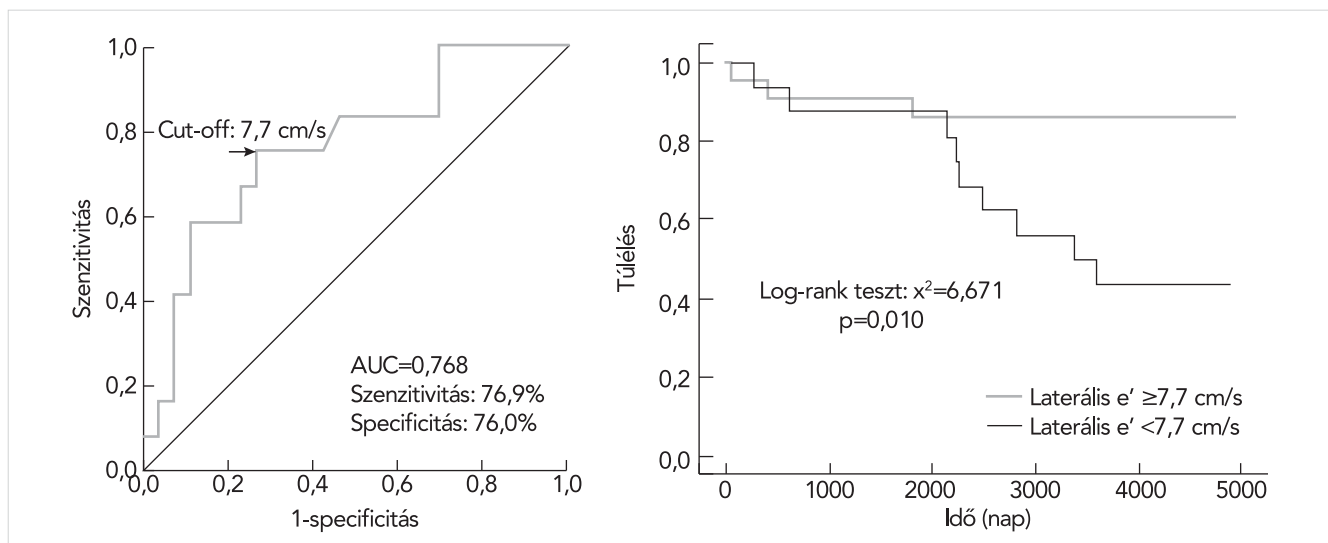
A 27 (69,2%) férfi és 12 (30,8%) nő átlagos életkora 48 ± 14 év volt az adatgyűjtés időpontjában. Két beteg

esetében (5,1%) koncentrikus balkamra-hipertrófiát állapítottunk meg, míg 37 betegnél (94,9%) különböző kiterjedésű aszimmetrikus szeptum-hipertrófia volt jelen. Nyolc (20,5%) beteg esetében detektáltunk 30 Hgmm-t meghaladó csúcsgádiensű nyugalmi bal kamrai kiáramlási obstrukciót. Bal kamrai diasztolés funkciózavart 31 betegben (79,5%), míg emelkedett töltőnyomásra utaló értékeket 22 (56,4%) betegben találtunk. Az NT-proBNP-érték 30 beteg (76,9%) esetében volt emelkedett. A betegek további paramétereit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A bevonáskor a betegek között nem volt ICD-hordozó. Hirtelen halál nem volt explorálható egyetlen beteg családi anamnézisében sem. Átlagosan $12,7 \pm 0,5$ év követési idő után vizsgáltuk meg a betegek túlélését. A követési idő alatt összesen 14 (35,9%) haláleset történt. Ez idő alatt két betegnél sebészi myectomy, két mitrális műbillentyű-beültetés, 4 esetben perkután koronária-angioplasztika, míg 3 betegnél ICD-beültetés történt, primer prevenció indikációval. Egy betegnél bal kamrai assist device került beültetésre.

Egyváltozós Cox-regressziós analízis alapján 4 változó bizonyult a halálozás szignifikáns prediktorának: laterális e' , E/laterális e' , V_{\min} index illetve lnNT-proBNP. Többváltozós Cox-regressziós analízis alapján a fenti paraméterek közül a laterális e' bizonyult a halálozás egyetlen független prediktorának (HR: 0,702; 95% CI: 0,528–0,933; $p=0,015$) (2. táblázat).

ROC-görbe segítségével megállapítottuk, hogy 7,7 cm/s az a laterális e' érték, ami a lehető legmagasabb szenzitivitással és specificitással képes megkülönböztetni a túlélő és elhunyt HCM-es populációt. A laterális e' paraméterhez tartozó ROC-görbét valamint a 7,7 cm/s-os cut-off érték felhasználásával elkészített Kaplan–Meier túlélési görbét az 1. ábrán, míg a két alcsoport jellemző vizsgálati eredményeit az 1. táblázatban mutatjuk be.



1. ÁBRA. ROC-görbe (A) és Kaplan–Meier túlélési görbe (B) demonstrálja a laterális e' érték prognosztikus szerepét a HCM-es populáció túlélésével kapcsolatban

1. TÁBLÁZAT. A teljes HCM-es populáció és a különböző prognózisú csoportok klinikai adatai és vizsgálati paraméterei. A szignifikáns p-értékeket bold betűtípussal jelöltük

Vizsgált paraméter	Teljes populáció (n=39)	Laterális e'		p-érték
		≥7,7 cm/s (n=21)	<7,7 cm/s (n=18)	
Klinikai adatok				
Életkor (év)	48±14	43±11	55±15	0,007
Női nem n (%)	12 (30,8%)	6 (28,6%)	7 (38,9%)	0,632
BSA (m ²)	1,9±0,2	2,0±0,3	1,9±0,2	0,545
Meghalt n (%)	14 (35,9%)	3 (14,3%)	11 (61,1%)	0,002
Echokardiográfiás paraméterek				
Mitralis insuficiencia foka n (%)				
• enyhe (MI: 0; jelzett; I; I-II)	30 (76,9%)	17 (80,9%)	13 (72,2%)	0,519
• közepes (MI: II; II-III)	9 (23,1%)	4 (19,0%)	5 (27,8%)	
Kiáramlási grádiens (Hgmm)	23,9±31,0	17,3±16,1	31,60±41,5	0,183
E (cm/s)	79,8±22,9	78,3±17,8	81,7±28,5	0,651
A (cm/s)	71,1±26,7	65,8±22,1	77,7±31,0	0,178
DT (ms)	212,2±66,1	195,2±47,6	235,4±79,4	0,061
IVRT (ms)	107,8±26,5	104,6±27,4	111,7±25,6	0,421
E/A	1,2±0,5	1,3±0,5	1,2±0,5	0,420
Laterális s (cm/s)	7,8±2,3	8,6±2,2	6,9±2,1	0,020
Laterális e' (cm/s)	8,5±2,8	10,3±2,4	6,2±1,2	0,000
Laterális a' (cm/s)	9,4±2,4	9,6±1,9	9,0±2,9	0,434
Szeptális s (cm/s)	6,9±1,8	7,6±1,7	6,1±1,7	0,010
Szeptális e' (cm/s)	6,0±1,6	6,8±1,5	5,0±1,0	0,000
Szeptális a' (cm/s)	8,2±2,5	9,0±2,3	7,1±2,2	0,014
E/laterális e'	10,5±5,0	8,0±2,6	13,6±5,6	0,000
E/szeptális e'	14,2±5,7	11,9±3,4	17,2±6,7	0,004
E/átlag e'	11,9±5,1	9,4±2,5	15,2±5,8	0,000
V _{max} index (ml/m ²)	44,3±23,0	34,3±17,5	56,0±23,5	0,002
V _{min} index (ml/m ²)	24,3±14,2	18,7±11,2	30,9±14,8	0,006
V _p index (ml/m ²)	33,7±18,3	25,4±13,5	43,5±18,6	0,001
Bal kamrai diasztolés funkció n (%)				
• normális	8 (20,5%)	8 (38,1%)	0	0,020
• károsodott relaxáció	9 (23,1%)	5 (23,8%)	4 (22,2%)	
• pszeudonormális	18 (46,2%)	7 (33,3%)	11 (61,1%)	
• restriktív	4 (10,1%)	1 (4,8%)	3 (16,7%)	
Szív MR-paraméterek				
Maximális falvastagság (mm)	24,7±5,7	23,1±4,7	26,5±6,4	0,068
Izomtömeg-index (g/m ²)	119,5±39,8	111,8±15,2	129,3±44,3	0,206
Végzsiztolás térfogat index (ml/m ²)	17,6±8,3	17,9±6,7	17,2±10,3	0,081
Végdiasztolés térfogat index (ml/m ²)	62,5±18,5	63,5±19,5	61,3±17,8	0,742
Verőtérfogat index (ml/m ²)	45,0±13,1	45,6±15,0	44,1±10,4	0,753
Ejekciós frakció (%)	70,9±8,5	70,8±6,8	70,9±10,3	0,995
NT-proBNP (pg/ml)	1256±1989	575±638	2012±2646	0,022

A két csoport szignifikánsan különbözik a bal kamrai diasztolés funkció lényegében minden paraméterére, illetve az NT-proBNP-szint tekintetében. Ugyanakkor a szív MR segítségével vizsgált morfológiai paraméterek hasonlóak voltak a két csoportban.

Megbeszélés

Az irodalmi adatok szerint a HCM-es betegek több mint felében detektálható bal kamrai diasztolés funkciózavar. A betegek számottevő hányadában fejlődik ki

2. TÁBLÁZAT. A vizsgált paraméterek hatása a túlélésre Cox-regressziós analízis alapján. A szignifikáns összefüggéseket bold betűtípussal jelöltük

	Egyváltozós Cox-regresszió		Többváltozós Cox-regresszió	
	HR (95% CI)	p-érték	HR (95% CI)	p-érték
Életkor (év)	1,029 (0,987–1,073)	0,184		
Laterális e' (cm/s)	0,696 (0,521–0,930)	0,014	0,702 (0,528–0,933)	0,015
E/laterális e'	1,081 (0,093–1,178)	0,073		
V _{min} index (ml/m ²)	1,046 (1,012–1,081)	0,007		
lnNT-proBNP (pg/ml)	1,506 (0,973–2,332)	0,066		

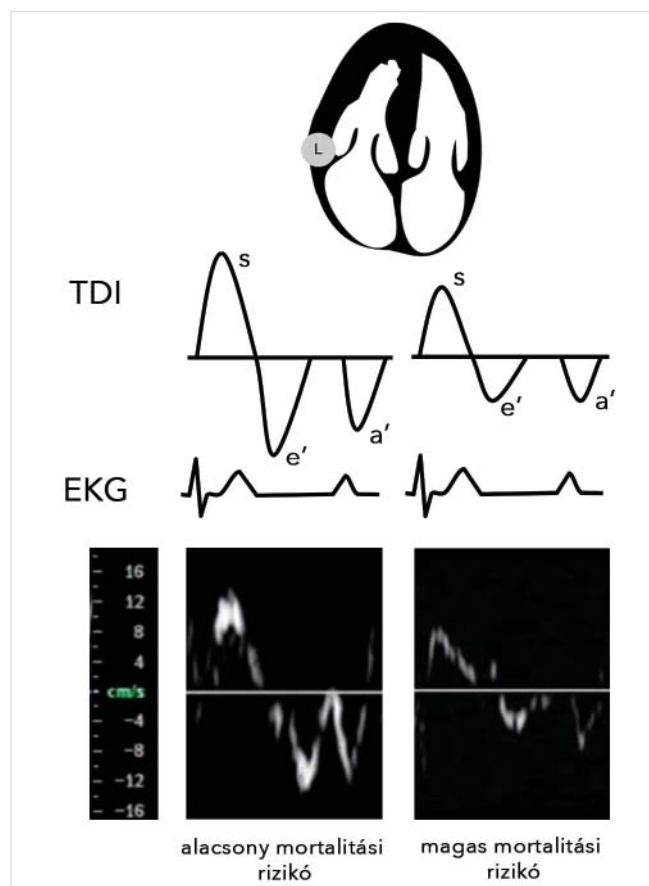
megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség is az évek során. Ez felelős a betegek panaszainak jelentős részéért: csökkent terhelhetőség, effort diszpnóe, végül manifeszt szívelégtelenség (1–5). Érdekes módon az irodalomban a hirtelen halál problémaköre kap nagyobb hangsúlyt, míg kevés adat áll rendelkezésre azzal kapcsolatban, hogy a bal kamrai relaxáció és töltőnyomás jellegzetes paraméterei alkalmasak-e a HCM-es betegek prognózisának becslésére. Kutatásunk során ezért egy olyan morfológiai vagy funkcionális paramétert kerestünk, amely a rutinszerűen használt diagnosztikus módszerekkel könnyen vizsgálható és jól korrelál a betegség prognózisával.

A szöveti Doppler-technika bevezetése forradalmasította a bal kamrai diasztolés funkciózavar vizsgálatát (8). Ez a fajta képalkotás alkalmas többek között a HCM-es betegek kiszűrésére már a tünetek vagy a hipertrófia megjelenését megelőzően is, függetlenül a kiváltó génmutációtól (9, 10), és természetesen lehetővé teszi a bal kamrai diasztolés funkció vizsgálatát ebben a körképben is (11).

A szöveti Doppler-paraméterek prognosztikus erejét már több tanulmány is vizsgálta HCM-ben. *Kitaoka és munkatársai* kutatásában az E/szeptális e' paraméter bizonyult a kombinált végpont (HCM-hez kapcsolható halálozás, új keletű pitvarfibrilláció, malignus kamrai ritmuszavar, szívelégtelenség miatti hospitalizáció) független prediktorának (12). Gyermekkorú HCM-esek körében végzett, hasonló felépítésű vizsgálatuk során McMahon és munkacsoportja is hasonló eredményre jutott (13). Saját eredményeink ezzel szemben a laterális e' segítségével kiszámított E/e' prediktív szerepét igazolták, többszörös Cox-regressziós analízisben azonban ez sem bizonyult a halálozás független prediktorának, annak ellenére sem, hogy az E/e' értékek jellemzően emelkedettek voltak az általunk vizsgált populációban is. Munkánkban a vizsgált szöveti Doppler-paraméterek közül a laterális e' érték bizonyult az ösztörtalitás egyedüli független prediktorának. Már *Nagueh és munkatársai*, később mások is rávilágítottak arra, hogy dominálón szeptális lokalizációjú hipertrófiával járó HCM esetében a szeptális anuluson mért értékek kevésbé reprodukálhatók, és elsősorban a regionális miokardiális funkciót tükrözik (14, 15). Ugyanakkor ismert, hogy a HCM-hez vezető eltérések celluláris és szubcellulá-

ris szinten a myocardium minden sejtjét érintik (14, 16). Így annak ellenére, hogy a laterális fal hipertrófiája kevésbé kifejezett aszimmetrikus szeptumhipertrófia esetén, a laterális mitralis anuluson mért e' érték tükrözi megbízhatóbban a globális bal kamrai relaxációs zavar mértékét (2. ábra). Eredményeink megerősítik, hogy szeptális lokalizációjú hipertrófia esetén célszerűbb a laterális anuluson mért szöveti Doppler-paramétereket vizsgálni, mert a szeptálisan mért értékek elveszíthetik globális jellegüket.

A nátriuretikus peptidek (BNP, NT-proBNP) szérumszintjének vizsgálata mind a szisztolés típusú, mind a



2. ÁBRA. A laterális mitralis anuluson szöveti Doppler-technikával mért koradiasztolés sebesség (e') alkalmas lehet a HCM prognózisának becslésére. A laterális mitralis anulus L betűvel jelöltük

megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség diagnózisában alkalmazott módszer. HCM-es populációban is leírták e két biomarker szintjének jelentős emelkedését (17–20). *Geske és munkatársai* egy nagy esetszámú vizsgálatban arra a megállapításra jutottak, hogy az emelkedett BNP-szint a mortalitás független prediktora HCM-ban (21). Az általunk vizsgált betegek többségében emelkedett NT-proBNP-szintet találtunk és egyértelmű összefüggést fedeztünk fel a halálozás és az emelkedett NT-proBNP-szint között, ám többszörös Cox-regressziós analízisben ez a paraméter nem bizonyult a halálozás független prediktorának. Ez egybevág *Maron és munkatársainak* tapasztalatával, akik korlátozottan ítélték a BNP, mint biomarker diagnosztikus erejét HCM talaján kialakuló szívelégtelenségben, mivel meglehetősen nagy átfedést találtak a különböző funkcionális osztályú betegek BNP-értékei között. Ezen kívül számos faktor, például a maximális falvastagság és az életkor zavaró mértékben befolyásolták az egyes betegek BNP-értékeit (14).

Limitációk

Munkánk elsődleges limitációja a kis esetszám. Mivel a halál oka több betegben ismeretlen maradt, nem volt módunkban a kardiovaszkuláris, illetve ezen belül a szívelégtelenség vagy aritmia-eredetű halálozás vizsgálata. Bár feltételezhető, hogy a HCM kezelése befolyásolhatja a mortalitást, tanulmányunkban nem vizsgáltuk ezt a kapcsolatot, mivel a betegek által szedett gyógyszerekről csak részlegesen álltak rendelkezésünkre adatok. A legfrissebb kutatások alátámasztják, hogy a szív MR-vizsgálat során észlelt késői gadolínium-halmozódás kapcsolatban áll a bal kamrai diasztolés diszfunkcióval, illetve növeli a malignus kamrai ritmuszavarok kialakulásának valószínűségét HCM-ben (22–24). Az általunk vizsgált HCM-es betegek egy részében sajnos nem állt rendelkezésre gadolínium-kontrasztanyag halmozásos MR-eredmény, így e paraméter prediktív szerepét jelen munkánkban nem tudtuk vizsgálni.

Következtetések

A diasztolés funkciózavar vizsgálata kulcsfontosságú HCM-es betegek nyomkövetése során, hiszen ebben a kórképben a halálozás jelentős része megtartott ejekciós frakciójú szívelégtelenség talaján következik be. Bár a bemutatott számos limitáló tényező óvatosságra int eredményeink értékelésekor, azok arra utalnak, hogy a laterális mitralis anuluson mért longitudinális koradiasztolés sebesség robusztus paraméter a betegség progressziójának monitorozására és a prognózis meghatározására HCM-ben. Érdemes lehet tehát a pulzatis szöveti Doppler-méréseket beépítenünk a követéses vizsgálatok protokolljába ebben a populációban.

Irodalom

1. Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, et al. Hypertrophic cardiomyopathy – Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995; 92: 1680–92. Doi 10.1161/01.CIR.92.7.1680
2. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. *Circulation* 1995; 92: 785–9. Doi 10.1161/01.CIR.92.4.785
3. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014; 35: 2733–79. Doi 10.1093/eurheartj/ehu284
4. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 83–99. Doi 10.1016/j.jacc.2014.05.003
5. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary. *Circulation* 2011; 124: 2761–96. Doi 10.1161/CIR.0b013e318223e230
6. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1–39. Doi 10.1016/j.echo.2014.10.003
7. Piotrowski G, Goch A, Wlazlowski R, et al. Non-invasive methods of atrial function evaluation in heart diseases. *Med Sci Monit* 2000; 6: 827–39
8. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 227–314. Doi 10.1016/j.echo.2016.01.011
9. 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: 128–30. Doi 10.1161/01.CIR.104.2.128
10. 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: 2992–7. Doi 10.1161/01.CIR.0000019070.70491.6D
11. Maron BJ, Spirito P, Green KJ, et al. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 733–42. Doi 10.1016/S0735-1097(87)80264-4
12. Kitaoka H, Kubo T, Kayo Hayashi, et al. Tissue Doppler imaging and prognosis in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 14: 544–9. Doi 10.1093/ehjci/ehj200
13. McMahon CJ, Nagueh SF, Pignatelli RH, et al. Characterization of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging and clinical status in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 109: 1756–62. Doi 10.1161/01.CIR.0000124723.16433.31
14. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 254–61. Doi 10.1161/01.CIR.99.2.254
15. Cardim N, Oliveria AG, Longo S, et al. Doppler tissue imaging: Regional myocardial function in hypertrophic cardiomyopathy and in athlete's heart. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 223–32. Doi 10.1067/mje.2003.13
16. Maron BJ, Wolfson J, Roberts W. Relation between extent of cardiac muscle cell disorganization and left ventricular wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 70: 785–90. Doi 10.1016/0002-9149(92)90560-L
17. Brigouri C, Betocchi S, Manganelli F, et al. Determinants and clinical significance of natriuretic peptides in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001; 22: 1328–36. Doi 10.1053/ehj.2000.2535
18. Maron BJ, Tholakanahalli VN, Zenovich AG, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide assay in the assessment of symptomatic state in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 109: 984–9. Doi 10.1161/01.CIR.0000117098.75727.D8
19. Cambronero F, Marín F, Roldán V, et al. Biomarkers of pathophysiology in hypertrophic cardiomyopathy: implications for clinical management and prognosis. *Eur Heart J* 2009; 30: 139–51. Doi 10.1093/eurheartj/ehn538
20. Faludi R, Tóth L, Pótó L, et al. A B típusú natriureticus peptid (NT-proBNP) szint és a diasztolés funkciót jellemző hagyományos és szöveti Doppler-echokardiográfias paraméterek kapcsolata hypertrophias cardiomyopathiában szenvedő betegekben. *Orv Hetil* 2005; 146: 23–6.
21. Geske JB, McKie PM, Ommen SR, et al. B-type natriuretic peptide and survival in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2456–60. Doi 10.1016/j.jacc.2013.04.004
22. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 370–7. Doi 10.1016/j.jcmg.2011.11.021
23. Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 112: 855–61. Doi 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.507723
24. 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: 875–87. Doi 10.1016/j.jacc.2010.05.007