

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2937.

APOR ANDREA ASTRID

Szív- és érrendszeri betegségek élettana és klinikuma
című program

Programvezető: Dr. Merkely Béla, egyetemi tanár

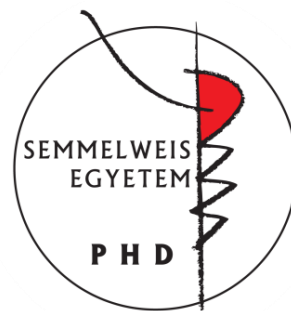
Témavezető: Dr. Nagy Anikó Ilona, egyetemi docens

Billentyűbetegségek vizsgálata modern, multimodális képalkotással

Doktori értekezés

Apor Andrea Astrid

Semmelweis Egyetem
Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Nagy Anikó Ilona, PhD., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Habon Tamás, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Keltai Katalin, Ph.D., egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Alpár Alán D.Sc., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Kellermayer Miklós D.Sc., egyetemi tanár
Dr. Kovács Mihály D. SC., egyetemi tanár

Budapest
2023

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
1. BEVEZETÉS	7
1.1. A szívbillentyű-betegségek előfordulásának, diagnosztikájának és kezelésének jelenkori változásai	7
1.2. A mixomatózus mitrális billentyűbetegség két fő formája közötti funkcionális anatómiai különbségek jellemzése	9
1.2.1. A mitrális billentyű és a mitrális anulusz funkcionális anatómiája	9
1.2.2. A mitrális regurgitáció patomechanizmusa	13
1.2.3. A háromdimenziós szívultrahang szerepe a mitrális billentyű vizsgálatában	15
1.2.4. Sebészi mitrális billentyűintervenciók mitrális regurgitációban	17
1.2.5. A degeneratív mitrális billentyűbetegségek spektruma	19
1.3. A transzkatóéteres aorta műbillentyű szubklinikus műbillentyű-trombózisa.....	22
1.3.1. Transzkatóéteres aorta műbillentyű-beültetés	22
1.3.2. A transzkatóéteres aorta műbillentyű szubklinikus műbillentyű-trombózisa.....	25
1.3.3. A CT vizsgálatok szerepe TAVI-ban	27
1.3.4. A koponya MRI vizsgálat szerepe a tünetmentes agykárosodás kimutatásában TAVI-t követően.....	28
1.3.5. A neurokognitív vizsgálatok szerepe TAVI-t követően	30
2. CÉLKITŰZÉSEK	32
3. MÓDSZEREK	33
3.1. A mitrális anulusz dinamikus morfológiájának vizsgálata.....	33
3.1.1. Betegcsoportok és vizsgálati protokollok.....	33
3.1.2. Statisztikai analízis	35
3.2. A transzkatóéteres aorta műbillentyű szubklinikus műbillentyű-trombózisa.....	35
3.2.1. Betegcsoportok és vizsgálati protokollok.....	35
3.2.2. Statisztikai analízis	41
4. EREDMÉNYEK	43
4.1. A mitrális anulusz dinamikus morfológiájának vizsgálata.....	43
4.2. A transzkatóéteres aorta műbillentyű szubklinikus műbillentyű-trombózisa.....	46
4.2.1. Koponya MRI leletek	48

4.2.2.	A koponya MRI leletek és a HALT összefüggése	50
4.2.3.	A neurokognitív funkció változása és annak meghatározói	51
4.2.4.	Cerebrovaszkuláris események és mortalitás	53
5.	MEGBESZÉLÉS	55
5.1.	A mitrális anulusz dinamikus morfológiájának vizsgálata.....	55
5.2.	Limitációk.....	62
5.3.	A transzkatóéteres aorta műbillentyű szubklinikus műbillentyű-trombózisa.....	62
5.3.1.	A HALT és a tünetmentes agykárosodás összefüggései	65
5.3.2.	A TAVI rövid- és hosszútávú hatásai a kognitív funkcióra	66
5.4.	Limitációk.....	69
6.	KÖVETKEZTETÉSEK	71
7.	ÖSSZEFOGLALÁS	72
8.	SUMMARY	73
9.	IRODALOMJEGYZÉK	74
10.	SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	98
10.1.	Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények	98
10.2.	Az értekezéstől független eredeti közlemények	99
11.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	110

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

2D: kétdimenziós

3D: háromdimenziós

3DE: háromdimenziós echokardiográfia

3DTEE: háromdimenziós transzözofégeális echokardiográfia

3DTTE: háromdimenziós transztorakális echokardiográfia

ACE: Addenbrooke's cognitive examination

AFMR: atriális funkcionális mitrális regurgitáció

AH: annular height

AHCWR: annular height to commissural width ratio

AL-PM: anterolaterális-poszteromediális

AML: anterior mitral leaflet

AP: anteroposzterior

AR: aorta regurgitáció

AS: aorta sztenózis

AVA: aortic valve area

BD: Barlow's disease

CT: computer tomográfia

CTA: computer tomográfias angiográfia

CV: cardiovascular

CVE: cerebrovaszkuláris esemény

DMVD: degenerative mitral valve disease

DTI: diffusion tensor imaging

DWI: diffusion weighted imaging

EF: ejekciós frakció

ESC: European Society of Cardiology
FED: fibroelasztikus deficiencia
FV: full volume
HALT: hypoattenuated leaflet thickening
HAM: hypoattenuation affecting motion
IE: infektív endokarditisz
kMRI: koponya MRI
MAC: mitral annular calcification
MAD: mitrális anulusz diszjunkció
MAN: mitrális anulusz
MMVD: myxomatous mitral valve disease
MR: mitrális regurgitáció
MRI: magnetic resonance imaging
MS: mitrális sztenózis
MVP: mitral valve prolapse
NS: non szignifikáns
PF: pitvarfibrilláció
PML: posterior mitral leaflet
pPM: permanens PM
PVL: paravalvuláris leak
RELM: reduced leaflet motion
SAM: systolic anterior motion
SAVR: surgical aortic valve replacement
SBI: silent brain injury
SCIL: silent cerebral ischemic lesion
SD: standard deviation

SLT: subclinical leaflet thrombosis

TAV: transcatheter aortic valve

TAVI: transcatheter aortic valve implantation

TGF- β : transzformáló béta növekedési faktor

TIA: transient ischemic attack

VHD: valvular heart disease

WMH: white matter hyperintensity

1. BEVEZETÉS

1.1. A szívbillentyű-betegségek előfordulásának, diagnosztikájának és kezelésének jelenkori változásai

A népesség több mint 2%-át érintő, számottevő morbiditással és mortalitással járó szívbillentyű-betegségek (VHD, valvular heart disease) jelentős és növekvő mértékű népegészségügyi terhelést jelentenek világszerte. Az Európai Kardiológiai Társaság (ESC, European Society of Cardiology) ezért 2017-ben, második alkalommal is felmérte a szívbillentyű-betegségek epidemiológiáját, diagnosztikáját és kezelési stratégiáit a nemzeti kardiológiai társaságok bevonásával, az EURObservational Research Programme (EORP) VHD II keretében (1). A vizsgálatban Magyarország nemzeti koordinátoraként vettem részt összefogva az 585 beteg adatait szolgáltató 8 hazai centrum működését. E nemzetközi, multicentrikus, prospektív, obszervációs tanulmány 3, fő célkitűzése a súlyos natív billentyűbetegségben szenvedők, valamint a billentyűintervención átesett betegek kezelési gyakorlatának felmérése és a kezelési stratégiák nemzetközi ajánlásokkal való egybevetése, továbbá a 2001-es felmérés óta bekövetkezett változások megállapítása volt. A 3 hónapos bevonási időszakot követően 222 európai centrum 4483 kórházi felvételt nyert és 2764 ambuláns vizsgálaton megjelent betegének adatait dolgoztuk fel 6 hónapos utánkövetési időszakkal. A betegpopulációban jelentősen, 8,3%-ról 26,5%-ra nőtt a 80 év felettek aránya, és figyelemfelkeltő, hogy a kelet-európai régió betegei fiatalabbak voltak. A súlyos billentyűbetegségek előfordulási gyakorisága a következő volt: aorta sztenózis (AS) 41,2%, mitrális regurgitáció (MR) 21,3%, aorta regurgitáció (AR) 5,3%, mitrális sztenózis (MS) 4,5%, többszörös bal szívfél-víciium 24,9%, izolált jobb szívfél-víciium 2,7%. A 2001-es felméréshez viszonyítva az AS prevalenciája nőtt – valószínűleg a népesség öregedésének következményeként –, a MS aránya a reumás láz folyamatos visszaszorulásával Európában pedig csökkent. A diagnosztikai vizsgálatok tekintetében a computer tomográfia (CT) szerepének növekedését a transzkatóteres aorta műbillentyű-beültetés (TAVI, transcatheter aortic valve implantation) megjelenése magyarázza. Sajnálatos viszont a terheléses vizsgálatok indokolatlan háttérbe szorulása.

A vizsgálat megállapította, hogy a víciumok diagnosztikájában leggyakrabban használt szívvultrahang-vizsgálatok Európa-szerte elmaradnak a nemzetközi ajánlások minőségi követelményeitől, különösképpen a regurgitációs léziók kvantitatív elemzésének tekintetében. A tüneteket okozó, súlyos billentyűbetegségek kezelésében a beavatkozásra vonatkozó I-es osztályú javallatok és a gyakorlat közötti összhang jó volt az AS, és szuboptimális az MR esetén. A szignifikáns, tünetes, primer MR-ben szenvedőket az I-es osztályú indikáció dacára csak az esetek 71%-ában referálták intervencióra, ami bár javulást jelent az előző felmérés 51%-ához képest, de még mindig elmarad a kívánatostól. Fontos megállapítása a felmérésnek, hogy a natív billentyűbetegségben szenvedők későn kerültek intervencióra, 50,9%-uk funkcionális állapota rossz volt (New York Heart Association III-IV-es osztály), és 10-30%-uk már szívelégtelenség miatti kórházi kezelést igényelt a vizsgálatot megelőző évben. E tekintetben nem történt érdemi előrelépés 2001-hez képest. A transzkatóteres beavatkozásokat ma már nagymértékben alkalmazzák a bal oldali natív víciumok, különösen az AS és MR kezelésében. Öröndetes tény, hogy a nemzetközi irányzatoknak megfelelően nőtt a sebészi billentyűplasztikai megoldások aránya: AR-ben 1,7%-ról 21,5%-ra, MR-ben 46,5%-ról 51,5%-ra.

Klinikai üzenetként a tanulmány három célkitűzést fogalmaz meg. Növelni kell az általános orvosok és kardiológusok éberségét a szívbillentyű-betegségek korai felismerése és kezelése céljából. Pontosabb és kvantitatív elemzést is tartalmazó echokardiográfiás vizsgálatok szükségesek a szívbillentyű-elégtelenséggel bíró betegeknek. A billentyűbetegségben szenvedők átlagos életkorának növekedésével multidiszciplináris ún. "heart team" konzultáció szükséges a bővülő, sebészi és katéteres megoldási lehetőségek haszon-kockázat arányának mérlegeléséhez, az optimális terápia kiválasztásához.

Az EORP VHD II tanulmány alapján a mitrális regurgitáció leggyakoribb formája Európában a degeneratív vagy mixomatózus mitrális billentyűelégtelenség (1). Értekezésemben a mixomatózus mitrális billentyűbetegséghez és az aorta sztenózishoz kapcsolódó kutatási eredményeimet mutatom be.

1.2. A mixomatózus mitrális billentyűbetegség két fő formája közötti funkcionális anatómiai különbségek jellemzése

1.2.1. A mitrális billentyű és a mitrális anulusz funkcionális anatómiája

A bal oldali kétvitorlájú atrio-ventrikuláris billentyű, amely a páduai Vesaliustól a püspöksüveghez való hasonlósága alapján kapta a mitrális nevet, az egyik legösszetettebb kardiális struktúra (2). Nem helytelen talán mitrális apparátusról beszélni, mivel a szabályos nyitódásához és a kompetens záródásához a vitorlák, az anulusz, a szubvalvuláris ínhúrok és a papilláris izmok strukturális épsége mellett a kamrai és pitvari izomzat optimális geometriájára és funkcionális integritására is szükség van. Ex vivo és háromdimenziós echokardiográfia (3DE) alapján az anterior vitorla (AML, anterior mitral leaflet) felszíne kissé nagyobb, mint a poszterior vitorlái (PML, posterior mitral leaflet): 530 ± 210 mm² vs. 380 ± 130 mm² (3). Az AML hosszabb ($21,2\pm 3,0$ mm vs. $9,8\pm 2,0$ mm), tapadási vonala rövidebb, mint a PML-é (kb. 3 vs. 5 cm), megközelítőleg a D-alakú anulusz kerületének elülső egyharmada. Az összesített vitorlafelszíneknek 1,5-2,0 szeresen kell meghaladnia az anulusz területét a szájadék megfelelő zárásához. A vitorlák tövénél a pitvari miokardiummal folytonosságban lévő szívizomsejtek vannak (4). A vitorlák szöveti felépítése hasonló: az endothel borítású, dominálónan elasztikus kötőszöveti rostokból álló atrialis és a vékony ventrikuláris rétegek közötti főleg glükózaminoglikán és proteoglikán tartalmú spongiózából, valamint rendezett, magas kollagén-rosttartalmú fibrózából áll (5). Az atrialis réteg biztosítja a vitorla rugalmasságát, a spongióza a hajlékonyságát, a fibróza adja pedig a szakítószilárdságát. A vitorlák szövetében található intersticiális sejteknek és a velük különböző jelátviteli molekulákkal, mint pl. a neurotranszmitter szerotoninnal és a transzformáló béta növekedési faktorról (TGF- β) intenzíven kommunikáló endotheliális sejteknek jelentős szerepük van a spongióza és a fibróza összetételének meghatározásában (6), ami dinamikusan változik az életkorral vagy a vitorlák érése során kóros mechanikai stressz hatására, illetve genetikai okokból. Az életkor előrehaladtával a kollagénrostok megvastagodása, szabályos párhuzamos elrendeződésük megbomlása és kalcium depozitumok megjelenése következtében a vitorlák merevebbé válnak (7). Mixomatózus billentyűbetegségben (MMVD, myxomatous mitral valve disease) a kórosan nagy számú, aktivált intersticiális sejt hatására az extracelluláris

mátrix összetevői felszaporodnak, az elasztin és a kollagén töredezik, a spongióza kiszélesedik, a vitorlaszövet redundánssá válik, és ellenállóképessége a mechanikai erőhatásokkal szemben csökken (6). Hasonló folyamatok játszódnak le a másodlagos vitorlaadaptáció során is, amikor a bal kamra vagy a bal pitvar geometriájának torzulása, dilatációja és funkciójának romlása megváltoztatja a vitorlákot érő biomechanikai terhelést. Ez a vitorlák méretének, felszínének kompenzatorikus növekedéséhez vezet a koaptáció megőrzése céljából. Megfigyelhető ez a jelenség többek között iszkémiás dilatatív kardiomiopátiában (8), egyéb kardiomiopátiákban (9, 10, 11), aorta regurgitációban (12) és krónikus pitvarfibrilláció (PF) okozta pitvardilatáció esetén is (13). A különböző kórállapotokban a mitrális vitorlák remodellingje háttérben zajló celluláris és biokémiai folyamatok igen összetettek. Eredőjük a billentyű optimális záródásának megőrzése szempontjából lehet effektíven adaptív, inszufficiens vagy kontraproduktív (14). Az inszufficiens vitorlaremodellings egyik jellegzetes példája a krónikus PF-ben esetenként kialakuló MR. A jelentős MR-rel bíró betegeknél a teljes vitorlafelszín és a mitrális anulusz felszínének hányadosa jóval alacsonyabb, mint akiknél MR nem alakul ki (15). Mivel e folyamatok potenciálisan számos ponton, farmakológiailag befolyásolhatók, a vitorlaadaptáció mechanizmusainak megismerése és terápiás célpontként történő felhasználásának lehetősége jelenleg is intenzív kutatások tárgyát képezi. A poszterior vagy helyénvalóbb megnevezés szerint murális vitorla szabad szélét kisebb nagyobb hasadékok (ún. indentációk) szegmensekre (árkádokra, szkallopokra) osztják. Bár az anatómiai variabilitás igen nagy, többnyire egy laterális (P1), egy nagyobb középső (P2) és egy mediális (P3) árkád figyelhető meg. Autopszia során 14%-ban találtak 1 darab, számfelletti árkádot és 2%-ban kettőt (16). Az indentációk és az árkádok redőzöttsége teszi lehetővé a vitorlák alkalmazkodását a mitrális szájadék dinamikus méretváltozásaihoz a szív ciklus során. Az anterior vitorlának nincsenek árkádjai, A1, A2, A3 régiókra oszthatjuk önkényesen. A mitrális anuluszig érő, mély, veleszületett hasadékok a kleftek. Pszeudokleftnek nevezzük a nem kongenitális eredetű klefteket, amelyek lehetnek iatrogén eredetűek sebészi vagy transzkatóteres intervenciókat követően, lehetnek trauma vagy infektív endokarditisz (IE) szövődményei, és megfigyelhetők mixomatózus billentyűbetegségekben is (17). A szisztolés záródáskor összesimuló vitorlaszélek hozzák létre az ívelt koaptációs vonalat, melynek végpontjait

kommisszúráknak nevezzük. Szabályos záródáskor a vitorlák mintegy 4-5 mm-nyi, érdes, széli részeinek összefekvése szükséges a magas intraventrikuláris szisztolés nyomással szembeni ellenálláshoz, a regurgitáció megakadályozásához. A szubvalvuláris tartószerkezet részei az ínhúrok, amelyek a poszteromediális és anterolaterális papilláris izomcsoport, valamint a vitorlaszélek között (elsődleges ínhúrok) vagy a vitorlák ventrikuláris felszínei között (másodlagos ínhúrok) feszülnek ki (18). A chordae tendineae és a papilláris izmok kollagénmátrix elemei szövettanilag folytonosak a szív kötőszövetes vázával és a mitrális anulusszal, strukturálisan egybeszerkesztve e kettőt. A kommisszúrákat és az indentációkat stabilizáló ínhúrok többszörösen elágaznak. A kamrafal trabekuláit és főleg a murális vitorla bázisát összekötő harmadlagos ínhúrok – az álínhúrokhoz hasonlóan – fontos szerkezeti elemek a bal kamra fiziológiás alakjának fenntartása szempontjából. A vitorlákhoz hasonlóan az ínhúroknak is van adaptációs képessége, és hosszúságuk változhat a különböző kórfolyamatokban (19).

A bal oldali atrio-ventrikuláris junkció vagy mitrális anulusz (MAN), ami a pitvarfal és a kamrai izomzat, illetve a kötőszövetes aorto-mitrális átmenet találkozásánál, a vitorlák felfüggesztési vonala mentén meghatározott struktúra, anatómiai értelemben nem tekinthető egységes kötőszövetes gyűrűnek, anulusznak (20). A D-alakú anulusz anteromediális egyenese az AML tapadási vonala az aorto-mitrális kontinuitásban, amit a mediális és laterális fibrózus trigónum határol. Az aortagyökkel való kötőszöveti egysége miatt ez az anulusz legszilárdabb része. Az anulusz poszterolaterális, szabad kamrafali C-ívében a kötőszövetes rostok hálózata nem folytonos, és változó vastagságú, valamint sűrűségű (18). Ennek megfelelően az anulusz dilatációja mindig itt következik be. Az epikardiális zsírszövet mélyen infiltrálja e régiót elektromos szigetelést biztosítva a pitvar és a kamra között. Kalciumdepozitumok lerakódása esetén mitrális anulusz kalcifikációról (MAC, mitral annular calcification) beszélünk. Ezt régebben passzív, életkorral összefüggő folyamatnak tartottuk (21), de egyre nyilvánvalóbb, hogy kialakulásában szerepet játszik az ateroszklerózis, az anuluszt érő mechanikai stressz, a kóros kalcium-foszfor anyagcsere és több kongenitális szindrómához társuló metabolikus zavar is (22). A 3DE képalkotás szempontjából az anuluszt a vitorlák tapadási vonalával azonosíthatjuk. A normál hiperbolikus paraboloid – nyeregalakú – MAN (23) térbeli alakja és mérete a

rövidtengely átmérővel [AP (anteroposzterior) diaméter], a hossz tengely átmérővel [AL-PM (anterolaterális-poszteromediális) diaméter], a magassággal (AH, annular height) és a háromdimenziós (3D) felszíni áréával jellemezhető. A nyereg magas végpontjai a rövidtengely mentén, az anterior és poszterior anulusz középpontjain vannak, míg a mélypontok a hossz tengely mediális és laterális végén. Az anulusz non planaritását, vagyis a nyeregalak mélységét, a magasság és az interkommisszurális átmérő hányadosával (AHCWR, annular height to commissural width ratio) jellemezhetjük. A legnagyobb, etnikailag heterogén, egészséges populáción, háromdimenziós transztorakális echokardiográfiával (3DTTE) meghatározott fiziológiás normálértékeket az 1. táblázat foglalja össze (24).

1. táblázat. A mitrális billentyű 3D méreteinek normálértékei testfelszínre indexálva.

AP=anteroposzterior; AL-PM=anterolaterális-poszteromediális; AML=anterior mitral leaflet (mellső vitorla); PML=posterior mitral leaflet (hátsó vitorla)

	férfiak	nők
Mitrális anulusz mérete		
AP diaméter, cm/m ²	1,4–2,3	1,4–2,4
AL-PM diaméter, cm/m ²	1,6–2,5	1,6–2,7
2D área, cm ² /m ²	3,5–8,0	3,6–8,6
3D área, cm ² /m ²	3,7–8,4	3,8–8,7
Mitrális anulusz alakja		
anulusz magassága, cm/m ²	0,22–0,73	0,24–0,84
tenting volumen, cm ³ /m ²	0,6–3,4	0,6–3,5
tenting área, cm ² /m ²	0,6–1,8	0,5–2,0
tenting távolság, mm/m ²	2,5–8,3	0,0–9,3
Mitrális vitorlák		
AML felszíne, cm ² /m ²	2,3–5,9	2,4–6,0
PML felszíne, cm ² /m ²	1,7–5,3	1,6–4,5
AML hossza, cm/m ²	1,1–1,9	1,1–2,0
PML hossza, cm/m ²	0,5–1,2	0,5–1,4

A vitorlák mechanikai igénybevételét (vitorlastressz) a pitvar-kamrai nyomásgrádiens nagysága, valamint a vitorlafelszín és görbület határozza meg. A vitorla felszíni görbületének kialakításában jelentős szerepe van az anulusz nyeregalakjának. 20% feletti AHCWR esetén a legkisebb a vitorlákra érő mechanikai igénybevétel (25). A mitrális anulusz maga teljesen passzív képlet, de az aortagyök elmozdulása és alakváltozása, valamint a bazális kamrai izomzat és a pitvari izomzat összehúzódása és elernyedése következtében jelentős méret- és alakbeli változáson megy át a szív ciklus folyamán (26), mely folyamat még nem minden részletében ismert.

Az anulusz dinamikus változása diasztolében nem jelentős. A szisztole elején viszont, a 3D ill. a kétdimenziós (2D) síkra projektált területének, kerületének és AP diaméterének csökkenése, magasságának növekedése figyelhető meg, ami ovális jellegének fokozódását, nyeregalakjának mélyülését idézi elő (27). A szisztole végére az anulusz kerekesebbé és laposabbá válik, áréája megnő. Ezen konformációs változások háttérében a bazális bal kamrai izomzat helikális rostjainak összehúzódása, a pitvar kontrakciója, az aortagyök tágulása és az anterior és poszterior anulusz egyenlőtlen apikális translációs elmozdulása áll, ami az anuluszt az interkommisszurális tengely mentén meghajlítja (26, 28). A MAN dinamikus “kontrakciójának” egyértelmű haszna a vitorlák egymáshoz közelítése protoszisztolében – amikor a kamrai oldalról ható záróerők még nem érik el csúcspontjukat –, valamint az intraventrikuláris nyomás emelkedésével a vitorlákat érő biomechanikai stressz csökkenése.

1.2.2. A mitrális regurgitáció patomechanizmusa

Mitrális regurgitáció kialakulhat a szív ciklus bármely időpillanatában, amikor a bal kamrai nyomás meghaladja a bal pitvari nyomást zárt vagy nyitott vitorlaállás mellett. Ez utóbbi esetben diasztolés regurgitációról beszélünk, ami ritka jelenség, de előfordulhat súlyos aorta inszufficienciában, atrio-ventrikuláris blokkban, restriktív kardiomiopátiákban (29). Szisztolés regurgitációban a reverz áramlás létrejöhet a vitorlák szövetállományán keresztül (perforáció, hasadék, aneurizmaruptura), az anuluszon keresztül (anuluszruptura pl. caseosus MAC esetén), de leggyakrabban a koaptációs vonal mentén alakul ki. Ilyen esetek háttérében az összefekvő vitorlaszélek által képződő koaptációs felszín csökkenése és ezáltal elégtelenné válása áll. Malkoaptációról beszélünk, ha valamelyik vitorla széle a másik vitorla szövettörzsével érintkezik, ultrahangos képeken a jellegzetes pseudoprolapszus képét mutatva. A vitorlaszélek el is távolodhatnak egymástól, ami koaptációs rés kialakulásához vezet. A szabadon lévő vitorlaszélnek az anulusz síkja fölé emelkedése, everziója az ún. flail, a vitorlaszélet tartó elsődleges ínhúrok megnyúlásának vagy szakadásának következménye lehet. Előfordul MMVD-ben, iszkémiás vagy reumás szívbetegségben vagy IE kapcsán. Az ESC szívbillentyű-betegségekre vonatkozó ajánlása (30) a mitrális regurgitációk két fő csoportját különíti el az alapján, hogy a regurgitációt a mitrális apparátus szerkezeti elemeinek strukturális eltérése okozza-e (primer/organikus MR), vagy a bal kamra és/vagy a bal pitvar működési rendellenessége, geometriájának

torzulása következtében másodlagosan jön-e létre (szekunder/funkcionális MR), megemlítve a kevert formákat is.

Az MR részletesebb patofiziológiai osztályozására a mai napig a Carpentier, francia szívsebész által javasolt beosztást (31), illetve annak bővített változatait használjuk, melyek alapja a billentyűdiszfunkció vitorlamozgás szerinti (szabályos, excesszív, restriktív) csoportosítása és alcsoportok képzése a lézió meghatározásával. E funkcionális megközelítés igen hasznosnak bizonyult kezdetben a sebészi mitrális plasztikai műtétek, majd a transzkatéteres mitrális intervenciók tervezéséhez. Az általam bemutatott, bővített echokardiográfiás besorolás (32) különös hangsúlyt fektet a 3DE hozzáadott értékére az MR megítélésében (33). Az MR osztályozásának csoportjait a 2. táblázat foglalja össze (32).

2. táblázat. A mitrális regurgitáció echokardiográfiás osztályozása.

MR=mitrális regurgitáció; SAM=systolic anterior motion (mitrális vitorla előremozdulás); IE=infektív endokarditisz

I-es típus: szabályos vitorlamozgás
A. vitorlaperforáció
B. kongenitális kleft
C. anulusz dilatáció vitorlavongáltság nélkül (atriális funkcionális MR)
II-es típus: excesszív vitorlamozgás
A. lokalizált prolapszus vagy flail szegmens
B. vitorla „billowing” prolapszussal
C. vitorla „billowing” flail szegmessel
III-as típus: restriktív vitorlamozgás
A. szisztolés és diasztolés restriktió (reumás MR)
B. szimmetrikus szisztolés restriktió (non iszkémiás, funkcionális MR)
C. aszimmetrikus szisztolés restriktió (iszkémiás, funkcionális MR)
IV-es típus: SAM
A. hipertrófiás kardiomiopátia
B. mitrális plasztika utáni
C. hemodinamikai (hipovolémia, inotróp stimuláció)
V-ös típus: hibrid formák
prolapszus kombinálva SAM-mal vagy restriktióval
elsődleges patológia+IE okozta lézió
egyéb

Az I-es típusba sorolhatók a (többnyire) szabályos vitorlamozgással járó traumás vagy IE eredetű perforációk, kleftek, pseudokleftek és az anulusz dilatáció, a vitorlák kamra felé történő vongálódása vagy prolapszusa nélkül, az ún. atriólis funkcionális MR (AFMR). Az AFMR oka leggyakrabban a bal pitvar dilatációja krónikus pitvarfibrillációban vagy megtartott bal kamra funkciójú

szívelégtelenségben (34). A MAN kontraktilis diszfunkciója és az AML malkoaptációja mellett az igen összetett patomechanizmus kulcseleme a poszterior vitorla immobilizációja (hamstringing), amit a felfüggesztésének a BP-i dilatáció okozta epikardiális diszlokációja okoz (35). A 2-es típusba a vitorla túlmozgással jellemezhető formák tartoznak. Enyhe esetben csak a vitorla teste domborodik a bal pitvarba (billowing). Prolapszusról beszélünk, ha a vitorla széle és maga a koaptáció is a MAN síkjára fölé emelkedik, ami társulhat flaillel is. A legtöbbször fibroelasztikus deficiencia (FED) talaján kialakult lokalizált, egy vagy két vitorlaszegmenst érintő típus tartozik a 2A alcsoportba. A multiszegmens, akár mindkét vitorlát diffúzan érintő prolapszus -jellemzően Barlow-betegség (BD, Barlow's disease) esetén- a 2B alcsoportba és ennek flaillel való kombinációja a 2C-be sorolandó. A restriktív vitorlamozgással társuló organikus (pl. reumás eredetű) MR képezi a 3A, míg az ép vitorlák szimmetrikus vagy aszimmetrikus kamrai vongáltságával járó, funkcionális MR a 3B és a 3C kategóriát. A 4-es főcsoport foglalja magába a vitorlák szisztolés anterior előremozdulásával (SAM, systolic anterior motion) járó léziókat, melyek dinamikus bal kamrai kiáramlási pálya obstrukciót okoznak. Megjegyzendő, hogy a hosszú ideje fennálló MR-ben legtöbbször már a különböző mechanizmusok kombinációját találjuk. Az MR kezelésére vonatkozó ajánlásokat a nemzetközi guideline-ok több változó alapján fogalmazzák meg – figyelembe véve pl. az MR típusát és súlyosságát, a hemodinamikai következményeit, a betegség stádiumát, a beteg társbetegségeit –, hangsúlyozva a szívsebész tapasztalatának fontosságát (36).

1.2.3. A háromdimenziós szívvultrahang szerepe a mitrális billentyű vizsgálatában

A 3D kép előállítására az 1980-as évek elején történtek az első próbálkozások lineáris, legyezőszerű és rotációs pásztázással nyert, 2D metszési síkok digitális rekonstrukciójával (37). Az ezredfordulótól az informatika és a transzducertechnológia lenyűgözően gyors fejlődésével megjelentek a több mint 3000 piezoelektromos kristályt mátrix elrendezésben tartalmazó vizsgálófejek, melyekkel már egy piramidális térfogat valós idejű leképezése vált lehetővé. A legkorszerűbb mátrix transzducerek képesek mind a 3DTTE, mind a 3D transzözofoágéális echokardiográfiás vizsgálat (3DTEE) során a hagyományos 2D képalkotással közel azonos térbeli felbontású és azt akár meghaladó időbeli felbontású képalkotásra, amely lehet valós idejű vagy EKG-kapuzással, több szív ciklusos adatgyűjtésből rekonstruált (multibeam reconstruction).

A valós idejű 3DTEE klinikai hasznáról az első közlemény 2008-ban jelent meg (38). Egy adott struktúráról készíthetünk keskeny és nagy látószögű (FV, full volume) vagy fókuszált, ún. 3D zoom felvételeket, melyek képminősége az utófeldolgozás során (pl. jelerősítés- és dinamikartomány-beállítás, jelátlagolás stb.) tovább javítható (39). A térfogat-ábrázolásmód (volume rendering) a térbeli mélységet a megjelenítő monitor síkfelületén szinkódolással teszi érzékelhetővé. Vadonatúj 3D ábrázolásmód az ún. transzillumináció (40), amely szabadon mozgatható, virtuális fényt használ a kép részleteinek és mélységének kiemelésére. E számítástechnikai programmal egy látszólagos fényforrás helyezhető el a leképezett 3D volumenben, és a szoftver szimulálja a fény és a környező struktúrák interakcióját (abszorpció, reflexió, szóródás), megjeleníti a képletek árnyékát, kiemeli a határfelzíneket és a széleket, elősegítve a mélységérzékelést. A fényforrást egy adott lágyrész (pl. mitrális vitorlák) mögé helyezve a fény virtuálisan „átsüt” a struktúrán – elkülönítve a denzebb és lágyabb részeket –, ami egyfajta ultrahangos szöveti karakterizációt is lehetővé tesz. E technika kifejezetten hasznos a mitrális viciumok preoperatív diagnosztikájában és a transzkatóteres billentyűintervenciók vezetésében. 3D color Dopplerrel az intrakardiális áramlások térbeli ábrázolására is lehetőség van.

A 3D adathalmazt forgatással bármilyen irányból megtekinthetjük, felesleges részeit levágva (cropping) a struktúrákat „belülről” is megismerhetjük. Multiplanáris rekonstrukcióval a leképezett piramidális térfogatban tetszőlegesen jelölhetünk ki 2D metszési síkokat, az így generált 2D képek térbeli elhelyezkedése ezáltal pontosan azonosítható. 3DE-vel a non planáris struktúrák valós térbeli kiterjedésének paraméterei (3D hosszúság, felszín, terület, térfogat) mérhetők. Elemezhető egymáshoz való térbeli viszonyuk is (pl. terimék tapadási pontja, defektusok pereme, paravalvuláris leakek elhelyezkedése stb.). A 3D képalkotás széleskörű klinikai alkalmazását a félautomata és automata elemzőszoftverek kifejlesztése tette lehetővé az elmúlt évtizedben, melyekkel a 2D ultrahang vizsgálatét messze felülmúló mennyiségű és pontosságú információ nyerhető szinte bármilyen kardiális kórállapotról (41).

A mitrális billentyű vizsgálatában a 3DE hozzáadott értéke rendkívül jelentős (42, 43). 3DE-vel állítható csak elő a billentyű ún. en face, „szemből nézete” akár a pitvari oldalról (sebészi en face nézet), akár a kamrai oldal felől. Ebből a nézetből a 2D echokardiográfiáét jóval meghaladó diagnosztikus pontossággal ítéltető meg a

kleftek, pszeudokleftek jelenléte (44), a prolapszus és a regurgitációs jet lokalizációja, kiterjedése (45, 46, 47, 48) és a transzkatóteres billentyűplasztikai intervenciók során a beültetendő eszközök térbeli mozgása, helyzete. Dedikált szoftverekkel a rögzített 3D képanyagból elkészíthetjük a billentyű statikus és dinamikus modelljét is (49). A modellező programok a 3D képeket a mitrális billentyű anatómiájának színekódolt topográfiai megjelenítéseivé alakítják át, amelyeken a színátmenetek jelzik a vitorlák távolságát a MAN síkjától, általában különböző színnel kódolva e görbült sík alatti részeket (tenting) és e sík fölöttieket (billowing vagy prolapszus). A parametrikus térképek a billentyűanatómia gyors áttekintését teszik lehetővé, és automatikusan generálják a legfontosabb 3D paramétereket (a MAN 3D áréája, kerülete, magassága, a prolapszus vagy tenting volumene globálisan és szegmentálisan, a vitorlák hossza, felszíne, vitorlaállási szögek stb.), elősegítve a sebészi vagy transzkatóteres billentyűplasztikák tervezését. A dinamikus modellek e paraméterek időbeli alakulását is követik a szív ciklus szisztolés fázisában vagy egészében, ezáltal lehetőség nyílik a MAN és a teljes billentyű konformációs változásának elemzésére. A nagy látószögű, full volume felvételek lehetővé teszik a szubvalvuláris ínhúrok anatómiájának vizsgálatát. A 3D color Dopplerrel mérhető vena contracta área a mitrális regurgitáció kvantifikációjának robusztus paramétere, amely felülmúlja a hagyományos 2D kvantifikáció paramétereinek pontosságát (50). Az elmúlt évtizedben a 3DE nélkülözhetetlen eszközzé vált a katéteres szívbillentyű-intervenciók intraoperatív irányításában is (51).

1.2.4. Sebészi mitrális billentyűintervenciók mitrális regurgitációban

A mitrális regurgitáció sebészi korrekciójának története közel 7 évtizedes múltra tekint vissza, ami alatt a teljes szternotómiából végzett műbillentyű-beültetéstől a minimál invazív behatolásból, robotikus technikával kivitelezett, egyénre szabott komplex plasztikai megoldásokig fejlődött. A mitrális plasztikai sebészet a leggyorsabban fejlődő kardiovaszkuláris (CV, cardiovascular) intervenció világszerte. Az ESC billentyűbetegségekre vonatkozó ajánlása I-es osztályú indikációt fogalmaz meg sebészi mitrális plasztikára súlyos, primer MR esetén a tünetes vagy a tünetmentes, de bal kamrai diszfunkcióval vagy dilatációval bíró betegeknél (30). A degeneratív mitrális billentyűbetegségeknél a részletes preoperatív 3DE vizsgálatnak ki kell terjednie a léziók gondos patoanatómiai jellemzése mellett a lehetséges sebészi

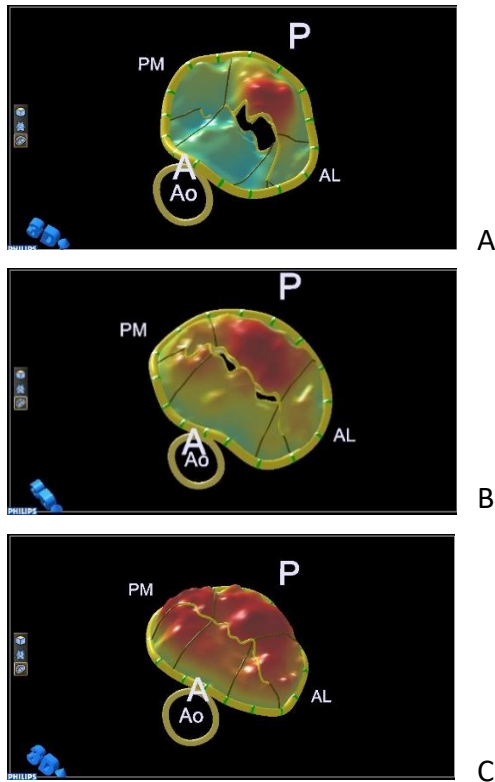
buktatókra is. Ide tartoznak pl. az AML vagy kommisszurális szegmens prolapszusa, az AML pszeudoprolapszusa, a primer lézió környezetében lévő pszeudoklefkék, a prolabáló régió kívüli másodlagos vitorlavongalódás (tethering), az anuluszt, valamint a szekunder és terciér ínhúrokat is érintő kalcifikáció vagy a posztoperatív SAM prediktorai (52). A sebésznek az adott individuális patológiához igazítva kell számos technikai megoldás közül választania, melyeket legtöbbször kombinációban alkalmaz. A sebészi beavatkozás célja a szabályos koaptációs felszín helyreállítása – megőrizve vagy visszaállítva a vitorlák mobilitását – és a MAN reverz remodellálása. A PML redundanciája esetén kvadranguláris, trianguláris vagy fokális rezekcióval lehet a felesleges szövetöbbltetet eltávolítani, ami kiegészíthető csúsztatott valvuloplasztikával. A rezekció mértékének és típusának megválasztásához értékes információkat nyújthat a 3DE a vitorlafelszínnek meghatározásával. Rezekció nélküli technika a prolabáló szegmens bal kamrai vertikális inverziója vagy a vitorlaszélek megtámasztása politetrafluor-etilén műínhúr-beültetéssel. Ugyanezt a célt szolgálja a saját másodlagos ínhúrok vitorlaszélre történő transzferálása vagy transzpozíciója is. A műínhúr-beültetés sikerének kulcsa az optimális műínhúrhossz megállapítása, amiben szintén nagy jelentőségű a preoperatív 3DTEE vizsgálat. A sajátos Alfieri technika – melynek transzkatóteres imitációja, az „edge to edge repair”, forradalmasította a műtetre alkalmatlan betegek kezelését – a centrális vitorlaszélek összeöltésével javítja a szisztolés záródást. A vitorlafelszín növelése szükség esetén autológ perikardiális foltplasztikával oldható meg. MAC jelenlétekor részleges rezekció és anuluszrekonstrukció végezhető. A dilatált anulusz stabilizálása és szűkítése céljából legtöbbször valamilyen anuloplasztikai gyűrű (ring) vagy szalag (band) beültetésére is sor kerül. Már 15 éve is több mint 34 különféle gyűrű volt kereskedelmi forgalomban (53). Vázlatosan összefoglalva megkülönböztetünk teljes anuluszt lefedő komplett és C-alakú vagy parciális ringeket. Térbeli alakjukat tekintve lehetnek laposak vagy a fiziológiás nyeregalakot utánozó. A nagyon különböző formájú, akár aszimmetrikus, ún. etiológia-specifikus gyűrűk kifejlesztését az az igény motiválta, hogy korrigálják a mitrális apparátus és a bal kamra geometriájának komplex torzulását iszkémiás MR-ben (54). Hajlékonyság szempontjából a ringek merev, félmerev és flexibilis csoportba oszthatók. A rigid ring beültetését követően a MAN elveszti ruganyosságát, míg a flexibilis ringek nem változtatják meg a MAN dinamikáját (55,

56). A ring optimális méretének helyes megválasztása döntő fontosságú, de ez intraoperatív, az ernyedtt szíven igen nehéz feladat. Ez vezetett a műtét utáni ultrahangvizsgálat alapján állítható méretű gyűrűk kifejlesztéséhez (54). A glutáraldehidkezelt autológ perikardiumból készített biológiai szalagok használatának számos hemodinamikai előnye lehet, azonban az MR kiújulása miatti magasabb reoperációs rátájuk következtében előnyük a szintetikus prosztetikus gyűrűkkel szemben nem bizonyított. A jelenlegi szívsebészeti szakirodalomban még nincsen kellő számú, szilárd adat arra vonatkozóan, hogy a különböző anuloplasztikai eszközök hogyan befolyásolják a MAN méretének, alakjának és működésének megváltoztatásán keresztül az egész kardiális fiziológiát, valamint a pannuszképződést és ezek által a hosszútávú klinikai kimenetelt, ezért nemzetközi ajánlások sincsenek a ringválasztás elősegítésére. Az elmúlt évtizedben kevésbé invazív, transzkatóéteres intervenciók jelentek meg a sebészi megoldásra nagy kockázatú vagy alkalmatlan betegek kezelésére, melyek az egyes vitorla-, ínhúr- és anuluszmodifikáló sebészi eljárások katóéteres verziói.

1.2.5. A degeneratív mitrális billentyűbetegségek spektruma

A mitrális billentyű prolapszusa (MVP, mitral valve prolapse) a vitorlák megnagyobbodásával és a vitorlafelszínnek, valamint a koaptációs vonal egy részének vagy egészének a görbült anuláris sík fölé, a bal pitvarba helyeződésével jellemezhető állapot (57), ami Carpentier 2-es típusú MR-t okoz. Az MVP csaknem mindig degeneratív vagy más néven mixomatózus billentyűbetegség (DMVD, MMVD, degeneratív/myxomatous mitral valve disease) következménye. A DMVD sajátos makroszkópos jegyeinek – ínhúr-elongáció, redundáns vitorlaszövetek és anulusz dilatáció – fokális vagy diffúz jelenléte és súlyossága alapján különböző fenotípusok különíthetők el. E fenotípusok klinikai megjelenése és kórlefolyása is különböző (58, 59). A fenotípusspektrum egyik végén az inkább csak fokális léziót mutató FED, a másik végén a billentyű egészét érintő mixomatózus degenerációval bíró BD áll (47). A köztes formákat „forme fruste”-nek nevezzük (1. ábra). A DMVD esetek többsége sporadikusan jelenik meg, de a BD családi halmozódást mutathat (60), és kötődhet számos genetikai szindrómához, mint pl. a Marfan-szindróma, Loeys-Dietz-szindróma, Ehlers-Danlos-szindróma, mucopolysaccharidosis stb. (61). Ma még nem látjuk tisztán, hogy a mitrális apparátus mixomatózus degenerációjában mi az

elsődleges kóroki tényező – ami hosszú távon a billentyű minden szerkezeti elemének strukturális és működésbeli eltéréséhez vezet –, de valószínűsíthető, hogy a különböző formákban más és más.



1. ábra. A degeneratív mitrális billentyűbetegség különböző formái.

3D transzözofágális echokardiográfias felvételekből készített mitrális billentyűmodellek (pitvari, kardiológiai, en face nézet), A: Fibroelasztikus deficiencia; B: Forme fruste; C: Barlow-betegség

Primeren lehetnek érintettek az ínhúrok vagy a vitorlák vagy az anulusz, illetve egy másik kardiális kórfolyamat (pl. szívizombetegség, ioncsatorna-betegség) is beindíthatja a degeneratív elfajulást a kóros mechanikai erőbehatásokon keresztül (61). A non szindrómás formák háttérében eddig 4 génmutációt (DCHS1 (62), FLNA (63), PLD1 (64), DZIP1 (62)) azonosítottak, a szindrómás formákban pedig számos egyéb gént (61). BD-ben a vizsgált személyek egy részénél kardiomiopátiákban előforduló génmutációkat (DSP, HCN4, MYH6 és TTN) találtak (65). A mixomatózus átalakulásban szerepet játszik a kóros cilogenesis, a TGF- β , a szerotonerg és egyéb jelátviteli rendszerek működészavara, a kóros sejtaktiváció, proliferáció, migráció és intercelluláris kommunikáció, valamint az ECM komponenseinek (kollagén, elasztin,

proteoglikánok, glikozaminoglikánok stb.) kóros képződése és metabolizmusa. E folyamatok következménye mikroszkópicusan a vitorlarétegek szakadozottsága, a kollagén és elasztikus rostok fragmentálódása, a proteoglikánok felszaporodása a spongióza réteg kiszélesedésével, a fibróza infiltrációjával és az atriális réteg kötőszövetes megvastagodása lesz (66). Ez a hisztológiai átépülés mélyreható változásokat okoz a vitorlák biomechanikai tulajdonságaiban: nyúlékonyakká válnak, ellenállóképességük a mechanikai erőbehatásokkal szemben csökken, a vitorlák prolabálnak. DMVD-ben az ínhúrok anatómiai elrendeződése és elágazódásuk mintázata is eltér a szabályostól, különösen a prolabáló vitorlarészek alatt (67), ami felveti kóros szerepük gyanúját. A FED és BD között számos hisztopatológiai különbség igazolható (68), ami magyarázatot adhat a makroszkópus eltérésekre is.

FED-ben az ínhúrok szerkezeti átépülése szembeötlő: fragmentált kollagén- és kóros elasztintartalmuk fokozódik, glükozaminoglikán halmozódik fel bennük, a miofibrociták száma nő. A profibrotikus jelátviteli utak aktiválódnak, ezáltal az ínhúrok vastagabbá és szakadékonyabbá válnak, a ruptura gyakori. A vitorlaszél-közeli megvastagodásoktól távolabb elvékonyodások láthatók, ami jellegzetes, babbüvely megjelenést kölcsönöz az ínhúroknak. Ehhez hasonló folyamatok játszódnak ugyan le a vitorláknak is, de csak az ínhúrok közelében, ott, ahol az MR keletkezik. A mixomatózus megvastagodás és prolapszus legtöbbször csak egy szegmenst érint, leggyakrabban a P2-t. A vitorlaszövet többi része nem redundáns, hanem elvékonyodott és transzlucens, csökkent kollagén-, elasztin- és proteoglikántartalommal.

BD-ben az ínhúrok átépülése nem jelentős, de kollagéntartalmuk csökken, enyhe megvastagodásuk és jelentős megnyúlásuk figyelhető meg, ruptura ritkábban lép fel. A patológias remodelling dominálón a vitorláknak játszódik le. Szembetűnő megvastagodásukat a proteoglikánok felhalmozódása miatti spongiózakiszélesedés és az intimális réteg túlbujánzása okozza. A kóros elrendeződésű kollagén- és elasztintartalmuk diffúzan csökken, az intersticiális sejtek aktivációja és proliferációja nagyobb mértékű. Az intenzív szöveti átépülés jele a TGF- β jelátviteli utak aktiválódása és a proteolitikus MMP2 enzimműködés fokozódása. Gyulladásos folyamatok jelenlétére utal a CD34 sejtek felszaporodása. Biomechanikailag a vitorlák circumferenciális és radiális extenzibilitása megduplázódik, merevségük csökken. E kocsonyás degeneráció legtöbbször mindkét vitorlát teljes terjedelmében érinti, a

vitorlafelszínek nagymértékben megnövekednek. A prolapszus igen kiterjedt, legtöbbször mind a 6 szegmens prolabál.

A Barlow-betegség kapcsán kell megemlíteni a mitrális anulusz diszjunkciót (MAD) mivel előfordulási gyakorisága a súlyos MR miatt szívműtetre kerülők körében jóval nagyobb, mint a FED-es populációban [22 vs. 6%, (69)], illetve 38% a teljes BD populációban. MAD-ról beszélünk, ha a poszterior vitorla felfüggesztési vonala nem a pitvari és kamrai izomzat találkozásánál, hanem fölötte, a pitvarfalon fut [atrio-valvuláris junkció (20)]. A PML tapadása és az inferobazális kamrai miokardium teteje között így 5-10 mm távolság is lehet főleg a laterális és a midposzterior ív mentén, ami az anulusz kóros szisztolés mozgásával (curling) járhat együtt. Különösen érdekes az MVP, a MAD, a komplex aritmiák és a hirtelen szívhalál közötti ok-okozati összefüggés (70), ami az elmúlt években került a tudományos érdeklődés középpontjába.

A DMVD két főcsoportja számos klinikai jellemző (pl. életkor) tekintetében is különbözik. A mixomatózus billentyűdegenerációban szenvedő betegek kb. 0,2-3,5%-a kerül az MR progresszója miatt műtetre (71). A betegség pitvarfibrilláció, különböző aritmiák, hirtelen szívhalál, szívelégtelenség, infekzív endokarditisz és stroke kialakulásának fokozott kockázatával jár. Súlyos MR esetén pulmonális hipertóniához, szekunder trikuszipidális regurgitációhoz vezethet. Érdekes, de még keveset tudunk az erektilis diszfunkció, illetve az anorexia nervosa, valamint az alacsony testtömegindex és a DMVD kapcsolatáról.

1.3. A transzkatóteres aorta műbillentyű szubklinikus műbillentyű-trombózisa

1.3.1. Transzkatóteres aorta műbillentyű-beültetés

Az A. Cribier által 2002-ben elvégzett, első transzkatóteres aorta műbillentyű-beültetés forradalmasította a leggyakoribb szívbillentyűhiba, a natív aorta billentyűsztenózis kezelését. A TAVI-val a sebészileg beültetett aorta biológiai műbillentyű strukturális degeneráció következtében kialakult diszfunkciója is gyógyítható (72). A katóteres műbillentyű-beültetés jóval kisebb műtégi terheléssel jár, mint a sebészi billentyűcsere. Több mint 300000 TAVI-t végeznek világszerte évente,

és az implantációk száma évi 16%-os, állandó növekedést mutat. Az aorta pozícióba beültethető, transzkatéteres műbillentyűket (TAV, transcatheter aortic valve) a fémkeret tágulási mechanizmusa alapján 3 fő típusba soroljuk: vannak ballonnal feltágítandó, mechanikusan feltágítandó és öntáguló műbillentyűk, melyeket intraanuláris vagy szupraanuláris pozícióba implantálnak. Ez utóbbi kedvezőbb hemodinamikai profilt (nagyobb nyitási área, kisebb grádiens) biztosít. Az újabb és újabb generációs verzióik kifejlesztését a TAVI számos ismert, nem kívánatos szövődménye – a cerebrovaszkuláris események (CVE), a vaszkuláris szövődmények, a paravalvuláris leak (PVL, paravalvular leak), a koronária-keringésszavar, illetve nehezített elérhetőség, az ingervezetési zavarok és a patient-prosthesis mismatch – csökkentésének, valamint az implantáció megkönnyítésének igénye indukálta (73). A hordozó rendszerek kisebb átmérője (12-14 Fr), fokozott flexibilitása, kormányozhatóságuk javulása, az alacsony profilú, bővíthető sheath-ek kifejlesztése, valamint az intravaszkuláris plakkzúzás lehetővé tette a TAV felvezetését szuboptimális éranatómia (szűk ératmérők, tortuozitás, kedvezőtlen aortaanguláció, kalcifikáció stb.) esetén is, bővítve az intervencióra alkalmas betegek körét és csökkentve a vaszkuláris komplikációk számát. A TAVI ma már a betegek 95%-ában transzfemorális behatolásból elvégezhető (74), amihez az implantációs technika finomodása és a preprocedurális CT-tervezés fejlődése is hozzájárult. A billentyűdizájn fejlesztései szintén jelentősek. A sztentkeret külső borításával csökkenthető a PVL előfordulási gyakorisága. A rövidebb sztentprofilal és a sztent cellaméretének növelésével redukálható a késői koszorúér-elzáródások száma, és megkönnyíthető a későbbi koronáriaintervenció. A kisebb radiális feszítőerő és a rövidebb sztentprofil mérsékli az ingervezető rendszerre gyakorolt nyomást, és ezáltal hozzájárul a permanens pacemaker (pPM) szükségességének csökkenéséhez. A legtöbb újfejlesztésű billentyűtípus visszahúzható a hüvelyébe és repositionálható. Megjelentek az ún. aktív fixációs műbillentyűk is, melyekkel a nem kalcifikált, fibrotikus sztenózis és a súlyos aorta regurgitáció is kezelhető. A legtöbb billentyűtípusnál az aorta anulusához igazított optimális méretválasztást 20,0-32,0 mm között 1,5-3,0 mm-enként növekvő, széles méretskála teszi lehetővé, ezáltal a gyöki ruptura vagy a pPM szükségességének veszélye csökkenthető. Az intraaortikus cerebroprotektív eszközökkel (deflektorok, filterek) a periprocedurális stroke kockázata mérsékelhető, mindazonáltal az eddigi klinikai vizsgálatok nem tudták egyértelműen igazolni klinikai

hasznukat (75). Az elérhető billentyűtípusok bővülő tárháza a TAVI-ra alkalmas betegek körét nagymértékben kiszélesítette és szükségessé tette a műbillentyű páciensre szabott kiválasztását, figyelembe véve az adott billentyű előnyeit és a beteg anatómiai és klinikai sajátosságait a beavatkozás biztonságosságának és hatékonyságának növelése céljából. Időközben az implantációs technika is egyszerűsödött. Echo-CT fúziós képalkotással a beültetés ma már kontrasztanyag nélkül is kivitelezhető szükség esetén. Jelenleg a beültetéseket egy vagy két artériás behatolásból, helyi érzéstelenítéssel, éber szedációban, öntáguló műbillentyűk esetén a “cusp overlap” technikával egy óra alatt is el tudjuk végezni. Szofisztikált vaszkuláris záróeszközöket és a gyors felépülést elősegítő posztoperatív protokollokat alkalmazva a beteg akár 24-48 órán belül biztonsággal hazabocsátható (76). A COVID-19 világjárvány arra kényszerítette a kórházakat, hogy tovább feszegezzék határaikat, és megjelentek közlemények a TAVI egynapos sebészeti műtétként való kivitelezéséről (77).

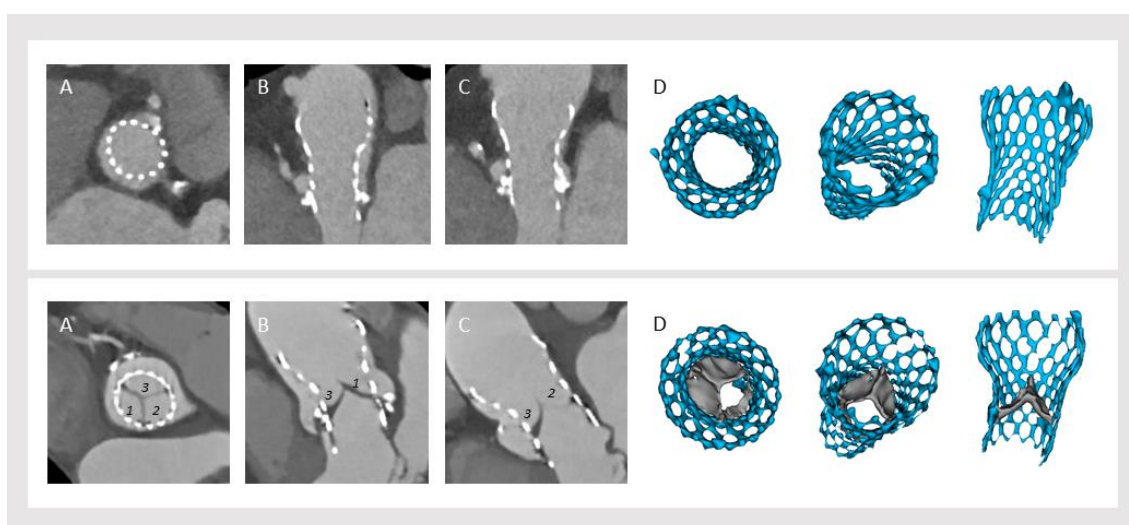
A beavatkozás intervenciós technikájának és eszközeinek lendületes fejlődése, a pre- és posztprocedurális multimodális képalkotás innovációi, a szövődményráta csökkenése és a csaknem 20000 beteg adatait feldolgozó klinikai tanulmányok a TAVI indikációs körének rohamos bővüléséhez vezettek az elmúlt 15 évben. A TAVI és a sebészi aorta műbillentyű-beültetés (SAVR, surgical aortic valve replacement) eredményeit összehasonlító randomizált, kontrollált klinikai tanulmányok sorában mérföldkőnek számítanak a két eljárást először sebészi beavatkozásra nagy kockázatú betegek körében [PARTNER I (78), CoreValve High Risk (79)], majd közepes kockázatú betegek körében [SURTAVI (80)], végül alacsony kockázatú betegek körében [PARTNER 3 (81), EVOLUT Low Risk (82)] összehasonlító vizsgálatok. E vizsgálatok középtávú (2-5 éves) utánkövetési adatokat is közöltek már (83, 84, 85, 86). A metaanalízisek azt mutatják, hogy függetlenül a kiindulási műtéti kockázattól és a TAV típusától a TAVI az összhalálozás és stroke csökkenésével jár a SAVR-hoz viszonyítva 2 éves utánkövetés során is (87). Ennek megfelelően a nemzetközi ajánlások bővítették a transzfemorális TAVI I-es osztályú indikációs körét tünetes, súlyos AS-ben. Az európai guideline (30) TAVI-t javasol minden 75 évnél idősebb vagy nagy kockázatú, arra alkalmas betegnél, ezen kívül azon betegeknél, akiknél az egyéni klinikai, anatómiai és procedurális jellemzők a TAVI mellett szólnak a sebészi billentyűbeültetéssel történt gondos összehasonlítás alapján. Az amerikai ajánlás (88)

ehhez hasonló: TAVI-t javasol minden 80 év feletti betegnél, ha transzfemorális behatolási kapu választható, illetve 65-80 év közöttieknél mérlegelést követően, a teljes sebészi műtéti kockázati spektrumon. Jelenleg számos klinikai vizsgálat kutatja a TAVI indikációs köre bővítésének kérdését tünetmentes, súlyos AS-ben (EARLY TAVR study), közepes fokú AS-ben (TAVR UNLOAD study) és natív aorta regurgitációban. Az elkövetkező évtizedben a TAVI-k számának 4-10 szeres növekedése várható világszerte a betegpopuláció heterogenitásának fokozódásával és a hosszabb életkilátásokkal bíró fiatalabb korosztály részarányának emelkedésével. Ez tovább növeli a durabilitást és a TAVI komplikációkat – nem utolsósorban a cerebrovaszkuláris eseményeket – érintő kérdések fontosságát, amit klinikai kutatásunkban is vizsgáltunk (89).

1.3.2. A transzkatéteres aorta műbillentyű szubklinikus műbillentyű-trombózisa

Bár a sebészi biológiai aorta műbillentyűk trombogénitása már régóta ismert, a transzkatéteres aorta műbillentyűkkel kapcsolatos hasonló aggodalmak Makkar és mtsai. 2016-ban megjelent, úttörő közleménye nyomán lángoltak fel (90). Retrospektív vizsgálatukban TAVI-n átesett és stroke-ot elszenvedett betegek CT felvételein észlelték a TAV tasakjainak csökkent mobilitását, ami K-vitamin-antagonista terápia hatására megszűnt. Azóta igazolódott, hogy a jelenség tünetmentes betegeknél is előfordul, és trombotikus eredetű. A szubklinikus műbillentyű-trombózis (SLT, subclinical leaflet thrombosis) klinikai jelentőségét a műbillentyű-diszfunkcióval (csökkent nyitási área, emelkedett műbillentyű-grádiens), a műbillentyű-durabilitás csökkenésével és a cerebrovaszkuláris eseményekkel való potenciális összefüggése adja. Kimutatásában az echokardiográfia szenzitivitása igen alacsony. A diagnózis alapja a dedikált, kontrasztanyag, multidetektoros CT angiográfiás vizsgálat (CTA), melynek rendszerezett módszertana már kialakult (91). A 2D tomografikus képeken [2. ábra (89)] multiplanáris rekonstrukcióval kimutatható a TAV tasakjainak megvastagodása (HALT, hypoattenuated leaflet thickening), melynek kvantifikációját kutatócsoportunk dolgozta ki (92). A folyamat a tasakok bázisánál, az aortás oldalon, az ún. neozinusokban kezdődik. A hosszmetseti CT felvételeken a billentyűtasakok trombotikus megvastagodása meniszkusz alakú: legvastagabb a tasak tövénél majd elvékonyodik a tasak hegye felé (93). A 4D térfogat-ábrázolásmód alkalmas a tasakok csökkent mobilitásának (RELM, reduced leaflet motion) és e mozgáskorlátozottság

mértékének megállapítására, amit a fokozódó trombotikus felrakódás a tasak elmerevedése által okoz. E két jelenség együttes fennállásakor a mozgást is érintő hypoattenuációról (HAM, hypoattenuation affecting motion) beszélünk. A HAM-nak hemodinamikai következményei is lehetnek: a 2DTTE-vel is detektálható grádiensemelkedés, a nyitási área csökkenése és a tasakok inkomplett záródása regurgitációval. Ebben a stádiumban, ha a natív AS-re jellemző klinikai tünetek is fellépnek, akkor klinikailag nyilvánvaló, obstruktív TAV-trombózisról beszélünk. A trombózis kialakulásának mechanizmusával kapcsolatban még nagyon korlátozottak és ellentmondásosak az ismereteink (94).



2. ábra. Transzkatéteres aorta műbillentyű reprezentatív CTA képei multiplanáris rekonstrukcióval.

felső panel: normál műbillentyű, a tasakok nem látszódnak; alsó panel: szubklinikus műbillentyű-trombózis, mérsékelt tasakmegvastagodás (HALT)

CTA=computer tomográfias angiográfia; HALT=hypoattenuated leaflet thickening

A műbillentyűtasakok közelében, a neoszinuszban lévő hemodinamikai környezet kritikus tényező a trombózis kialakulásában, amihez a viszkozus nyírófeszültségek, az implantáció során kialakuló mikroszkópikus endothelsérülések és a hiperkoagulabilitás is hozzájárulhat a Virchow's triászhoz megfelelően. Az áramlási mezők vizsgálatára in vivo az ún. echokardiográfias Particle Image Velocimetry, ex vivo experimentális kísérletek, valamint számítástechnikai áramlási modellek szolgálnak. A neoszinusz áramlási sebességeit, a kimosási időt számos tényező, többek között a műbillentyű nagysága és alakja, a neoszinusz mérete, az implantáció magassága, a műbillentyű feltágulása, a koszorúerek áramlása és a perctérfogat is

befolyásolják. A mélyebb, intraanuláris implantáció, a nagyobb neoszinusz, a csökkent perctérfogat és koszorúér-áramlás trombogén miliót biztosíthat, amit befolyásol a beültetett idegen anyagok – a tasakok, a műbillentyű-sztent keretének és borításának – összetétele is. A szervezetben zajló trombolitikus folyamatok következtében a HAM spontán oldódhat az esetek mintegy 10%-ában (90), az esetek 15.5%-ában viszont progrediál. A szubklinikus műbillentyű-trombózis előfordulási gyakoriságát a közlemények igen nagy szórással, 7-40% között adják meg részben a diagnosztikai bizonytalanságok következtében, de az is valószínű, hogy a jelenség billentyűtípus-függő. Az Evolut Low Risk study CT altanulmányában a HALT prevalenciája 1 hónapnál 17,3%, egy évnél 30,9%, a RELM prevalenciája ezen időpontokban 14,6% és 31% volt, és nem különbözött érdemben a sebészi bioprotéziseknél kimutatott értékektől. Más források szerint (pl. PARTNER 3 study) viszont előfordulási gyakorisága SAVR esetén kisebb. A nemzetközi ajánlás 2021 óta antitrombocita monoterápiát ír elő TAVI-t követően (30). Habár a prevenció szempontjából a trombocitagátló terápiát rivaroxabannal összehasonlító GALILEO tanulmány (95) és az edoxabannal összehasonlító ADAPT-TAVR tanulmány (96) igazolta az SLT prevalenciájának csökkenését preventív, új típusú antikoaguláns-terápia alkalmazásakor, e szerek klinikai haszna az összmortalitás és a CVE-k szempontjából azonban nem bizonyosodott be. A már kialakult SLT kezelésével kapcsolatban csak a K-vitamin-antagonistákra vannak eddig pozitív adatok, de a kezelés szükségességére és módjára vonatkozó ajánlás evidenciák híján nincsen (97).

1.3.3. A CT vizsgálatok szerepe TAVI-ban

A CT gold standard képalkotó modalitássá vált az elmúlt évtizedben a TAVI-t megelőző optimális beteg- és eszköz kiválasztás tekintetében, minimalizálva az echokardiográfia és az invazív angiográfia szerepét. A műbillentyűtípus és méret kiválasztása elsősorban az aorta gyöki anatómia (anulusz méretek, vitorlák anatómiája, membranózus szeptum magassága, a koronáriák eredési magassága, aorta ascendens tágassága, kalcifikáció kiterjedése stb.) CT-vel történő meghatározásán alapul (98). A CT vizsgálat elengedhetetlenül szükséges a vaszkuláris behatolási kapu kijelöléséhez és az érpálya feltérképezéshez a vaszkuláris szövődmények megelőzése céljából. A CT minden TAVI-szövődmény kockázatának becsléséhez is információt nyújt, melyek közül kiemelkedően fontos a periprocedurális stroke veszélyének felmérése a billentyű

Ca-score-ja és az aorta plakkterheltsége alapján, mivel embóliaprotekciós eszköz használatát teheti szükségessé. Klinikai használatban van már olyan szofisztikált CT szoftver is, amely szimulálni tudja a választott bioprotézis majdani elhelyezkedését a beteg aortagyökében, ezáltal képes előrejelezni a paravalvuláris leak kialakulását és a pPM igényt (99). A beavatkozás kivitelezését preoperatív az ideális landing zóna magasságának megállapítása, valamint az optimális fluoroszkópiás projekciós szögek kiválasztása, intraoperatív pedig a CT-fluoro fúziós képalkotás segíti, csökkentve a műtéti időt és a sugárterhelést. Az extrakardiális terek és a különböző szervek leképezése feltárhat kockázati és kontraindikációs tényezőket, a szubkután zsírszövet vastagsága és a szarkopéniára utaló csökkent m. psoas-méret pedig a hosszútávú mortalitással összefüggő prognosztikai faktor. A CT jelenleg nem része a rutin posztoperatív ellenőrzésnek, de jelentős szereppel bír a feltételezett szövödmények (pl. vaszkuláris és aorta gyöki sérülések, retroperitoneális hematóma, paravalvuláris leak stb.) kimutatásában, és igazolódott szerepe a tasakok morfológiájának és integritásának posztprocedurális vizsgálatában is (100) a műbillentyű-trombózis és strukturális degeneráció bármely formájának gyanújakor. SLT esetén a HALT és a RELM kvantifikálható és a trombusvolumen mérhető, ami korrelál a cerebrovaszkuláris események, a TIA (transient ischemic attack) és a stroke veszélyével (101).

1.3.4. A koponya MRI vizsgálat szerepe a tünetmentes agykárosodás kimutatásában TAVI-t követően

A kardiális beavatkozásokat követő korai és késői nemkívánatos CVE-k klinikai spektruma igen széles. Jelentkezhetnek manifeszt neurológiai tünetekkel (stroke, TIA, fokális neurológiai deficit, delírium, posztoperatív kognitív diszfunkció stb.), de felléphetnek csak neuroképző vizsgálatokkal igazolható, tünetmentes, szubklinikus formában is, amit tünetmentes agykárosodásnak (SBI, silent brain injury) nevezünk. Nagy populációs vizsgálatok a szubklinikus CVE-ket hosszútávon, jelentős mértékű kognitív hanyatlással, demenciával és a stroke kockázatának növekedésével hozzák összefüggésbe (102).

Az akut, tünetmentes, agyi iszkémiás lézió (SCIL, silent cerebral ischemic lesion) koponya MRI (magnetic resonance imaging) vizsgálatokkal kimutatható, kis, iszkémiás lézió, és valószínűleg kis, cerebrális mikroembólia következménye. Megjelenítésére számos szekvencia alkalmas, de legtöbbször a diffúzió-súlyozott

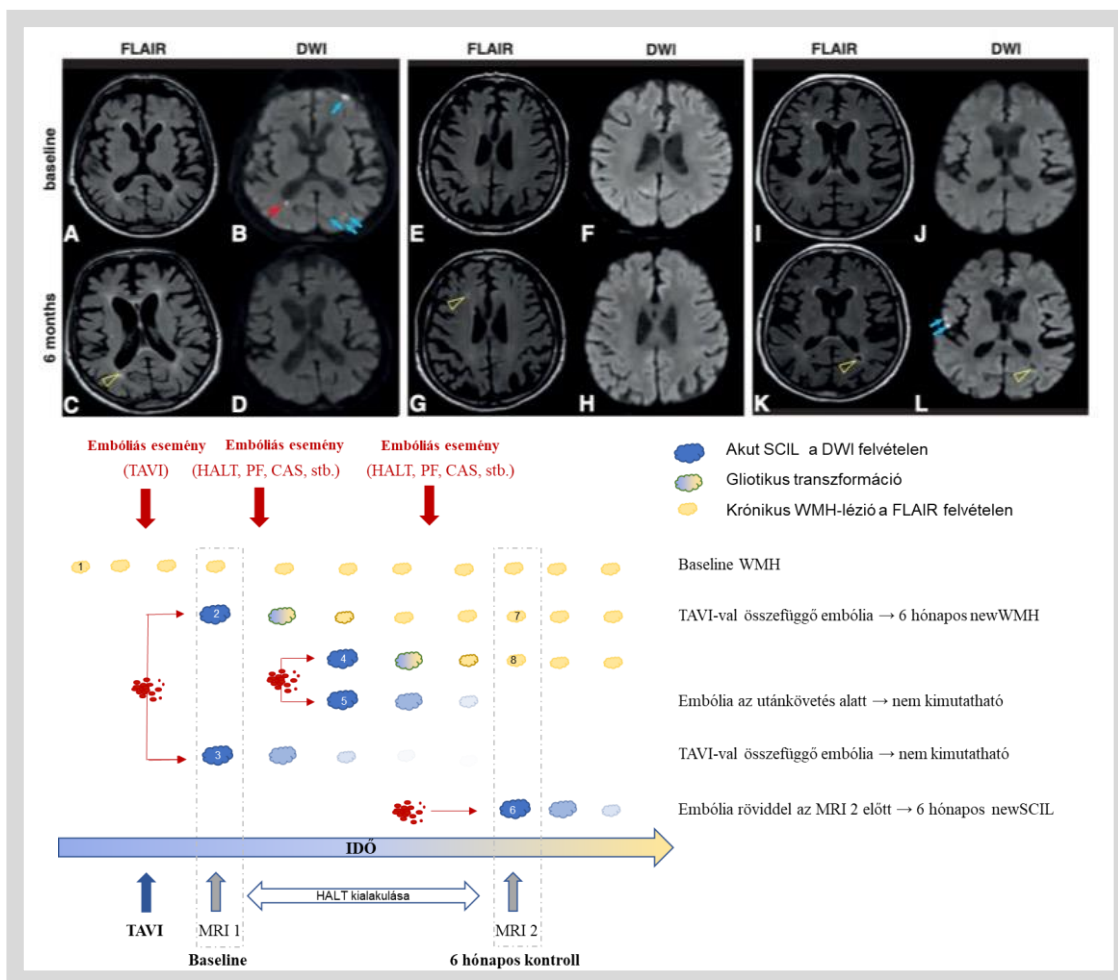
képalkotás (DWI, diffusion weighted imaging) az előnyben részesített MRI technika, mivel ez a hiperakut iszkémiás stroke kimutatásának legérzékenyebb módszere. A DWI képes már néhány órán belül felfedni az akut iszkémiás károsodásokat, melyek azután kb. 2-3 hétig maradnak láthatóak. Az akut iszkémia korlátozza a vízmolekulák szabad mozgását, így a vízmolekulák különböző irányú diffúziójának mérésével kimutatható, és hiperintenzív, világos szignálként jelenik meg a diffúzió-súlyozott képeken (103). A DWI-MRI részletes információkkal szolgálhat nemcsak az iszkémiás lézió helyéről, hanem nagyságáról is: a lézióvolumen mérésével az iszkémia kiterjedése pontosan kvantifikálható. A DWI lehetővé teszi a TAVI-val összefüggésben kialakuló, procedurális, akut, embóliás események kimutatását preoperatív koponya MRI (kMRI) vizsgálat nélkül is.

A FLAIR vagy a T2-súlyozott szekvenciákon, a mély vagy periventrikuláris fehérállományban látható, magas jelintenzitású, foltos területek (WMH, white matter hyperintensity) megjelenése gyakori a kor előrehaladtával teljesen tünetmentes egyéneknél is (104). Patofiziológiájuk heterogén: szövettanilag e területeken demielinizáció, axonkárosodás, krónikus ödéma és a vér-agy gát fokozott permeabilitására utaló jelek figyelhetők meg. Kialakulásukban valószínűleg hipoperfúciónak és gyulladáshoz kapcsolódó folyamatoknak van sarkalatos szerepük (105). Prevalenciájuk az életkoron kívül összefügg többek között a kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal (dohányzás, hipertónia, magas LDL-koleszterinszint, kiszélesedett carotis intima-média távolság és ateroszklerotikus plakkok) és a CV betegségekkel, az alkoholfogyasztással, valamint a pitvarfibrillációval. A FLAIR felvételeken látható WMH-k kialakulásához hosszabb idő szükséges, ezért akut, iszkémiás események kimutatására nem alkalmasak, viszont tartósan láthatók. Ennek megfelelően a WMH-k az agyi károsodás krónikus MRI jeleiként foghatók fel. Az összesített WMH-térfogat információt nyújt a kumulatív agyi iszkémiás terheltségről. A kiterjedtebb WMH-léziók és a WMH-léziók progressziója a kognitív funkció hanyatlásával, demencia, hangulatzavarok és stroke kialakulásának fokozott kockázatával és a mortalitás növekedésével járnak (106, 107, 108). Összességében a WMH-k a központi idegrendszer generikus károsodásának markereiként értelmezhetők, és a kardiovaszkuláris rendszer, valamint az idegrendszer közötti komplex kölcsönhatásokra világítanak rá.

A longitudinális vizsgálati protokollok a kMRI-t használják cerebrovaszkuláris “eseményrögzítőként”, amely tükrözi az összes procedurális és műtét utáni agyi eseményt a követési időszak során. Az utánkövetéses kMRI vizsgálatok azt mutatják, hogy az akut iszkémia során kialakult, DWI-MRI-vel detektálható SCIL-ek jelentős része reziduális nyom nélkül eltűnik (109), és a későbbiekben semmilyen szekvenciával nem azonosítható a kMRI felvételeken. A SCIL-ek egy kisebb hányada viszont tartósan látható marad a T2-súlyozott vagy FLAIR felvételeken különböző megjelenési formákban (pl. agyi infarktus, gliotikus heg, WMH), melyeket a kutatásunkból vett példákön a 3. ábra szemléltet (89). Az akut és krónikus agyi iszkémiás elváltozások MRI megjelenéséről egyre többet tudunk, de a kutatási eredmények értelmezését nehezíti, hogy az MRI szignálok karakterisztikája és diagnosztikus kritériumaik még nincsenek egységesen meghatározva (110).

1.3.5. A neurokognitív vizsgálatok szerepe TAVI-t követően

A kognitív funkciót – azon mentális folyamatok összességét, amelyek a tudás megszerzésében, tárolásában és felhasználásában vesznek részt – különböző módszerekkel vizsgálhatjuk. Ezek közé tartoznak a standardizált neuropszichológiai tesztek, a pszichológiai felmérések interjúval, a funkcionális képalkotó modalitások – az agyi aktivitások mérése MRI-vel, PET-tel –, az agyi működés vizsgálata EEG-vel és a reakcióidőt és pontosságot mérő viselkedési tesztek. Az ún. “Addenbrooke’s cognitive examination” (ACE-teszt) egy széles körben használt, standardizált neuropszichológiai teszt, amit különböző kulturális közegekben, számos nyelven validáltak demens, stroke-on átesett és traumás agysérült betegek kognitív státuszának monitorozására (111). Kutatásunkban az ismételhető magyar nyelvű változatát használtuk. A teszt összesen 22 feladatból áll, melyekkel vizsgálható az orientáció, az összpontosítás, a memória, a verbális fluencia és nyelvi készségek, a térbeli készségek és a végrehajtó tevékenységek. Az ACE-teszt magában foglalja az ún. minimentális állapotvizsgálatot is.



3. ábra. Koponya MRI felvételek, amelyek a különböző elemzett elváltozásokat reprezentálják.

1-es beteg, A-D: A baseline DWI felvételen multiplex procedurális SCIL látható (B). A kék nyíllal jelölt lezások eltűntek, míg a sárga nyílhegygel jelölt lezió gliotikus hegként azonosítható a 6 hónapos FLAIR felvételen (C).

2-es beteg, E-K: NewWMH lezió a 6 hónapos FLAIR felvételen (G, sárga nyílhegy), amely nem volt látható a baseline DWI és FLAIR felvételeken (E, F).

3-as beteg, I-L: Új lezások a 6 hónapos MRI felvételeken (K, L), amelyek nem ábrázolódtak a baseline MRI során (I, J). NewSCIL-ek a 6 hónapos DWI felvételen (L, kék nyilak). NewWMH a 6 hónapos FLAIR felvételen (K, sárga nyílhegy), amely folyadék-jelintenzitású a 6 hónapos DWI felvételen (L, sárga nyílhegy).

M: A tünetmentes agykárosodás (SBI) evolúciójának sematikus ábrája. A baseline MRI vizsgálat (scan 1), amely a TAVI után néhány napon belül készül, információt nyújt a beteg meglévő, krónikus, agyi, iszkémiás terheltségéről (lézió 1, baseline WMH), valamint az újkeletű, procedurális embóliás eseményekről (lézió 2-3, procedurális, baseline SCIL). A DWI+ SCIL eltűnhet nyom nélkül (lézió 3), vagy krónikus lezióvá alakulhat az utánkövetéses FLAIR felvételen (lézió 7). A 6 hónapos utánkövetéses MRI (scan 2) SCIL-ként detektál minden, néhány héten belüli, friss, iszkémiás eseményt (lézió 6). Ezenfelül kimutat bármilyen korábbi eseményt, amely krónikus newWMH-vá alakult időközben (lézió 7, 8), beleértve az utánkövetés alatt kialakult iszkémiás lezásokat is (lézió 4). Mindazonáltal egyes lezások, melyek az utánkövetés alatt képződtek, felszívódhatnak a 6 hónapos kontroll MRI (scan 2) előtt (lézió 5), így nem kerülnek észlelésre. PF=pitvarfibrilláció; CAS=carotid artery stenosis; DWI=diffusion-weighted imaging; FLAIR=fluid-attenuated inversion recovery; SCIL=silent cerebral ischemic lesion; WMH=white matter hyperintensity; HALT=hypoattenuated leaflet thickening; TAVI=transcatheter aortic valve implantation; MRI=magnetic resonance imaging–

2. CÉLKITŰZÉSEK

Az elmúlt évtizedekben rohamos fejlődés ment végbe a szívbillentyű-betegségek területén mind a diagnosztika, mind a kezelés tekintetében. Ennek egyik motorja a multimodális képalkotás (3DE, CT, MRI) fejlődése, másik meghatározója a sebészi és perkután terápiás lehetőségek rapidan bővülő tárháza volt. Doktori értekezésemben a leggyakoribb szívbillentyű-betegségek diagnosztikájával és kezelésének aktuális kérdéseivel foglalkozom az alábbi konkrét célkitűzésekkel:

1, A mixomatózus mitrális billentyűbetegség két fő formája (fibroelasztikus deficiencia és Barlow-betegség) közötti funkcionális anatómiai különbségek jellemzése.

Feltételeztük, hogy a mixomatózus mitrális billentyűbetegség két fő formájában, ahol a mitrális vitorlák markáns fenotipikus különbségei figyelhetőek meg, a mitrális anulusz geometriai tulajdonságai és dinamikája is eltérő lehet. Célul tűztük ki ennek vizsgálatát 3DTEE alkalmazásával.

2, A transzkatóéteres aorta műbillentyű-beültetést követően kialakuló tünetmentes műbillentyű-trombózis cerebrovaszkuláris hatásainak vizsgálata.

Feltételeztük, hogy a transzkatóéteresen beültetett aorta műbillentyűkön időnként kialakuló, nyilvánvaló klinikai tüneteket nem okozó műbillentyű-trombózis következményes, repetitív, néma, agyi embolizációk forrása lehet. Célunk volt a tünetmentes műbillentyű-trombózis kognitív funkcióra gyakorolt hatásának vizsgálata is.

3. MÓDSZEREK

3.1. A mitrális anulusz dinamikus morfológiájának vizsgálata

3.1.1. Betegcsoportok és vizsgálati protokollok

Egycentrumos, retrospektív, obszervációs vizsgálatunkba összesen 86 beteg, illetve egészséges kontrollszemély került beválasztásra. A betegkohorsz 66 közepes vagy súlyos mitrális regurgitációt okozó degeneratív billentyűbetegségben szenvedőből állt. A kontrollcsoportba (NC) 20 egészséges személy került, akiket TEE vizsgálatra referáltak (pl. ismeretlen eredetű láz okának hátterében felmerült IE kizárása vagy perifériás embolizáció esetleges kardiális eredetének kimutatása céljából), és kardiális patológia nem igazolódott. A TTE és TEE vizsgálatokat személyesen végeztem. Beválasztási kritériumként határoztuk meg a szabályos szinuszütemet és a normál bal kamrai ejekciós frakciót (EF). Kizárási kritériumnak minősült a permanens pitvarfibrilláció, az MR-en kívüli, enyhénél súlyosabb, kísérő billentyűbetegség, a korábbi sebészi vagy transzkatóéteres billentyűintervenció, bármilyen igazolt kardiomiopátia, az ismert iszkémiás szívbetegség vagy bal kamrai regionális falmozgászavar, a reumás szívbetegség és az IE. A betegeknél a 2DTTE és a 3DTEE vizsgálatot intravénás benzodiazepinnel biztosított, éber szedációban, azonos napon végeztük a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően (112, 113). A vizsgálatból kizártuk azokat a betegeket, akiknél bármelyik ultrahangos vizsgálat képminősége nem tette lehetővé reprodukálható, pontos mérések végzését, így a végső elemzésbe 59 beteg és 18 egészséges kontroll került be. A betegcsoportot a szakirodalomban közölt karakterisztikus ultrahangjegyek alapján (47, 114) Barlow-betegségben szenvedőkre (BD, n=27) és fibroelasztikus deficienciában szenvedőkre (FED, n=32) választottuk szét.

A szívultrahangos vizsgálatokat kereskedelmi forgalomban lévő iE33 készüléken (Philips Medical System, Andover, MA) S5-1 sector array TTE transzducerrel és X7-2t Live 3D TEE xMATRIX array transzducerrel végeztük. A szívüregméretek meghatározása és a bal kamrai EF mérése módosított Simpson-módszerrel, az érvényben lévő nemzetközi ajánlás szerint történt (115), csakúgy, mint az MR súlyosságának kvantifikációja a TTE paraméterek integrálása alapján (116). A 3DTEE vizsgálat során a mitrális billentyűre fókuszált midőzofágéális,

bikommisszurális nézetből 3Dzoom és 4 szívciklusból, EKG kapuzással összeillesztett, nagylátószögű, FV filmeket rögzítettünk. A felvételek közül utóanalízisre a legjobb térbeli és időbeli felbontású (3Dzoom esetén legalább 13 v/s, FV esetén 17-35 v/s), illesztési műtermékmentes filmeket választottuk ki.

A mitrális billentyű végszisztolés statikus paramétereinek elemzése céljából az archivált felvételeket QLAB Mitral Valve Quantification szoftverrel (version 9.0, Philips Medical System) elemeztük. A félautomata program a végszisztolés képkockán az anatómiai határpontok megjelölését követően felismeri a MAN és a vitorla felszínének kontúrját, melyek manuálisan javíthatók. Az anulusz körvonalának igazítása a 3D adathalmazból generált, a MAN síkjára merőleges, centrális tengely körül körbeforgatott, 8 síkmetszeti kép 16 pontján végezhető el. A vitorlák felszínének szerkesztése és a koaptáció megjelölése az anulusz mediális és laterális végpontjai között vezetett, párhuzamos, 2D keresztmetszeti képeken történik. Flail szegmensek esetén a koaptációs pont helyett a vitorlaszélek jelölendők meg, ami által kirajzolódik az anatómiai regurgitációs orificium. A rekonstruált mitrális billentyűmodell a vitorlafelszínnek színekódolt, 3D topografikus térképe, amely a piros szín árnyalataival kódolja a MAN síkja fölötti és a kék szín árnyalataival a MAN síkja alatti vitorlarészeket. A program automatikusan kiszámítja az anulusz, a vitorlák és a koaptáció számos 3D geometriai paraméterét globálisan, illetve szegmentális lebontásban. A kutatásban és a klinikai gyakorlatomban leggyakrabban használt paraméterek a következők: az anulusz AP és transzverzális átmérői, magassága, kerülete, 3D minimális felszíne, ellipticitási indexe (transzverzális átmérő/AP átmérő x 100), az AHCWR, a non planáris szög (a centrális koaptációs pont és az anulusz anterior, valamint poszterior, magas végpontjai között húzott egyenesek által bezárt szög), a vitorlák 3D hossza és felszíne, a prolapszus legnagyobb magassága és globális, illetve szegmentális volumene.

A mitrális billentyű dinamikus paramétereire az archivált FV loopokat 4D-MV Assessment szoftverrel (version 2.1, Tomtec Imaging Systems, Munich, Germany) elemeztük. A félautomata program egy midszisztolés képkockán 80 anuláris pont megjelölésével készíti el a 3D statikus modellt, amely manuálisan javítható. Ezután egy 3D speckle tracking algoritmus segítségével követi az anuluszt és a vitorlafelszíneket a szívciklus szisztolés fázisának minden képkockáján, létrehozva a dinamikus modellt. A

mért paraméterek időbeli változása grafikusán is megjeleníthető. A program a MAN kontraktilitását a 2D felszín (a 3D área síkra projektált vetülete) szisztolés változásával automatikusan jellemzi [2D fraction area change: $(area_{max}-area_{min})/area_{max}$]. A dinamikus adathalmazok esetében az eltérő hosszúságú szisztolés periódusok egységesítése céljából a folytonos változók aktuális értékeit a végszisztolés értékhez viszonyított hányadosukat képezve, a szisztole hosszára normalizálva (time shifting) használtuk a statisztikai analízisben és a grafikus illusztrációkon. Az átlagértékek és a standard deviáció (SD) számításához az adatokat spline interpolációval egységesítettük. Egy adott paraméter relatív változását a maximumérték-minimumérték/maximumérték képlettel határoztuk meg. Az intraobszerver variabilitást 10, véletlenszerűen kiválasztott beteg egy-egy felvételének egy hét különbséggel, vakon elvégzett újramérésével teszteltük.

3.1.2. Statisztikai analízis

A statisztikai számításokhoz SPSS (version 16.0 SPSS Inc., Chicago, Ill. USA) szoftvert használtunk. A folytonos változókat $\bar{x} \pm SD$ formában fejeztük ki. A csoportok összehasonlítását ANOVA post-hoc összevetéssel (LSD) végeztük. A kategorikus változókat %-ban adtuk meg, és Chi square teszttel hasonlítottuk össze. A korrelációk meghatározásához Pearson-féle korrelációanalízist végeztünk. Többszörös regressziós analízist végeztünk a független korrelációk megítéléséhez. Minden tesztnél 95%-os konfidencia intervallumot (CI) használtunk, és statisztikailag szignifikánsnak a 0,05-nél kisebb p értéket tekintettük. A mérések variabilitását az intraobszerver variációs együtthatóval értékeltük, a mérési különbség SD-jének az összes mérés átlagához viszonyított arányaként, százalékban kifejezve.

3.2. A transzkatóéres aorta múbillentyű szubklinikus múbillentyű-trombózája

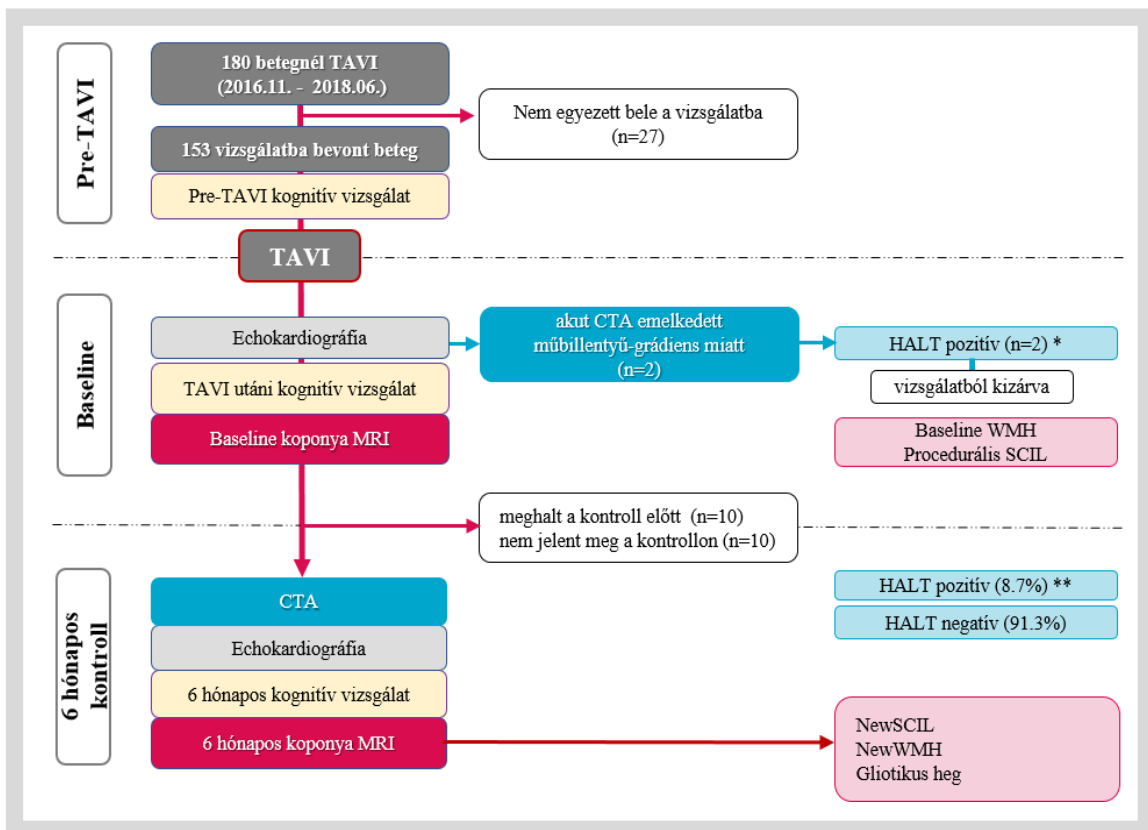
3.2.1. Betegcsoportok és vizsgálati protokollok

Intézetünkben, a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikáján, 2016 novembere és 2018 júniusa között klinikai tanulmányt végeztünk a TAVI-n átesett betegek körében [Rule out Transcatheter aortic valve thrombosis with

post Implantation Computed tomography (RETORIC) study, NCT02826200], melynek célja a szubklinikus műbillentyű-trombózis előfordulásának és klinikai jelentőségének vizsgálata volt. A kutatási tervet a helyi Etikai Bizottság jóváhagyta (Orvostudományi Kutatói Tanács regisztrációs száma: 034489-004/2016/OTIG; Országos Gyógyszerészeti és Táplálkozástudományi Intézet nyilvántartási száma: OGYEI/36538-4/2017). A vizsgálat egyik ágára TAVI-n átesett (retrospektív ág), másik ágára TAVI-ra váró betegek (prospektív ág) köréből vontuk be a pácienseket. Mindkét kutatási ág felépítésének kidolgozásában és kivitelezésében hangsúlyos szerepet vállaltam. Eredményeinket számos nemzetközi folyóiratban közzétettük (92, 117, 118, 119, 120, 121). Értekezésem a prospektív ág kutatási eredményeinek egy részét mutatja be (89). A prospektív vizsgálatba konszekutíve bevontunk minden olyan TAVI-ra váró beteget, aki a beleegyezését adta. Az adatokat a vizsgálat céljára létrehozott adatbázisban rendszereztük, a képalkotó vizsgálatok képanyagát az intézeti képarciváló és elemző rendszerben (IMPAX 6.5.2, AGFA Healthcare, Mortsel, Belgium) tároltuk, és a vizsgálati eredményeket saját fejlesztésű, strukturált leletező programokkal készítettük. A betegek utánkövetését fél évig folytattuk, a klinikai végpontokat a VARC-2 konszenzus dokumentum alapján definiáltuk (122).

A TTE vizsgálat során súlyos aorta sztenózissal diagnosztizált, tünetes betegek az aktuális nemzetközi ajánlásoknak megfelelően (123, 124) kerültek TAVI várólistára és a műtét tervezéséhez CT angiográfiás vizsgálat történt. A kutatás folyamatát a *4. ábra* szemlélteti (89). A betegek kórházi felvételekor rögzítettük demográfiai adataikat (antropometriai adatok, hagyományos CV rizikófaktorok, életmód, orvosi kezelés, kardio- és cerebrovaszkuláris események és társbetegségek), teljeskörű klinikai állapotfelmérés történt, és elvégeztük a kognitív funkció első, standardizált vizsgálatát az ismételhető, magyar nyelvű ACE-teszttel. A műbillentyű-beültetés standard protokoll szerint, éber szedációban történt mindig azonos első- és másodoperatőr intervenciók kardiológus által. Szisztematikusan gyűjtöttük a legfontosabb procedurális adatokat (beavatkozási idő, műbillentyűtípus, méret, műbillentyű-pozicionálási kísérletek száma, ballonos elő- és utótágítások száma, műbillentyű-diszlokáció, szövödmények stb.). A műtétet követő kórházi tartózkodás alatt 2D és 3DTTE vizsgálat történt a műbillentyű-működés megítélése céljából. A kórházi tartózkodás végén ismételten felmértük a

kognitív funkciót az ACE-teszttel és koponya MRI vizsgálat történt a cerebrális iszkémiás léziók kimutatása céljából.



4. ábra. A vizsgálat folyamatábrája.

CTA=computer tomográfias angiográfia; HALT=hypoattenuated leaflet thickening; SCIL=silent cerebral ischemic lesion; TAVI=transcatheter aortic valve implantation; WMH=white matter hypertintensity; *=2 beteg akut HALT-tal be lett vonva a HALT prediktorainak analízisébe (összesen n=12); **=a HALT szövödményeivel kapcsolatos analízisébe csak a 6 hónapos kontrollnál HALT pozitív betegek lettek bevonva (n=10)

A 6 hónapos kontrollvizsgálat során demográfiai adatfelvétel, klinikai állapotfelmérés, echokardiográfias vizsgálat, neurológiai vizsgálat és ellenőrző kMRI vizsgálat történt. A kognitív funkció változását ismételten az ACE-teszttel mértük fel. A műbillentyű működését CTA-val is megvizsgáltuk az esetleges szubklinikus műbillentyű-trombózis kimutatása céljából. A kontrollvizsgálatokat azonos napon végeztük el. Azoknál a betegeknél, akiknél HAM vagy HALT igazolódott, 3DTEE vizsgálatot végeztünk és kontraindikáció hiányában orális antikoaguláns terápiát állítottunk be acenokumarollal, amit 4 hónapig folytattunk. Ezt követően ismételt CTA-val döntöttünk az OAT további szükségességéről.

A betegek egy részénél 1 éves klinikai kontrollvizsgálat is történt neurokognitív állapotfelméréssel. A középtávú mortalitás számításához adatokat gyűjtöttünk az Országos Egészségbiztosítási Pénztár hivatalos halálozási nyilvántartásából.

A TTE vizsgálatokat kereskedelmi forgalomban lévő EPIQ 7C készüléken (Philips Medical System, Andover, MA) X5-1 MATRIX PureWave sector array TTE vizsgálófejjel végeztük. Minden betegnél TTE vizsgálat történt a TAVI-t megelőzően, a kórházi elbocsátás előtt, a 6 hónapos és az 1 éves kontroll során. A vizsgálatokat a 4 fős, gyakorlott echokardiográfus kardiológusokból álló csapat valamelyik tagja végezte a további képalkotó vizsgálatok eredményeit nem ismerve. A 3 szívciklusból álló 2D és 3D ultrahangos felvételeket QLAB szoftverrel (version 10.0 Philips Medical System, Andover, MA, USA) elemeztük. A bal kamra és a bal pitvar méretének és működésének meghatározásánál az érvényes nemzetközi ajánlás metodikája szerint jártunk el (125). A transzkatóteres aorta műbillentyű-működés megítélése szintén a nemzetközi ajánlásnak megfelelően történt (126). A vizsgálok között interobszerver variabilitásmérés nem történt, de a felvételeket a csoport többi tagja felülvizsgálta és validálta.

A neurokognitív funkció vizsgálatát az ACE-teszttel egy nyugodt, csendes helyiségben végezte két, megfelelően felkészített vizsgáló egyike, aki a beteg képalkotó vizsgálati eredményeit nem ismerte. A felmérések a kórházi tartózkodás során, a műtét előtti 0-3. napon, a műtétet követő 3-7. napon, valamint a 6 és 12 hónapos kontrollvizsgálatok során történtek. A töredékes 12 hónapos adatok statisztikai feldolgozásától és elemzésétől eltekintettünk.

Minden beteg CTA-n esett át 256-szeletes CT szkennelvel (Brilliance iCT 256, Philips Healthcare, Best, Hollandia, 270 msec forgási idő, csőfeszültség 100-120 kV testtömegtől függően) preoperatív és a 6 hónapos vizit alkalmával. A pre-TAVI vizsgálat az aorta gyök anatómiájának elemzése és a vaszkuláris behatolási útvonalak (iliofemorális és supraaorticus artériák) feltérképezése céljából készült, megállapította a TAVI-ra való alkalmasságot és a beültetendő transzkatóteres szívbillentyű méretét és típusát a rutin, intézeti protokollnak megfelelően. A beavatkozás tervezéséhez először egy prospektív EKG-kapuzott, nem kontrasztos vizsgálatot végeztünk a szív teljes volumenéről (120 kV, szeletvastagság 3 mm, 1,5 mm-es átfedéssel). Ezt követően az aorta és a szív retrospektív, EKG-kapuzott, helikális CTA felvételeit egyetlen lélegzetvisszatartás során rögzítettük, cranio-caudalis irányban 1 mm-es

szeletvastagsággal és 1 mm-es átfedéssel, 75 ml 400 mg/ml koncentrációjú, jód alapú kontrasztanyagot (Iomeron 400, Bracco Ltd; Milánó, Olaszország) 4,5 ml/s áramlási sebességgel intravénásan injektálva. A képminőség javítására hibrid iteratív rekonstrukciós technikát használtunk (iDOSE4, Philips Healthcare, Cleveland, OH, USA). A mellkasi és az abdominális artériás negyerek a supraaorticus ágaktól az a. femoralis communisig kerültek leképezésre. A 6 hónapos utánkövetéses CTA-t hasonló, retrospektív EKG-kapuzással végeztük, csökkentett szkennelési tartománnyal, amely a szív és a felszálló aorta területét fedte le. Az SLT detektálása céljából a műbillentyűtasakokat egyenként vizsgáltuk meg a végdiasztolés képsorozatokon. A műbillentyű hosszmetzeti nézetében a tasakok vastagságát a kerettel párhuzamos és arra merőleges tengelyek mentén mértük. SLT-nek megfelelő elváltozásnak tekintettük, ha a tasak átlagos hipodenz megvastagodása meghaladta a 3 mm-t a párhuzamos és a merőleges tengely menti mérések alapján. Az SLT jelenlétét és az érintett tasakok számát dokumentáltuk. Átlagos tasakvastagság < 1 mm esetén a HALT-ot kizártuk (0 pont), 1-2 mm esetén enyhe megvastagodást (1 pont), 3-5 mm között közepes fokú megvastagodást (2 pont), 5 mm felett súlyos hipodenz megvastagodást (3 pont) véleményyeztünk. Az SLT értékelése 3, legalább 5 éves szakmai tapasztalattal bíró radiológus szakorvos megegyezésén alapult. A vizsgálók számára a betegek klinikai és echokardiográfiás paraméterei nem voltak ismertek.

A betegek első, kiindulási (b, baseline) kMRI vizsgálatát általában a 4. posztoperatív napon végeztük el, a kontrollvizsgálatra a 6 hónapos vizit során került sor. A képalkotás 1,5 T MRI szkennelvel (Achieva, Philips Medical Systems), történt 8 csatornás fejtekerccsel. A vizsgálat során FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery), T2-súlyozott, T2* grádiens echo, nagy felbontású, 3D T1-súlyozott grádiens echo szekvenciákat használtunk, és a protokoll tartalmazta a diffúziós tenzoros képalkotást (DTI, diffusion tensor imaging) is. A diffúziós MRI felvételeket egyetlen SSSE (single shot spin echo) technikával (echo-sík képalkotó szekvencia 32 diffúziós kódolási irányban $b=800$ s/mm² és egy $b=0$ méréssel) készítettük. A teljes agyi lefedettséget 2 mm vastag, sorozatos axiális szeletekkel értük el. A diffúziós MRI adatokból diffúzió súlyozott képek (DWI), átlagos diffúzivitási és ADC (apparent diffusion constant) térképek készültek automatikusan az iszkémiás lézióvolumen számítása céljából. A DWI-MRI szolgált az akut, iszkémiás léziók kimutatására a

kórházon belüli és a 6 hónapos kontrollvizsgálat során. A DWI-hiperintenzitások (DWI+) térfogatának (mm³) kiszámításához a manuális szegmentációval nyert lézióterületeket szoroztuk a szeletvastagsággal. A FLAIR leképezés által mutatott magas jelintenzitású WMH-léziók és a gliotikus transzformációk jelezték a krónikus károsodás helyeit, ezeket együttesen vizsgáltuk. A WMH-térfogatok meghatározásához léziószegmentáló programot [toolbox (version 3.0.0) for Statistical Parametric Mapping] használtunk. Az akut DWI-lézió teljes feloldódását véleményeztük, ha a követés során nem észleltünk sem DWI sem FLAIR elváltozásokat ugyanazon a helyen. Gliotikus transzformációt állapítottunk meg, ha a korábbi DWI pozitív lézió helyén elváltozás volt látható a FLAIR felvételeken is.

A vizsgálati paramétereket a következőképpen határoztuk meg:

- A DWI+, akut, iszkémiás elváltozások jelenléte és mennyisége a baseline kMRI-n (bDWI+). Ezek a léziók a műbillentyű-beültetéssel közvetlenül összefüggésbe hozható, procedurális iszkémiás károsodások (bSCIL) jelei.
- A fehérállományi WMH-elváltozások jelenléte és volumene a baseline kMRI-n (bWMH, bWMH-volumen). Ezek a beteg már meglévő, a műbillentyű-beültetésre kerüléskor is fennálló, krónikus agykárosodásának mértékét tükrözik.
- A DWI+, akut, iszkémiás léziók jelenléte és mennyisége a 6 hónapos kontroll során. Ezek a TAVI invazív procedurájával közvetlenül nem összefüggő, a fél éves utánkövetés időszaka alatt kialakult, akut, iszkémiás károsodások (newSCIL, newSCIL-volumen), melyek forrása potenciálisan a szubklinikus műbillentyű-trombózis – a CT-vel igazolt HALT – is lehet.
- Az új fehérállományi WMH-elváltozások jelenléte és volumene a 6 hónapos kMRI-n (newWMH, newWMH-volumen). Ezek magukba foglalják azon léziókat is, melyek a bDWI+ területek transzformációja következtében jöttek létre, illetve forrásuk potenciálisan a szubklinikus műbillentyű-trombózis – a CT-vel igazolt HALT – is lehet.

A kMRI lelet mindig ugyanaz a két, tapasztalt, a többi képalkotó vizsgálat eredményeit nem ismerő, radiológus szakorvos megegyezéssel véleményén alapult.

A klinikai tanulmány végpontjai:

Kutatásunk elsődleges végpontjaiként jelöltük meg

- a feltételezhetően embóliás eredetű, tünetmentes agykárosodás MRI jeleit a 6 hónapos vizsgálat során: DWI+, akut, iszkémiás léziók jelenléte és mennyisége (newSCIL, newSCIL-volumen);
- az új FLAIR elváltozások jelenlétét és volumenét (newWMH, newWMH-volumen) a 6 hónapos vizsgálat során.

Kutatásunk másodlagos végpontjaiként a következő klinikai végpontokat jelöltük meg:

- klinikailag tünetes stroke, TIA a TAVI-t követő 6 hónapban;
- az ACE-összpontszám változása a TAVI előtti és a 6 hónapos felmérés között (6 hónapos Δ ACE);
- bármilyen okú halálozás a 6. hónaptól a mortalitási utánkövetési időszakban [medián utánkövetés 3,1 (2.6; 3.5) év].

6 beteg szenvedett el klinikailag manifeszt periprocedurális stroke-ot, ezen eseteket a tünetmentes agykárosodásra vonatkozó számításokból kihagytuk. A halálozási adatokat az Országos Egészségbiztosítási Pénztár hivatalos halálozási nyilvántartásából szereztük be, és utánkövetés szempontjából egyetlen beteget sem veszítettünk el.

3.2.2. Statisztikai analízis

Minden statisztikai számítást R szoftverrel végeztünk (SPSS version 25.; IBM Corp., Armonk, NY, USA). Az adatok eloszlásának meghatározásához Kolmogorov-Smirnov tesztet használtunk. A folytonos változókat $\text{átlag} \pm \text{SD}$, vagy medián és interkvartilis tartományként adtuk meg. A diszkrét változókat százalékos gyakoriságukkal fejeztük ki. A csoportok közötti összehasonlítás érdekében a folytonos változókat a Student-féle t-próbával teszteltük normál eloszlás esetén, és a Mann-Whitney U-próbával, ha a normális eloszlás feltételezését elvetettük. A különböző időpontokban mért ACE-pontszámok különbségeit párosított Student-féle t-teszt segítségével hasonlítottuk össze. A kategorikus változók közötti különbségeket Fisher-féle egzakt próbával vagy Pearson χ^2 próbával teszteltük. Egy- és többváltozós lineáris regressziós analízist végeztünk annak meghatározására, hogy a HALT összefüggésben áll-e a kMRI végpontokkal vagy a neurokognitív kimenetekkel. Az egyváltozós elemzésekhez a korábbi vizsgálatok és klinikai bizonyítékok alapján várhatóan prediktív értékű paramétereket választotta ki a kutatócsoportunk. Az egyváltozós analízisben

$p < 0.05$ értékkel bíró paramétereket használtuk fel a többváltozós analízisben. Egy- és többváltozós Cox proporcionális hazard modellt használtunk a hazard arányok számításához. A túlélési elemzésben a $p \leq 0,1$ értékkel bíró változókat tettük a többváltozós regressziós elemzésbe, és a HALT-ot forszírozott változóként vezettük be. A korlátozott betegszám miatt az egyváltozós elemzésekbe az adattal rendelkező összes beteget bevontuk, míg a többváltozós modellekbe csak azok a betegek kerültek be, akik az összes tesztelt paraméterrel rendelkeztek. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A mitrális anulusz dinamikus morfológiájának vizsgálata

A három vizsgálati csoportunk (NC: n=18; FED: n=32, BD: n=27) demográfiai jellemzőit és a 2DTTE vizsgálat releváns eredményeit a 3. táblázat foglalja össze (127). A BD csoportba tartozók fiatalabbak voltak a FED-es betegeknél és a kontrolloknál, de nembéli és testméretbéli különbség a 3 csoport között nem volt. A betegcsoportokban gyakoribb volt a diabétesz és a hipertónia előfordulása. A bal kamrai üregméretek és az EF szempontjából a csoportok nem különböztek. Bár a bal pitvari dilatáció mértéke hasonló volt a három kohorszban, a FED-es csoportban jelentősen több volt a súlyos MR, a pszeudokleft és a flail, ami számottevően nagyobb becsült kisvérköri szisztolés nyomással társult.

A mitrális billentyű geometriáját jellemző paramétereket, melyeket a 3DTEE vizsgálatok elemzésével nyertünk, a 4. táblázat foglalja össze (127). Az anulusz és a vitorlák felszíne, az anulusz AP és transzverzális átmérői és a vitorlák non planáris szöge szignifikánsan nagyobbak voltak a DMVD csoportban a kontrollokhöz képest. E tekintetben a BD csoport mutatta a legsúlyosabb eltéréseket, szignifikánsan felülmúlva a FED-es betegek paramétereit. Az anulusz ellipticitása és magassága között nem volt különbség, de a nyeregalak relatív mélységét jellemző AHCWR jelentősen kisebb volt BD-ben, mint FED-ben. A prolapszus összvolumenét és magasságát tekintve szintén a BD mutatta a legsúlyosabb elváltozást.

3. táblázat A vizsgálati csoportok demográfiai és echokardiográfiai adatai.

BD=Barlow-betegség; FED=fibroelasztikus deficiencia; NC=normál kontroll; BSA=body surface area; EF=ejekciós frakció; LV EDV=left ventricular end diastolic volume; LV ESV=left ventricular end systolic volume; LAVi=left atrial volume indexed to BSA; sPAP=systolic pulmonary artery pressure; MR=mitrális regurgitáció

a=szignifikáns eltérés az NC csoporttól

b=szignifikáns eltérés a BD és FED között

	NC (n=18)	FED (n=32)	BD (n=27)
Életkor (év)	57±16	62±12	51±14^b
Nő (n, %)	7 (39%)	13 (41%)	10 (37%)
BSA (m ²)	1,87±0,24	1,95±0,23	1,90±0,19
Hipertónia	10 (57%)	26 (82%)^a	13 (48%)^b
Diabétesz	0	3 (9%)^a	3 (11%)^a
EF (%)	65,4±5,3	67,1±6,1	66,2±5,8
LV EDV (ml)	105,5±29,4	128,2±40,8	133,1±49,9
LV ESV (ml)	37,5±16,5	43,9±12,7	44±18,4
LAVi (ml/m ²)	36,9±8,6	57,7±29,5^a	52,7±13,7^a
sPAP (Hgmm)	29±5	47±16^a	38±8^{a, b}
Mitrális regurgitáció			
nincs	6 (33%)	0^a	0^a
enyhe	11 (61%)	0^a	0^a
közepes	1 (6%)	2 (6%)	11 (41%)^{a, b}
súlyos	0	30 (94%)^a	16 (59%)^{a, b}
Flail	0	26 (81%)^a	10 (37%)^{a, b}
Kleft	0	12 (38%)^a	6 (22%)^{a, b}

4. táblázat A mitrális billentyű geometriájának statikus paraméterei.

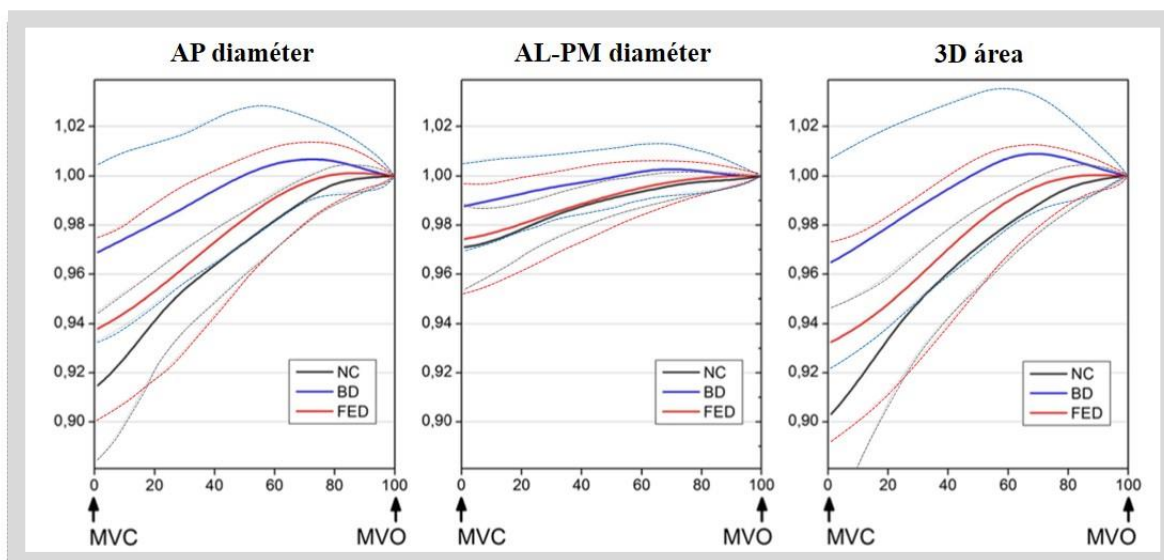
BD=Barlow-betegség; FED=fibroelasztikus deficiencia; NC=normál kontroll; AP=anteroposzterior; AL-PM=anterolaterális-poszteromediális; MAN=mitrális anulusz; AH=annular height; AHCWR=annular height to commissural width ratio

a=szignifikáns eltérés az NC csoporttól

b=szignifikáns eltérés a BD és FED között

	NC (n=18)	FED (n=32)	BD (n=27)
Anuláris paraméterek			
AP diaméter (mm)	30,9±3,5	34,4±3,4^a	37,3±6,0^{a, b}
AL-PM diaméter (mm)	37,7±4,0	43,0±4,1^a	46,6±5,0^{a, b}
3D MAN área (cm ²)	10,6±2,3	13,3±2,4^a	15±2,8^{a, b}
Ellipticitási index (%)	117±29	125±10	126±13
Nonplanáris szög (°)	124,6±7,3	145,6±18,0^a	165,2±20,4^{a, b}
AH (mm)	4,0±1,0	3,7±1,4	4,2±1,5
AHCWR	15,7±3,7	13,9±5,6	13,1±4,1^a
Valvuláris paraméterek			
3D teljes vitorlafelület (cm ²)	11,3±2,7	14,3±2,9^a	18,5±4,9^{a, b}
Prolapszus magassága (mm)	0,8±0,6	5,8±2,6^a	7,5±2,8^{a, b}
Prolapszus volumene (ml)	0,0±0,1	1,2±1,3^a	3,8±2,9^{a, b}

A mitrális billentyű dinamikus modelljei a geometriai paraméterek szisztole alatti időbeli változásáról fontos információt nyújtanak. Az anulusz méretének, AP és transzverzális átmérőinek változását az idő függvényében az 5. ábra szemlélteti (127).



5. ábra. A mitrális anulusz dinamikus alakváltozása szisztolában, az idő függvényében.

A folyamatos változók a végszisztolés értékükre normalizálva vannak. A vastag vonalak az átlagértékeket, a szaggatott vonalak az SD-t jelölik.

BD=Barlow-betegség; FED=fibroelasztikus deficiencia; NC=normál kontroll; MVC=mitral valve closure; MVO=mitral valve opening

A kontrollcsoportban és a FED csoportban a szisztole elején mérhető legkisebb átmérők és área a szisztole végéig egyenletesen nőnek. A FED-es anuluszok dinamikus áreaváltozása diszkrétan marad csak el a kontrollcsoporthoz képest, szignifikánsan csökkent értéket csak a 2D projektált felszín tekintetében mutatva (3D relatív áreaváltozás: FED vs. NC 6,81 vs. 9,69%, $p=NS$; 2D area fraction change: $8,9 \pm 4,6$ vs. $12,2 \pm 5,3\%$; $p < 0,05$). A BD csoportra is jellemző, hogy a diaméterek és az área minimum értékei a szisztole legelején mérhetők, majd növekednek, de a maximumát a szisztole második felében elérő túlnyúlást követően egy teleszisztolés csökkenés is megfigyelhető. E bifázisos jelleg – a végszisztolés értéket meghaladó teleszisztolés csúcs – a transzverzális átmérő-idő görbére kisebb mértékben jellemző, de szembeötlő az AP átmérő és 3D área-idő grafikonokon. Az anulusz hipodinamicitása a Barlow betegeknél a legkifejezettebb. Az eltérés szignifikáns a normálcsoporthoz (BD vs. NC 3D relatív áreaváltozás: 4,40 vs. 9,69%; $p=0,001$; 2D area fraction change: $7,2 \pm 4,5$ vs. $12,2 \pm 5,3\%$; $p < 0,01$) és trendszerű a FED csoporthoz viszonyítva (BD vs. FED 3D

relatív áreaváltozás: 4,40 vs. 6,81%; $p=0,025$; 2D area fraction change: $7,2\pm 4,5$ vs. $8,9\pm 4,6\%$; $p=NS$).

Méréseink jól reprodukálhatónak bizonyultak. Az intraobszerver mérési variabilitás értékei az egyes paraméterek esetén a következők voltak: AP diameter 1,5%, transzverzális diameter: 2,0%, AH 3,1%, 3D MAN área 1,1%.

4.2. A transzkatóteres aorta műbillentyű szubklinikus műbillentyű-trombóziisa

A vizsgálatba 153 aorta sztenózisos beteget vontunk be (életkoruk $78,1\pm 6,3$ év; 44% nő). Minden betegnél öntáguló TAV (Medtronic CoreValve 8%; Medtronic Evolut R 66,3%; St. Jude Medical Portico 25,7%) került beültetésre. TAVI-t megelőző kognitív felmérést 106 betegnél, TAVI-t követő, kórházon belüli felmérést 85 betegnél tudtunk végezni. A TAVI-t követő baseline kMRI vizsgálat 119 betegnél történt meg néhány napon belül [medián 4 (3; 5) nap]. A 6 hónapos kontrollviziten 131 beteg jelent meg. Náluk echokardiográfiát 129 esetben, CTA-t 116-ban, kontroll kMRI-t 118-ban, neurokognitív vizsgálatot 93 esetben tudtunk végezni. Az egyes vizsgálatok elmaradásának leggyakoribb oka a beteg kooperációjának vagy hozzájárulásának hiánya, a vizsgálattal kapcsolatos valamilyen kontraindikációs parameter jelenléte (leggyakrabban a jelentősen beszűkült vesefunkció, illetve a pPM-beültetés) volt. A kiindulási és utánkövetési kMRI, valamint a 6 hónapos CTA vizsgálatok teljes adatkészlete 91 betegnél állt végül rendelkezésünkre. A teljes vizsgálati protokollt hiánytalanul (3 ACE- teszt, 2 TTE, 2 kMRI, 1 CTA) 46 betegnél tudtuk elvégezni.

A HALT prevalenciája és prediktorai

2 betegnél a korai posztoperatív TTE vizsgálat kórosan emelkedett műbillentyű-grádiens állapotot állapított meg még a kórházi tartózkodás alatt, amit klinikai tünetek nem kísértek. Ezen betegeknél akut CTA vizsgálat történt, ami HALT-ot igazolt, őket a további vizsgálatból kizártuk. A 6 hónapos CTA vizsgálat 10 betegnél igazolt HALT-ot (8,7%), a teljes kohorszunkban pedig előfordulási gyakorisága 10% volt. A betegpopuláció jellemzőit a HALT alapján történt bontásban az 5. táblázat tartalmazza (89). A HALT gyakrabban fordult elő a Portico billentyűknél, de a

különbség nem volt statisztikailag szignifikáns (Portico: 20%; Evolut R: 8,3%; CoreValve: 0%; p=0,17). Az orális antikoaguláns terápiában részesülők között a HALT ritkábban fordult elő (8 vs. 45%; p=0,012). Máskülönb a HALT pozitív és negatív csoportok között nem volt eltérés sem a demográfiai, sem az anatómiai, sem a procedurális jellemzők tekintetében.

5. táblázat A vizsgálati csoportok jellemzői a HALT jelenléte szerinti csoportbontásban.

*=A 153 betegből 117 beteg HALT státusza volt ismert. A HALT potenciális rizikófaktorainak megállapításához a HALT pozitív csoportban az összes beteggel számoltunk, akiknél a tanulmány teljes ideje alatt bármikor HALT alakult ki (n=12). A TAVI-t követő antitrombotikus terápia bemutatásánál az összesített betegszám (n=133) a 2, akut HALT pozitív betegből és a 6 hónapos kontrollon megjelent 131 betegből tevődik össze. HALT=hypoattenuated leaflet thickening; BMI=body mass index; COPD=chronic obstructive pulmonary disease; NYHA=New York Heart Association functional class; EF=ejekciós frakció; SAPT/DAPT=single/dual antiplatelet therapy (OAC nélkül); OAC=oral anticoagulant; TAV=transcatheter aortic valve; TAVI=transcatheter aortic valve implantation

	Összes beteg (153)*	HALT negatív (105)	HALT pozitív (12)	P
Klinikai jellemzők				
Életkor (év)	78,1±6,3	78,4±6,3	77,7±4,4	0,74
Nő (n; %)	67/153 (44)	40/105 (38)	8/12 (67)	0,07
BMI (kg/m ²)	28,1±5,6	28,6±5,7	25,6±3,7	0,07
Hipertónia (n; %)	140/153 (92)	93/105 (89)	11/12 (92)	0,99
Diabétesz (n; %)	74/153 (48)	49/105 (47)	5/12 (42)	0,77
Diszlipidémia (n; %)	101/153 (66)	67/105 (64)	7/12 (58)	0,76
Perifériás verőérbetegség (n; %)	120/153 (78)	51/105 (49)	7/12 (58)	0,56
COPD (n; %)	32/153 (21)	20/105 (19)	3/12 (27)	0,70
Pitvarfibrilláció (n; %)	62/153 (41)	39/105 (37)	3/12 (27)	0,99
CHA ₂ DS ₂ -VASc	5,0±1,5	4,7±1,5	5,3±1,4	0,20
Kreatinin (umol/l)	96,9±33,5	91,5±27,7	88,8±23,2	0,75
TAVI előtti EF (%)	52,5±13,0	53,3±12,8	46,9±14,5	0,08
TAVI előtti NYHA osztály				
NYHA II (n; %)	74/153 (48)	52/105 (50)	5/12 (42)	0,77
NYHA III (n; %)	71/153 (46)	47/105 (45)	5/12 (42)	0,99
NYAH IV (n; %)	8/153 (5)	6/105 (6)	2/12 (17)	0,19

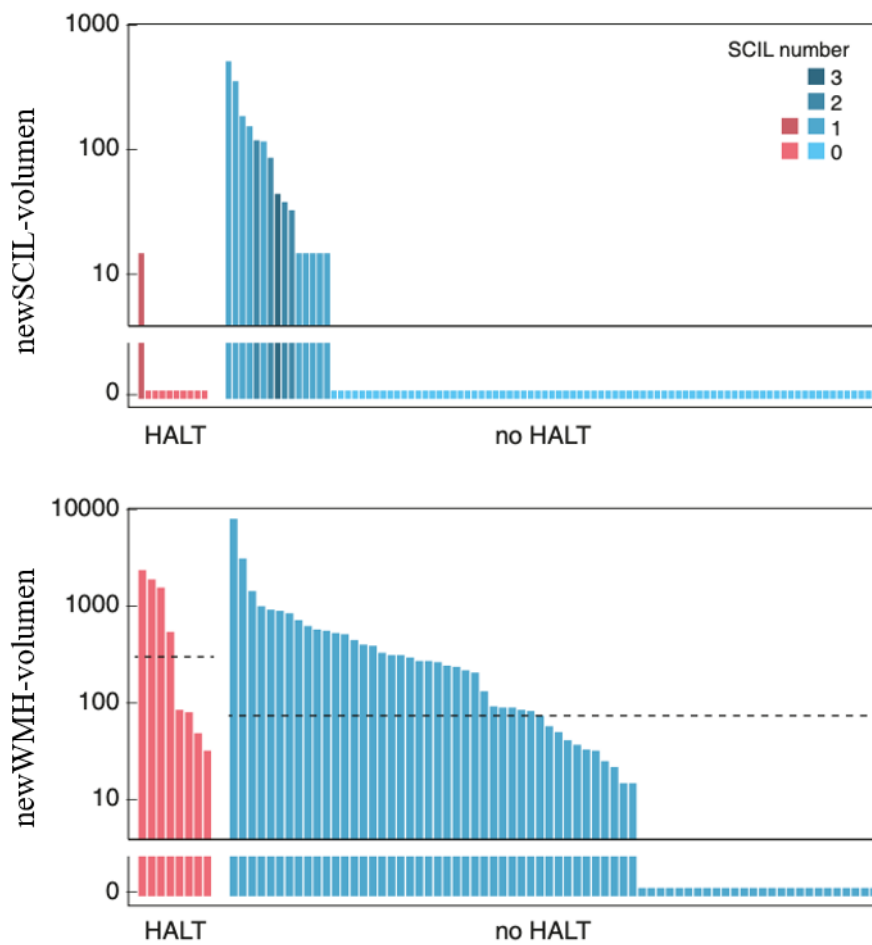
5. táblázat folytatása. A vizsgálati csoportok jellemzői a HALT jelenléte szerinti csoportbontásban.

	Összes beteg (153)*	HALT negatív (105)	HALT pozitív (12)	p
Procedurális jellemzők				
Valve in valve TAVI (n; %)	6/153 (4)	6/105 (6)	0/12 (0)	0,99
TAV típusa				
CoreValve (n; %)	14/153 (9)	8/105 (8)	0/12 (0)	0,99
Evolut R (n; %)	107/153 (70)	77/105 (78)	7/12 (58)	0,32
Portico (n; %)	32/153 (21)	20/105 (19)	5/12 (42)	0,13
Behatolási kapu				
A. fem. comm. (n; %)	143/153 (93)	100/105 (95)	11/12 (92)	0,49
A. subclavia (n; %)	8/153 (5)	5/105 (5)	0/12 (0)	0,99
A. carotis comm. (n; %)	2/153 (1)	0/105 (0)	1/12 (1)	0,11
Előtágítás (n; %)	10/153 (7)	4/105 (4)	2/12 (17)	0,12
Utótágítás (n; %)	111/153 (73)	72/105 (69)	10/12 (83)	0,51
Periprocedurális stroke (n; %)	6/153 (4)	3/105 (3)	0/12 (0)	0,99
TAVI utáni antitrombotikus terápia				
SAPT (n; %)	18/133 (14)	12/105 (11)	3/12 (25)	0,18
DAPT (n; %)	57/133 (43)	43/105 (41)	8/12 (73)	0,13
OAC (n; %)	58/133 (44)	50/105 (45)	1/12 (8)	0,012
OAC kizárólag (n; %)	23/133 (17)	20/105 (19)	0/12 (0)	0,22
OAC+SAPT (n; %)	35/133 (26)	30/105 (29)	1/12 (17)	0,18

4.2.1. Koponya MRI leletek

A posztoperatív kiindulási vizsgálatnál a beavatkozással összefüggő SCIL 106 betegnél (bSCIL: 91%) volt kimutatható [medián léziószám: 6 (2; 10); median lézióvolumen: 222 (87; 590) mm³]. A kiindulási medián bWMH-volumen 19701 (8238; 29995) mm³ volt. 6 hónap múlva a páciensek 16%-ánál jelent meg newSCIL, azonos eloszlásban a HALT pozitív és negatív csoportok között [6. ábra (89)].

A WMH-volumen növekedését mértük 57 betegnél [57/118=48%, medián newWMH-volumen 58 (0; 322) mm³]. NewWMH-k gyakrabban fordultak elő (100 vs. 62%; p=0,047) és a medián newWMH-volumen nagyobb volt (319 vs. 50 mm³; p=0,039) a HALT pozitív betegek körében [6. táblázat (89)]. A posztprocedurálisan észlelt bSCIL-ek 39%-a tűnt el, a többi FLAIR+ elváltozásként kimutatható volt a 6 hónapos kMRI vizsgálat során is.



6. ábra. A newSCIL és a newWMH léziók eloszlása a 6 hónapos koponya MRI vizsgálatok során a HALT pozitív és HALT negatív csoportokban. Az y tengely logaritmikus. A horizontális szaggatott vonalak a medián értékeket jelölik. A medián érték 0 a felső panelen mindkét csoportban. HALT=hypoattenuated leaflet thickening; SCIL=silent cerebral ischemic lesion; WMH=white matter hyperintensity

6. táblázat. A vizsgálati csoportok 6 hónapos utánkövetés adatai HALT pozitív és HALT negatív csoportbontásban. A zárójeles, dőlt betűs elemszámok azt mutatják, hány betegnél állt az adat rendelkezésre. A HALT pozitív csoport elemszáma nem tartalmazza a 2, akut HALT pozitív beteget. a=mindkét esetben TIA; AMG=aortic mean gradient; SCIL=silent cerebral ischemic lesion; WMH=white matter hyperintensity; ACE=Addenbrooke's Cognitive Examination; TIA=transient ischemic attack; 6 hónapos Δ ACE=az ACE-pontszám változása az első, TAVI előtti kognitív teszt és a 6 hónapos teszt között

	Összes beteg (131)	HALT negatív (105)	HALT pozitív (10)	p
Echokardiográfia				
6 hónapos Aorta V _{max} (m/s)	2,0±0,5 (129)	2,0±0,5 (103)	1,9±0,5 (10)	0,58
6 hónapos AMG (Hgmm)	8,5±5,5 (129)	8,5±5,8 (103)	8,7±4,6 (10)	0,93
6 hónapos koponya MRI				
6 hónapos newSCIL (n; %)	19/118 (16)	15/93 (16)	1/10 (10)	0,99
6 hónapos newSCIL-volumen (mm ³ , median [IQR])	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0,71
6 hónapos newSCIL-volumen (mm ³ , mean±SD)	17±68	19±71	2±5	0,71
6 hónapos newWMH (n; %)	57/87 (66)	43/69 (62)	8/8 (100)	0,047
6 hónapos newWMH-volumen (mm ³ , median [IQR])	58 (0;322)	50 (0;312)	319 (72;1656)	0,039
Neurokognitív paraméterek				
TIA/stroke/szisztémás embolizáció (n; %)	2 ^a /131 (2)	2/106 (2)	0/10 (0)	0,99
TAVI előtti ACE-pontszám	72,2±12,3 (106)	73,2±12,6 (71)	78,8±12,7 (5)	0,40
6 hónapos ACE-pontszám	73,7±12,9 (93)	74,6±12,4 (76)	75,8±15,6 (5)	0,84
6 hónapos Δ ACE	1,3±8,5 (73)	1,0±8,5 (61)	-3,5±6,4 (2)	0,46

4.2.2. A koponya MRI leletek és a HALT összefüggése

Egyváltozós regressziós analízissel nem volt összefüggés a HALT és a newSCIL száma és volumene között. Ezzel szemben a HALT szignifikáns összefüggést mutatott a newWMH-volumen értékkel (beta: 0,69; 95% CI: 0,08-1,32; p=0,028). A pitvarfibrilláció a tünetmentes agykárosodás jól ismert rizikófaktora. Tanulmányunkban nem találtunk összefüggést a pitvarfibrilláció és a newSCIL jelenléte és volumene között, aminek kézenfekvő magyarázata a betegek hatékony stroke-preventív, antikoaguláns terápiaja lehet. A CHA₂DS₂-VASc pontszám az embóliás kockázat kumulatív mutatója, de önmagában nem teszi szükségessé az antikoaguláns kezelés beállítását. A tünetmentes embóliás terhelés potenciális meghatározóit keresve megvizsgáltuk, hogy a CHA₂DS₂-VASc pontszám mutat-e összefüggést a tünetmentes agykárosodás jeleivel és azt találtuk, hogy a CHA₂DS₂-VASc pontszám szignifikánsan

összefügg a 6 hónapnál mért newSCIL-volumen értékkel (beta: 0,05; 95% CI: 0,001-0,09; $p=0,047$). A newWMH-volumennel viszont ilyen összefüggés nem volt igazolható. A procedurális bSCIL hozzájárul a WMH-léziók szaporodásához, ezért nem volt meglepő, hogy szoros összefüggést mutatott a newWMH-volumen értékkel a 6 hónapos kontroll során (beta: 0,7; 95% CI: 0,53-0,89; $p<0,001$). A HALT-ot és a bSCIL-volumen is tartalmazó többváltozós analízissel mindkét paraméter a newWMH-volumen szignifikáns meghatározója maradt [7. táblázat (89)].

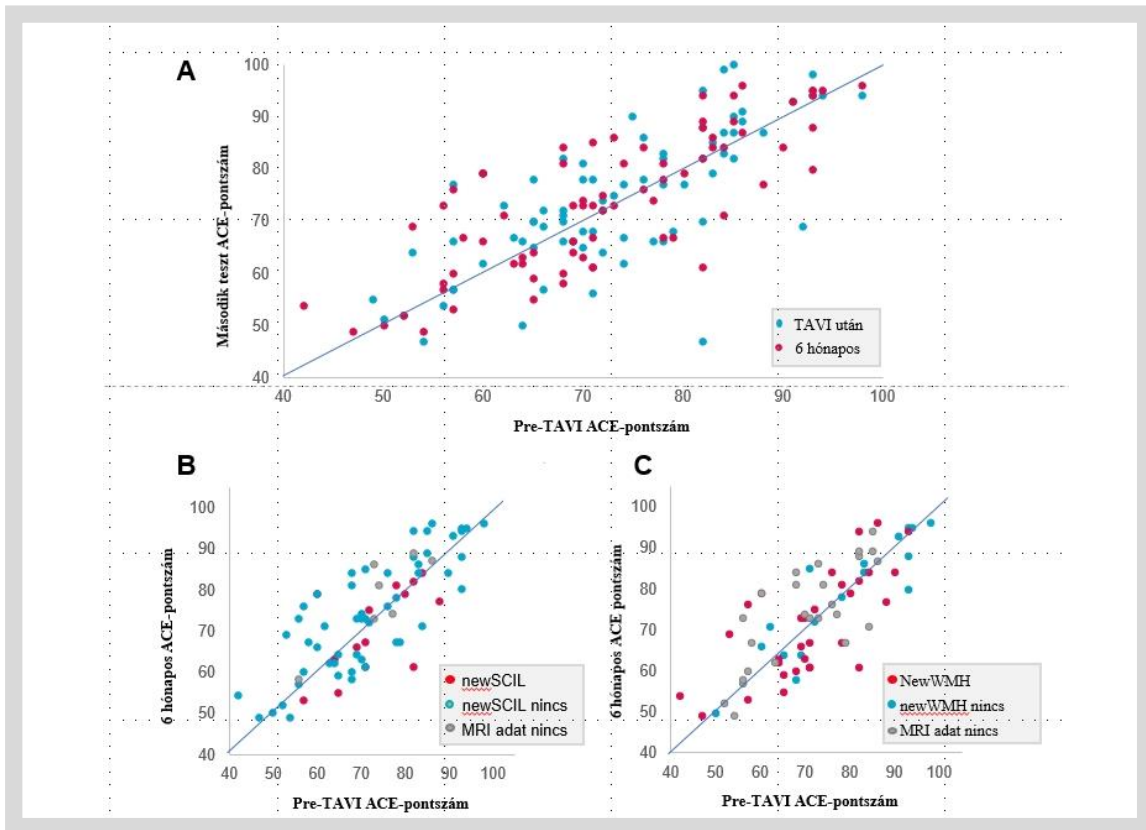
7. táblázat A szubklinikus koponya MRI léziók prediktorai.

HALT=hypoattenuated leaflet thickening; 6 hónapos newSCIL-volumen=silent cerebral ischemic lesion a 6 hónapos MRI-n; 6 hónapos newWMH=white matter hyperintensity a 6 hónapos MRI-n, ami a baseline MRI vizsgálaton nem ábrázolódott; bSCIL-volumen=silent cerebral ischemic lesion a baseline MRI-n (procedurális)

	Univariáns analízis			Multivariáns analízis		
	beta	95% CI	p	beta	95% CI	p
6 hónapos new SCIL-volumen						
HALT	-0,11	-0,37–0,14	0,38			
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,05	0,00–0,09	0,047			
Pitvarfibrilláció	0,08	-0,07–0,23	0,27			
6-hónapos newWMH-volumen						
HALT	0,69	0,08–1,32	0,028	0,79	0,20–1,39	0,009
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0,09	-0,03–0,21	0,16			
Pitvarfibrilláció	0,15	-0,03–0,34	0,11			
Procedurális bSCIL-volumen	0,71	0,53–0,89	<0,001	0,58	0,18–1,00	<0,001

4.2.3. A neurokognitív funkció változása és annak meghatározói

A betegkohorsz átlagos kognitív teljesítménye nem változott a fél éves utánkövetési időszak alatt (preoperatív, posztoperatív, 6 hónapos ACE-pontszámok: 72,2±12,3; 74,1±13,3; 73,7±12,9; $p>0,05$ minden esetben). Az egyes betegek kognitív funkciójának változását a 7. ábra mutatja be (89).



7. ábra Az egyes betegek kognitív útvonala a vizsgálat alatt.

A, Az összes beteg kognitív útvonala, akinél a teszteredmények rendelkezésre álltak. A kék pontok az ACE-pontszám változását jelölik a TAVI előtti és közvetlen utáni tesztek között, a piros pontok az ACE-pontszám változását jelölik a TAVI előtti és a 6 hónapos tesztek között.

B, Az ACE-pontszámok változása a TAVI előtti és a 6 hónapos tesztek között a newSCIL szerinti csoportbontásban. A piros pontok jelölik a betegeket, akiknél newSCIL volt detektálható, a kék pontok, akiknél newSCIL nem volt detektálható, a szürke pontok, akiknél nem állt rendelkezésre MRI adat.

C, Az ACE-pontszámok változása a TAVI előtti és a 6 hónapos tesztek között a newWMH szerinti csoportbontásban. A piros pontok jelölik a betegeket, akiknél newWMH volt detektálható, a kék pontok, akiknél newWMH nem volt detektálható, a szürke pontok, akiknél nem állt rendelkezésre MRI adat.

TAVI=transcatheter aortic valve replacement; ACE=Addenbrooke's Cognitive Examination; SCIL=silent cerebral ischemic lesion; WMH=white matter hyperintensity

Kerestük a TAVI előtti neurokognitív teljesítmény és a különböző klinikai paraméterek közötti összefüggéseket. Egyváltozós lineáris analízisben a pre-TAVI ACE-pontszám összefüggött a betegek korával, képzettségi szintjével, CHA₂DS₂-VASC pontszámával, a sztenotikus aorta billentyű nyitási áréájával és a kiindulási bWMH-volumennel. Többváltozós analízisben ezek közül csak az életkor és a képzettségi szint maradt prediktor. A 6 hónapos Δ ACE nem függött össze sem a procedurális bSCIL-volumennel, illetve ezen iszkémiás léziók gliotikus transzformációjával, sem a newWMH-volumen értékkel, de szignifikáns negatív korrelációt mutatott a newSCIL-volumennel. Jelentős fordított arányú összefüggés állt fent a 6 hónapos Δ ACE és a

TAVI előtti ACE-pontszám között, tehát a leggyengébb kognitív teljesítményt nyújtó aorta sztenózisos betegek javultak legtöbbet kognitív teljesítményük tekintetében 8. táblázat (89).

8. táblázat. A betegek baseline kognitív funkciójának és kognitív útvonalának prediktorai.

ACE=Addenbrooke's Cognitive Examination; AVA=aortic valve area; SCIL=silent cerebral ischemic lesion; WMH=white matter hyperintensity; 6-month Δ ACE=az ACE-pontszám változása a TAVI előtti és a 6 hónapos tesztek között

	Univariáns analízis			Multivariáns analízis		
	beta	95% CI	p	beta	95% CI	p
TAVI előtti ACE-pontszám						
Életkor	-0,56	-0,88– -0,88	<0,001	-0,81	-1,34– -0,27	<0,001
Tanulmányi évek	1,41	0,87–1,95	<0,001	1,88	1,10–2,65	<0,001
TAVI előtti AVA	18,56	4,84–32,29	0,009			
CHA ₂ DS ₂ -VASc	-1,66	-3,10– -0,23	0,023			
Baseline WMH-volumen	-7,95	-14,72– -1,18	0,022			
6 hónapos ΔACE						
Életkor	0,40	-0,43–0,18	0,40			
Tanulmányi évek	0,01	-0,50–0,53	0,96			
TAVI előtti AVA	-2,88	-15,45–9,70	0,65			
CHA ₂ DS ₂ -VASc	-0,37	-1,57–0,83	0,54			
Baseline WMH-volumen	-0,82	-5,73–4,09	0,74			
Baseline SCIL-volumen	-0,39	-3,54–2,75	0,80			
TAVI előtti ACE-pontszám	-0,19	-0,35– -0,05	0,011	-0,18	-0,34– -0,03	0,024
6 hónapos newWMH-volumen	0,18	-2,76–3,12	0,90			
6 hónapos newSCIL-volumen	-4,69	-9,13– -0,27	0,038	-4,44	-8,73– -0,16	0,042
Gliotikus hegek a baseline SCIL-ből	-0,23	-5,51–5,06	0,93			

4.2.4. Cerebrovaszkuláris események és mortalitás

A 6 hónapos kontrollon 131 beteg jelent meg, akik közül 115 betegnél tudtunk CTA vizsgálatot végezni az SLT megítélésére és 10 betegnél találtunk HALT-ot (8,7%). A 6 hónap alatt 2 beteg szenvedett el TIA-t, náluk HALT nem volt igazolható. Stroke nem fordult elő a betegpopulációnkban. A halálozás szempontjából középtávú utánkövetési adatok állnak rendelkezésünkre, a medián utánkövetési idő 3,1 (2,6; 3,5) év volt. Ez idő alatt 35 haláleset fordult elő, közülük 25 beteg HALT-státusza volt

ismert. Az összhalálozásban nem volt különbség a HALT pozitív és HALT negatív betegek között (6,2 vs. 7,3 haláleset/100 betegév). Egyváltozós Cox regressziós modellel a HALT nem függött össze a mortalitással [$p=0,84$; hazard ratio (HR): 0,86; 95% CI 0,2-3,7]. A koponya MRI vizsgálati leleteket tekintve sem a bSCIL, sem a 6 hónapos newSCIL, sem a 6 hónapos newWMH nem bizonyult a mortalitás prediktorának. Többváltozós modellben viszont a procedurális tünetmentes iszkémiás léziókból származó gliotikus hegek a 6 hónapos kMRI vizsgálatnál szignifikánsan összefüggtek a mortalitás növekedésével ($p>0,01$; HR: 7,8; 95% CI 1,633-37,260), csakúgy, mint a pitvarfibrilláció és a korábban elszenvedett miokardiális infarktus.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. A mitrális anulusz dinamikus morfológiájának vizsgálata

A mitrális regurgitáció világszerte a második leggyakoribb billentyűbetegség (1), amely közepes fokú és súlyos esetben fokozott morbiditással és mortalitással jár, és súlyos esetben szívsebészeti rekonstrukciója javasolt, amennyiben lehetséges (30). A primer MR leggyakoribb oka a mixomatózus mitrális billentyűbetegség. E gyűjtőfogalom a mixomatózus prolapszus különböző etiológiájú formáinak széles fenotípusspektrumát foglalja magában. Kutatásunkban célul tűztük ki a mitrális apparátus jellegzetes morfológiai és dinamikus jellemzőinek szelektív vizsgálatát a DMVD két fő formájában, a Barlow-kórban és a fibroelasztikus deficienciában. Alapfeltételezésünk szerint a degeneratív mitrális billentyűbetegség különböző formái nemcsak a billentyű morfológiájában, hanem a mitrális anulusz funkcionális jellemzőinek tekintetében is különböznek, ami befolyásolhatja a választandó sebészi plasztikai megoldást.

A mitrális billentyű méreteit jellemző 3DE paraméterek (anulusz-área és átmérők, vitorlák felszíni áréája) alapján DMVD-ben a MAN és a vitorlák jelentősen megnagyobbodottak a normál billentyűhöz képest, amit számos irodalmi adat támaszt alá a 3DE megjelenése óta (47, 128, 129). Betegeiket a DMVD spektrumon 5 főcsoportba osztva (FED, FED+, Forme fruste, BD MAD-, BD MAD+) Viani és mtsai. kimutatták, hogy a degeneratív fenotípusspektrumon az enyhe formától (FED) a legkomplexebb forma (BD MAD+) felé haladva a billentyű 3D méreteit jellemző paraméterek folytonosan nőnek (130). Ezzel egybehangzóan BD betegek anuláris átmérői és anuláris áréája szignifikánsan nagyobbak voltak, mint a FED-es betegeké. Figyelembe véve, hogy a két csoport között nem volt különbség a kamrai és pitvari üregméreteiben és a FED-es csoportban súlyosabb volt az MR, felmerül a gyanú, hogy BD-ben az anulusz dilatáció elsődleges kóroki jelentőséggel bír. Bár e hipotézis még igazolásra szorul, egyes közlemények a vitorlafelszínnek extenzív növekedését BD-ben részben az anulusztágulást ellensúlyozó, kompenzatorikus folyamatként értelmezik (21). Ennek alapja, hogy az anulusz tágulása által kialakuló fokozott ínhúrfeszülést a vitorlafelszínnek görbületének változása a prolapszus kialakulásakor

némileg csökkenti (131). A prolapszus összvolumenét és magasságát tekintve a BD csoportban szignifikánsan súlyosabb volt a lézió a FED-es csoporthoz képest, ami nem meglepő, mert az irodalmi adatok is teljesen egybehangzóak abban a vonatkozásban, hogy a Barlow-betegséget a kiterjedt, mindkét vitorlát multiszegmentálisan érintő prolapszus jellemzi. Fontos azonban kiemelni, hogy a degeneratív MR súlyosságához viszonyítva is jelentősebb a vitorlák remodellingje BD-ben (21, 47, 132), amit saját eredményeink is alátámasztottak: a Barlow fenotípus nem járt nagyobb regurgitációs orificiummal és volumennel, mint a FED. A vitorlák globális és szegmentális redundanciájának ismerete jelentősen hozzájárulhat a vitorlarezekció nagyságának és optimális helyének megválasztásához a plasztikai műtét tervezésekor. Az anulusz ovális alakjára utaló ellipticitási index nem különbözött a három csoportunk között, ami arra utal, hogy az AP és a transzverzális átmérők növekedése arányos volt. Egyes közlemények a MAN szférikus remodellingjéről számolnak be DMVD-ben (21, 27), amit az AP diameter aránytalan nyúlása okoz. Szöveti szerkezetéből fakadóan az anulusz elsősorban a szabadkamrafali íve mentén tud tágulni – ami az AP átmérőt jobban növeli –, ezért alakja torzul, kerekdeddé válik. Ez jól ismert jelenség iszkémiás és atriális funkcionális regurgitációban is (133, 134). A szférikus remodelling a vitorlákat eltávolítja egymástól, ez a koaptáció minőségének romlását eredményezi, és MR kialakulásához vezet. Nem véletlen, hogy minden anuloplasztikai megoldás restriktív jellegű, vagyis többek között a MAN AP átmérőjének csökkentésére törekszik pl. alulméretezett ring beültetésével. E gondolatmenetet folytatva fejlesztették ki az ún. etiológiaszpecifikus gyűrűket, amelyek 2 befelé néző, konvex görbületük miatt kutyacsontformájúak, és az anuluszt az AP tengely mentén centrálisan (Geoform ring) vagy mediálisan (ETlogix ring) aszimmetrikusan, nagyobb mértékben szűkítik. Az AP diameter tartósabb stabilizálása jelentheti a komplett gyűrűk előnyét a C-alakúakkal szemben (26). E tekintetben a merev gyűrűk is hatékonyabbak, mint a flexibilis ringek, ezért használatuk csökkenti az MR kiújulásának veszélyét (135). MVP-ben a vitorlák non planáris szögének növekedése azt jelzi, hogy a koaptációs vonal a szabályos intraventrális pozíciójából megemelkedett a pitvar irányában. Ez is óhatatlanul együttjár az összefekvő vitorlafelület által kialakított koaptációs felszín csökkenésével és az MR kialakulásának egyik fő oka. A non planáris vitorlaállási szög vonatkozásában mindhárom csoportunk között szignifikáns különbség volt, a

legnagyobb szöveget a BD csoportban mértük. Az anulusz 3D nyeregalakját leíró paraméter az AHCWR, normálértékét a legtöbb forrás 20-26% között adja meg (129). Mivel az anulusz magassága a csoportok között nem különbözött, de a mixomatózus billentyűk transzverzális dimenziói nagyobbak voltak, az AHCWR DMVD-ben kisebbnek adódott a normál kontrollokhoz viszonyítva, ami megegyezik az irodalmi adatokkal (21, 25, 130). A FED és a NC között a különbség nem volt jelentős, FED esetén a MAN 3D alakja közel áll a fiziológiáshoz. Ezzel szemben Barlow-betegségben az anulusz igen nagymértékben ellapult. Az anulusz ellapulásának súlyos következménye, hogy megnő és egyenlőtlené válik mind a vitorlákat, mind az ínhúrokat érő biomechanikai terhelés (25, 129, 136). In vivo állatmodellekben az AML felületi terhelésének 19%-os, a PML felületi terhelésének 78%-os növekedését mutatták ki ellapult anulusz esetén. Lee és mtsai. úttörő, 3DE tanulmányukban igazolták, hogy mitrális prolapszusban szoros negatív korreláció van az AHCWR értéke és a vitorlák redundanciája, a prolapszus volumene és az ínhúruptura gyakorisága között (129). Az ínhúruptura előfordulási gyakorisága drámaian nő, ha az AHCWR értéke 15% alá csökken. Mivel az MVP-ben a billentyűelégtelenség progressziójának üteme megjósolhatatlan, az anulusz torzulásának 3DTEE-vel történő monitorozása segíthet pl. az ínhúrupturára fokozott kockázatú betegek felismerésében. A MAN ellapulása csökkenti a vitorlák koaptációját is, ezzel is súlyosbítva az MR-t. Az anulusz és a billentyű többi szerkezeti eleme közötti kölcsönhatások az egyre kedvezőtlenebb biomechanika és az MR progressziójának ördögi köréhez vezetnek. A fiziológiás nyeregalak visszaállításának gondolata vezetett a szívsebészeti műtéteknél használt, ún. physio ringek kifejlesztéséhez, amelyek 3D formája az anulusz élettani alakját utánozza. Megjelentek már középtávú utánkövetési adatok is, melyek kitűnő, 94%-os reoperációmentességről számolnak be alkalmazásukkor (137). Annak dacára, hogy az eddig említett morfológiai jellemzők mindegyikében a BD csoport mutatott súlyosabb eltéréseket, a nagyfokú mitrális regurgitáció prevalenciája szignifikánsan nagyobb volt a FED-es kohorszban, ami valószínűleg az ínhúruptura és a pszeudokleffek gyakoribb előfordulásával függ össze. A pszeudokleffek kialakulásáról és jelentőségéről még keveset tudunk. Mantovani és mtsai. súlyos MR miatt műtetre kerülő betegek intraoperatív 3DTEE vizsgálatait elemezték (44). Megállapították, hogy a pszeudokleff az MMVD spektrum jellegzetessége, leginkább monoszegmentális prolapszusban fordul

elő a prolabáló és nem prolabáló szegmenshatáron, P2/P1 vagy P2/P3 lokalizációban. Tanulmányukban jelenlétük sem az MVP morfológiai jellemzőivel (anulusz dilatáció, prolapszus nagysága), sem az MR súlyosságával nem függött össze. Egy másik tanulmányban MVP-s betegek 85%-ában találtak pszeudoklejteket, melyek 65%-án keresztül áramlás volt kimutatható (138). Ma még nem tudjuk, hogy a pszeudoklejteket a progresszív degeneratív folyamat anatómiai szubsztrátjai-e vagy inkább következményei. Klinikai jelentőségüket az adja, hogy amennyiben sebészi plasztika során a zárásuk elmarad, az a mitrális insuficiencia kiújulásához vezethet. A pszeudoklejteket megnyílása hasonló módon veszélyezteti a transzkatóeris edge-to-edge plasztikák sikerét is. Kimutatásukra a 2D echokardiográfia nem alkalmas, a 3DTEE szenzitivitása (100%) és specificitása (94%) is igen magas, de a térbeli felbontás korlátai miatt előfordulhatnak álpozitív esetek. A 80-as évek közepe óta az ínhúruptura leggyakoribb oka a DMVD, megelőzve az IE-t és a reumás szívbetegséget (139). Eredményeinkkel egybehangzóan a DMVD fenotípusokat összehasonlító cikkek szinte kivétel nélkül megemlítik az ínhúruptura sokkal gyakoribb előfordulását FED-ben, mint BD-ben, ami erősíti a feltételezést, hogy az ínhúrok degenerációja a primer kóros tényező. Az MR a mitrális prolapszus természetes velejárója az effektív koaptációt csökkentő számos tényező együttes jelenléte következtében. Amíg az MR kialakulásának oka csak a billentyűgeometria torzulása a mixomatózus folyamatok szövődésének, addig a regurgitáció progressziója lassú, kb. 5,9 ml/év (140). Amikor az ínhúruptura bekövetkezik, akkor az MR akutan, nagymértékben romlik – akár terhesség klinikai tüneteket is okozva –, és további progressziója is felgyorsul (kb. 18,4 ml/év).

A mitrális apparátus dinamikus alakváltozását a szív ciklus során Ormiston és mtsai. írták le először az 1980-as évek elején a billentyű 3D alakját 2D felvételekből rekonstruálva (28, 141). A valós idejű 3DE megjelenésének és lendületes fejlődésének köszönhetően ma már számos adat áll rendelkezésünkre a fiziológiai billentyűműködésről és a degeneratív billentyűbetegségekről is ezzel kapcsolatban. A degeneratív mitrális billentyű dinamikáját taglaló közlemények meglehetősen ellentmondásosak, aminek magyarázatát részben a módszertani különbségek és a kontrakció jellemzésére eltérően kiválasztott paraméterek adják. A 3D analízis módszertana a képalkotás és az elemző szoftverek dinamikus fejlődésével folyamatosan

változik, egységes nemzetközi ajánlás jelenleg még nincsen. Mindehhez hozzájárul az elemzések vizsgálófüggősége, bár ennek mértéke a félautomata és automata szoftverek megjelenésével csökkenő tendenciát mutat. Az eltérő eredményeket magyarázó másik kulcsfontosságú ok a DMVD heterogenitása, amit a publikációk nem vettek figyelembe. Tudományos közleményünk az elsők között vizsgálta a FED és BD fenotípusok dinamikus geometriáját egymástól elkülönítve. Kutatásunkban a mitrális anulusz szisztolés formaváltozására és kontraktilitására összpontosítottunk.

Fiziológiásan a szisztole legelején a MAN AP diamétere nagyobb mértékben, transzverzális diamétere kisebb mértékben csökken. A kommisszúrák apikális irányú süllyedésével a MAN magassága nő, nyeregalakja mélyül (ventricular-annular coupling) és a 3D, valamint 2D projektált területe rapidan csökken. Ez a kontrakció már a végdiasztolében – a pitvari összehúzódással egyidejűleg – megkezdődik, és elősegíti a vitorlák összefekvésését, amikor az intraventrikuláris nyomás még alacsony és a kamrai záróerők gyengék (27, 142, 143). E konformációs változásnak kulcsszerepe van a koraszisztolés regurgitáció megakadályozásában. A kontrakció maximuma a szisztole második negyedében van. Ezt követően, a szisztole második felében egy lassú ütemű, majd az izovolumetriás relaxáció alatt gyors ütemű visszarendeződés (tágulás) történik. E relaxációs folyamat a diasztole folyamán komplettálódik, bár ebben a fázisban az alakváltozás mértéke már csekély.

A MAN dinamicitásának változását DMVD-ben vizsgáló tanulmányok eredményei igencsak inkonzisztensek: egyesek csökkent kontraktilitásról (128, 141), mások megtartott vagy fokozott kontraktilitásról számolnak be (142, 144, 145). A cikkek egybevetését rendkívüli módon nehezíti a mért paraméterek és a vizsgálati metodikák különbözősége. Kutatásunkban az anulusz dinamicitását a szisztolés 3D felszín, illetve annak 2D síkra projektált vetületének relatív változásával jellemeztük. Az NC-hez viszonyítva mindkét betegcsoport anuluszkontraktilitása csökkentnek bizonyult. Fibroelasztikus deficienciában a kontraktilitáscsökkenés enyhe fokú, és a kontrakció mintázata szabályos volt, az anulusz dinamikája az egészséges kontrolloktól nem tért el nagymértékben. A minimum értékek a szisztole elején, a maximum értékek a szisztole végén jelentkeztek és az áreacsökkenés elsősorban a jelentősebb AP diamétercsökkenés következménye volt, mivel a transzverzális átmérő relatíve változatlanak bizonyult. Az irodalmi adatok egybehangzók eredményeinkkel (21, 128).

FED esetén tehát az anulusz méretét és funkcióját tekintve kisebb mértékben tér el a szabályostól, és az eltérések valószínűleg az MR másodlagos következményei. Barlow-betegségben súlyosabb a hipokontraktilitás, és a kontrakciós mintázat is patológiás. A protosizisztolés minimumot követően mindkét átmérő jelentősen nő, és az áréával együtt megfigyelhető egy teleszisztolés túlnyúlás is a végszisztolés értékekhez képest. Levack és mtsai. közel azonos metodikával vizsgáltak mixomatózus billentyűbetegeket és hasonló anuluszkinetikáról számoltak be (145). Van adat a nyeregalak mélyülésének késéséről és csökkent mértékéről is (21, 128). A protosizisztolés hypokontraktilitás és a teleszisztolés túlnyúlás a regurgitációt súlyosbítja, és az anulusz további dilatációjához és következményes diszfunkciójához vezet. A teleszisztolés nyúlás magyarázatot szolgáltat a regurgitáció jól ismert teleszisztolés erősödésére is. Mérési eredményeink – az intenzív AL-PM diaméteringadozás és ezen átmérő, valamint az AP diaméter és área teleszisztolés túlfeszülése – az anulusz fokozott disztenzibilitására és elaszticitására utalnak, ami miatt az anulusz instabil és a kamrai szisztolés nyomásemelkedéssel szembeni ellenállóképessége csökkent. Ismert a 3D vitorlafelszín intenzív teleszisztolés növekedése is BD-ben (21). Nem meglepő tehát, hogy a vitorlák biomechanikai tulajdonságaival kapcsolatban is fokozott tágulékonyságot és rugalmasságot igazoltak ebben a betegségben, amint azt a korábbiakban említettük. A patológiás anuluszkinetika emlékeztet a MAD-os betegek 2DTTE-vel látható kóros anuluszmozgására, az ún. curlingre. Bár a 3D elemzés során a MAD vizsgálatára nem tértünk ki, BD-ben prevalenciája ismerten magas.

Felmerül a kérdés, hogy eredményeink befolyásolhatják-e a sebészi technikát és a ringválasztást mitrális plasztika során. A plasztikai műtétek végső feladata az optimális koaptáció újbóli kialakítása, amihez az anuloplasztika elvileg 3 cél megvalósításával tud hozzájárulni: 1. az anulusz fiziológiás alakjának helyreállítása; 2. az anulusz stabilizálása, további dilatációjának megakadályozása; 3. az anulusz dinamikájának megőrzése. Bár terjedelmes irodalma van a számtalan anuloplasztikai eszköz mitrális anuluszra gyakorolt hatásának, a választás gyakran csak a sebész preferenciáján múlik (146). A ring hajlékonyságát tekintve igazolt tény, hogy a rigid és szemi-rigid ringek hatékonyak az anuluszdilatáció kivédésében, de a MAN ciklikus alakváltozását gátolják. A flexibilis ringek részlegesen megőrzik az

anuluszkontrakciót (147, 148), hátrányuk viszont, hogy az anulusztágulás kivédésében kevésbé hatásosak, ami csökkenti a plaztika durabilitását. A komplett ringek anuluszszűkítő és stabilizáló hatása szintén erőteljesebb, mint a parciális ringeké. Használatukkal az MR kiújulásának veszélye kisebb, de jelentősebb csökkenést idéznek elő az anulusz magasságában (144). A nyeregalakú ringek előnye a lapos ringekkel szemben, hogy a fiziológiás vitorlaalakot és mobilitást jobban megőrzik, ezáltal jobb koaptációt biztosítanak (149). A fenti kép alapján az irodalom leginkább flexibilis, inkomplett vagy nyeregalakú gyűrű beültetését javasolja MVP-ben (150). Számos klinikai tanulmány vizsgálta a különböző ringek klinikai kimenetelre gyakorolt hatását. Az eredmények eddig ellentmondásosak. Chang és mtsai. prospektív, randomizált, különféle etiológiájú MR-ben végzett vizsgálatukban nem tudtak különbséget kimutatni a flexibilis és a rigid ring között a hosszútávú klinikai kimenetel tekintetében (151). Ennek legvalószínűbb oka, hogy nem vették figyelembe a mitrális anulusz kóreredit szerinti eltérő karakterisztikáját. A különböző ringek klinikai hasznát a DMVD differens alcsoportjaiban összehasonlító tanulmány még nem ismert. Kutatási eredményeink alapján mi azt feltételezzük, hogy a flexibilis ring beültetése klinikai haszonnal járhat FED esetén, amikor a MAN kontraktilitása többé-kevésbé megtartott, ellenben haszontalan BD-ben, súlyosan diszfunkcionális anulusz esetén. Ebben a betegcsoportban az anulusz progresszív dilatációját megakadályozó merev, komplett gyűrűk tűnnek előnyösnek, mivel az anulusz kontraktilitásának visszaállítására semmilyen ringgel nincs esély. Ilyen ring választása a költséghatékonyság szempontjából is sokkal előnyösebb. Chen és mtsai. megerősítették, hogy a flexibilis, C-alakú band nem képes kedvezően befolyásolni a már súlyosan károsodott anuluszdinamikát (152). A vitorlarezekciós sebészi megoldásoknál a rezekció szükséges nagyságát jelenleg a sebész kvalitatíve ítéli meg nem dobogó, petyhüdt szíven, melynek pontossága kérdéses, főleg, ha a sebész tapasztalatlan. A mitrális billentyű 3D kvantitatív analízise – a 3D modellekből nyert paraméterek – a rezekció pontosabb, standardizált tervezését és kivitelezését teszik lehetővé, ami különösen fontos az enyhébb vitorlaredundancia miatt FED esetén. A beültetendő műínhúrok hosszának pontos meghatározását is elősegítheti a 3D kvantifikáció, kiváltképp Barlow-betegségben, amikor a prolapszusvolumen és magasság fokozódását, valamint a vitorlafelszínek teleszisztolés megnyúlását is figyelembe kell venni. A jövőben további

vizsgálatok szükségesek a mitrális billentyű preoperatív és posztoperatív 3D karakterizációjának hasznára vonatkozóan, meghatározandó, hogy a részletes 3D analízis hozzá járul-e a plasztikai sikerráta növekedéséhez, a plasztika durabilitásához és ezek által a klinikai kimenetel javulásához.

5.2. Limitációk

Vizsgálatunkban a primer, degeneratív mitrális billentyűbetegségben szenvedő betegkohorszunk elemszáma limitált volt, de meghaladta a témakörben megjelent, releváns publikációk elemszámait. A betegek FED és BD alcsoportokba történő osztása a nemzetközi irodalomban megadott jellegzetes ultrahangos jegyek alapján történt, de csak a szívműtetre kerülő betegeknél történt meg a besorolás sebészi inspekció általi validálása. A MAN dinamikus paramétereinek analízisét tekintve a mért értékek alulbecsültek lehettek. Ennek egyik oka a jelenlegi 3D echokardiográfiás képalkotás korlátozott temporális rezolúciója. Az analízisnél törekedtünk a legjobb időbeli felbontású 3D felvételek kiválasztására. A másik ok, hogy a rendelkezésünkre álló elemző program csak a szív ciklus szisztolés fázisát elemezte, ezért az anulusz kontrakciójának preszisztolés mértékét nem vette figyelembe. Mivel azonos elemző programmal vizsgáltuk mindhárom betegcsoportunkat, a csoportok közötti statisztikai különbségeket ez várhatóan nem befolyásolta. A vizsgálatból kizártuk a pitvarfibrilláló betegeket, ezért eredményeink nem feltétlenül jellemzik általánosságban a BD-s és FED-es betegpopulációt. Mindazonáltal a pitvarfibrilláció vélhetően önmagában is jelentősen befolyásolja a MAN morfológiáját és dinamikáját, ezért a vizsgálatot célszerűbbnek tartottuk szinuszütemben lévőknel elvégezni.

5.3. A transzkatóéteres aorta műbillentyű szubklinikus műbillentyű-trombózis

Kutatásunkban elsőként foglalkoztunk a transzkatóéteres aorta műbillentyűn kialakuló HALT szubklinikus, neurológiai következményeivel. Az akut, szubklinikus CVE kimutatásához a DWI+ SCIL, a krónikus CVE kimutatásához a FLAIR+

WMH-léziókat használtuk longitudinális kMRI vizsgálatok során. A betegek kognitív funkcióit ACE-teszttel mértük. Legfontosabb eredményeink a következőkben foglalhatók össze:

1) 6 hónappal a TAVI-t követően a betegek 16%-ában volt kimutatható újkeletű, akut, iszkémiás lézió (newSCIL) és 66%-ában nőtt a krónikus léziókat reprezentáló WMH mennyisége a kMRI felvételeken.

2) A HALT nem függött össze a newSCIL mennyiségével, de együtt járt a newWMH mennyiségének és volumenének nagyobb arányú növekedésével a szubklinikus műbillentyű-trombózisban nem szenvedő betegekhez viszonyítva.

3) A nagyobb WMH-terhelés nem társult gyengébb kognitív funkcióval a 6 hónapos kontroll idején.

Az elmúlt 2 évtizedben az eszközök technikai fejlődésével és az optimális kivitelezést elősegítő tapasztalatok felhalmozódásával a TAVI szövődésmérséklete jelentősen csökkent. Jelenleg az inoperábilis és a szívműtétre nagy kockázatú aorta sztenózisos betegek ellátásának standard kezelési módja. Miután egyre több bizonyíték gyűlt össze biztonságosságára és hatékonyságára vonatkozóan az alacsonyabb kockázatú betegeknél is, paradigmaváltás történt e billentyűbetegség kezelésében, a TAVI indikációs körének bővülését hozva (30).

A HALT a műbillentyű-trombózis nemrégiben felismert CT megjelenési formája, amely legtöbbször tünetmentes. Előfordulási gyakorisága kutatásunkban 10% volt az összes esetet figyelembe véve, ami megegyezik a nemzetközi metaanalízis-adatokkal (153). A HALT kialakulhat a korai posztoperatív időszakban – mint azt 2 betegünkönél is észleltük – vagy akár évekkel a TAVI-t követően is (154). Klinikai jelentőségét még nem ismerjük. Bizonytalan és felderítésre vár összefüggése a korai hemodinamikai és strukturális billentyűdegenerációval, a mortalitással és a tromboembóliás potenciáljából fakadó szövődeményekkel. A HALT kialakulása a műbillentyű-grádiens emelkedéséhez, ezáltal tünetekhez és feltételezhetően a műbillentyű idő előtti strukturális degenerációjához vezethet, ezért a jelenlegi ajánlások orális antikoaguláns terápia megfontolását javasolják kezelésére (30). Mindazonáltal a HALT legtöbbször nem jár műbillentyű-diszfunkcióval. Betegkohorszunkban a HALT pozitív és HALT negatív betegek között nem volt különbség a műbillentyűn mért

áramlási csúcssebesség és átlaggrádiens tekintetében, tehát a HALT műbillentyű-diszfunkcióval nem társult.

Garcia és mtsai. nemrégiben 600 TAVI-n átesett beteg utánkövetéses adatait közölték, melyek szerint a műbillentyű-grádiens változásától függetlenül és a műbillentyű degenerálódása nélkül is a HALT növelte a mortalitást (155). Egy másik nagy betegszámú tanulmány viszont nem igazolta a mortalitás növekedését középtávú utánkövetés során (156). Vizsgálatunkban mi sem találtunk ilyen összefüggést.

Az SLT a szisztémás embolizáció potenciális veszélyével kapcsolatos aggodalmakat is felvet. Makkar és mtsai. első, 2015-ös beszámolója a HALT-ról - amelyben a tünetes CVE növekedésével hozták összefüggésbe -, nem véletlenül állította azonnal a figyelem és a kutatások középpontjába. Az ezt követő években ellentmondásos kutatási eredmények születtek: számos tanulmány alátámasztotta, számos tanulmány cáfolta a HALT és a TIA, illetve stroke közötti kapcsolatot. Egy közelmúltban megjelent és 11000 beteg adatait összesítő metaanalízis nem talált összefüggést a HALT és a klinikai tünettől járó neurológiai események között (153). HALT-os betegeinknél klinikailag tünetes CVE nem lépett fel, de az alacsony eseményszám miatt ebből következtetések nem vonhatók le. Ez a témakörben megjelent számos publikáció közös limitációja.

A cerebrovaszkuláris károsodások spektruma és valószínűsíthető jelentősége jóval túlmutat azonban a szimptomás neurológiai eseményeken, mivel a klinikailag nyilvánvaló neurológiai események csak a jéghegy csúcsát képezik a kognitív funkció hanyatlásának veszélyét hordozó, de tünetmentes mikroembolizációkon felül. Az utánkövetéses vizsgálati protokollok az agyi MRI-t használják az összes procedurális és műtét utáni cerebrális esemény átmeneti vagy tartós nyomainak kumulatív elemzésére. Az akut és krónikus iszkémiás mikrokárosodásokat reprezentáló kMRI elváltozások (SCIL, illetve WMH) prevalenciája igen magas a fokozott embóliás kockázattal járó CV kórképekben, mint pl. a pitvarfibrilláció és a carotis-sztenózis (105, 157). Az iszkémiás mikrokárosodások megjelenése invazív kardiális beavatkozások, többek között a TAVI után is bizonyított (110). TAVI esetén a mikroembolizációk létrejöhetnek akután, az implantáció direkt mechanikai behatásainak szövődményeként vagy a későbbiekben, HALT következtében. Betegeink 91%-ában találtunk posztprocedurális bSCIL-t, melyekről részletesebben a RETORIC tanulmány másik közleményében számoltunk

be (120). A nemzetközi közlemények ehhez hasonlóan igen magas, 60-100%-os előfordulási gyakoriságról írnak (158). A TAVI során a 18-24 F-es katéterek mozgatása az ateroszklerotikus aortában, a ballonok és a műbillentyű retrográd átvezetése a kalcifikált aorta billentyűn apró törmelékek leszakadását és elsodródását eredményezheti, ezáltal mikroembolizációt okozhat a transzkraniális Dopplervizsgálatok tanúsága szerint. A műbillentyű-deponálás alatt alkalmazott gyors kamrai pacemakeringerlés pedig hipoperfúziós iszkémia által vezethet SCIL kialakulásához. A TAVI által okozott bSCIL léziók mintegy 80%-ban teljesen feloldódnak és nem mutathatók ki az utánkövetéses kMRI felvételeken (159), de egy részük krónikus lézióként megmarad. Kutatásunkban a procedurális bSCIL 61%-a látható volt a 6 hónapos FLAIR felvételeken és a newWMH-volumen egyik szignifikáns meghatározójának bizonyult a HALT mellett. Többváltozós analízisünkben a procedurális bSCIL-ből származó gliotikus hegek szignifikánsan összefüggtek a mortalitás növekedésével is. Eredményeinkből arra következtethetünk, hogy a műbillentyű-implantáció során kialakuló mikroembolizációk kMRI jelei nem tekinthetők ártalmatlan mellékletnek, mivel a mortalitás és a WMH-akkumuláción keresztül pedig a kognitív hanyatlás rizikófaktorai lehetnek. Ez alapján törekedni kell a lehető legkíméletesebb implantációs technika megvalósítására. Az utóbbi években elterjedt – a ballonos elő- és utótágításokat mellőző –, ún. direkt TAVI technika, valamint az embóliaprotekciós eszközök használata a procedurális SCIL kivédését szolgálja.

5.3.1. A HALT és a tünetmentes agykárosodás összefüggései

A 6 hónapos kontroll során a betegek 16%-ánál voltak newSCIL elváltozások kimutathatóak, amelyek már a műbillentyű-implantációtól független mikroembolizációs események jelei egy olyan betegpopulációban, melyben az iszkémiás CVE inherens kockázata a kísérőbetegségek (pitvarfibrilláció, ateroszklerózis, szívelégtelenség) következtében alapvetően magas. Tanulmányunkban nem találtunk összefüggést a HALT és a 6 hónapos kontrollnál kimutatható newSCIL léziók jelenléte és mennyisége között, de ez nem zárja ki a HALT és az agyi mikroembolizáció közötti összefüggést. A HALT jelenlétét a posztoperatív 6. hónapnál vizsgáltuk. Az SLT dinamikus jelenség, spontán oldódhat. A 6. hónapban végzett kMRI vizsgálat pillanatfelvétele nem feltétlenül ad információt esetleges korábbi, tranzitórius megléte során okozott

mikroembóliákról, mivel a friss iszkémiás léziókat jelző SCIL csak néhány hétig detektálható, és az esetek egy jelentős részében maradványjelek nélkül eltűnik. Ezen túlmenően a newSCIL tekintetében a HALT viszonylag kisebb hatásjelét a robusztusabb embóliaforrások „zaja” elfedheti. Ezt alátámaszthatja azon megfigyelésünk, hogy a betegek CHA₂DS₂-VASc pontszáma és a pitvarfibrilláció szorosan összefüggött a 6 hónapos newSCIL volumenével, hangsúlyozva a CV kísérőbetegségek és rizikófaktorok jelentőségét kialakulásukban. A mikroembolizációkból kialakuló SCIL kis töredéke azonban perzisztál hosszútávon a T2 és FLAIR kMRI felvételeken, krónikus iszkémiás léziók valamilyen formájában pl. mikroinfarktusként, gliotikus hegként vagy WMH-ként. A HALT és a kumulatív, krónikus agykárosodást tükröző WMH-léziók progressziója között szoros kapcsolatot mutattunk ki a 6 hónapos kontrollnál. Mivel a WMH-léziók végleg megmaradnak, kézenfekvő magyarázat adódik arra, hogy a WMH-progresszió miért jelezheti érzékenyebben a HALT-hoz köthető tünetmentes agykárosodást, mint a rövid ideig perzisztáló, majd jelentős százalékban nyom nélkül eltűnő SCIL. A WMH-progresszió szignifikáns növekedése HALT esetén erősíti azt a feltételezést, hogy a HALT krónikus, tünetmentes embolizáció forrása, és krónikus agykárosodáshoz vezethet. A kis, tünetmentes, agyi infarktusok, a gliotikus hegek és a WMH-k – vagyis a krónikus cerebrális remodelling MRI jelei – nemcsak képalkotó elváltozások, hanem hosszútávon, igazoltan összefüggést mutatnak a kognitív hanyatlással, a demenciával és különböző pszichológiai rendellenességekkel, pl. a depresszióval (106, 107, 108).

5.3.2. A TAVI rövid- és hosszútávú hatásai a kognitív funkcióra

Amióta a tünetmentes, agyi léziók magas prevalenciájára fény derült a TAVI procedurájával összefüggésben, számos kutatást terveztek a betegek kognitív képességeinek TAVI-t követő változásának mérésére, elsősorban a posztprocedurális SCIL és a kognitív funkció összefüggését vizsgálva. Az eddigi eredmények meglehetősen ellentmondásosak. Woldendorp és mtsai. 39 tanulmányt összegző metaanalízisükben összefüggést találtak a friss iszkémiás léziók átlagos száma – bár nem incidenciája – és a korai posztoperatív kognitív hanyatlás között (160). Ez egyfajta küszöbhatásra utalhat, miszerint egy bizonyos mennyiségű újonnan károsodó agyterület szükséges ahhoz, hogy a kognitív diszfunkció megnyilvánuljon. A mi betegpopulációnkban a procedurális bSCIL volumene nem mutatott szignifikáns

összefüggést a kognitív működés változásával a féléves ACE-teszt felvételekor. Ugyanakkor a 6 hónapos newSCIL-volumen prediktora volt 6 hónapos Δ ACE-nek, ami arra utalhat, hogy a mikroembolizációk okozhatnak egy rövid ideig fennálló, diszkrét visszaesést a kognitív működésben, amely azonban hamar helyreáll. Ghanem és mtsai. azt mutatták ki, hogy csak a cerebrális infarktusként későbbiekben is fennmaradó SCIL-ek vezetnek kognitív hanyatláshoz, míg a maradvány nélkül felszívódó SCIL-ek esetén nincs ilyen hatás (109).

A WMH-k szaporodásának negatív hatása a gondolkodási folyamatokra bizonyított. A saját kutatási eredményeinkben nem tükröződik ez az összefüggés, aminek legvalószínűbb magyarázata a rövid, féléves utánkövetési idő. Korábbi vizsgálatok azt igazolták, hogy a kognitív hanyatlás a WMH-volumen növekedését követően, évekkel később válik csak kimutathatóvá (107). Az általunk vizsgált limitált hosszúságú posztoperatív időintervallumban a TAVI számos egyéb, direkt következményének – mint pl. a cerebrális perfúzió növekedése, a beteg mobilitásának fokozódása, az életminőség általános javulása – lehet olyan pozitív hatása a mentális képességekre, amely bőven ellensúlyozhatja a WMH-akkumuláció kognitív hanyatlás irányába mutató, káros hatását. A HALT és a hosszútávú kognitív teljesítmény kapcsolatára még nincs adat. Mi a HALT és a kumulatív, krónikus agykárosodást tükröző WMH-léziók progressziója között szoros kapcsolatot mutattunk ki a 6 hónapos kontrollnál. A HALT és a kognitív működés között nem találtunk szignifikáns kapcsolatot a rövidtávú, féléves utánkövetésünk alatt, de ez az összefüggés hosszabb távon nem kizárható. Amennyiben az általunk felderített korreláció a HALT és a WMH-progresszió között nagyobb elemszámú és hosszabb utánkövetési idejű, prospektív tanulmányokban is igazolást nyer, akkor jogossá válik a feltételezés, hogy a szubklinikus műbillentyű-trombózis nem egy ártatlan jelenség, hanem ronthatja a betegek szellemi teljesítőképességét és ezáltal életminőségét, tehát kezelendő kórfolyamat.

A TAVI utáni kognitív funkciókat globálisan, hosszabb távon értékelő adatok meglehetősen gyérek, csak néhány tanulmány vizsgálta a betegeket legalább 6 hónapig. E közlemények a betegek többségének változatlan kognitív teljesítményéről számoltak be. Auffret és mtsai. kohorszában az 1 éves utánkövetés során a betegek 80%-a stabil kognitív funkciót mutatott, míg 11,8%-uk hanyatlott, 7,8%-uk pedig javult (161). A mi

betegkohorszunk átlagos kognitív teljesítménye csoportszinten nem változott a féléves utánkövetési időszak alatt, de az egyéni pályagörbék meglehetősen különbözőek voltak.

A TAVI-t követően az egyéni kognitív pályagörbét befolyásoló tényezőkkel kapcsolatban megjelentek már szakirodalmi adatok, a mi kutatásunk is vizsgálta ezzel kapcsolatos összefüggéseket. Gu és mtsai. összefoglaló közleménye a betegek életkorára, a már meglévő csökkent kognitív kapacitásra, a preoperatív aorta nyitási áréára, a behatolási kapura, a ballonos predilatációkra és az embóliaprotekciós eszközök használatára vonatkozó adatokat tekintette át (162). Ghanem és mtsai. publikációja a betegek életkorát ítélte meg a kognitív hanyatlás legfontosabb rizikófaktorának (163). Bár kutatásunkban az életkor szorosan összefüggött a preoperatív ACE-pontszámmal, nem bizonyult a kognitív hanyatlás prediktorának.

Néhány tanulmány vizsgálta a TAVI lehetséges hatását a preoperatív kognitív diszfunkció változására (161, 163, 164, 165), és a kognitív javulást kifejezettebbnek találták azon betegeknél, akik a beavatkozás előtt kognitív károsodásban szenvedtek (162). A mi eredményeink ezzel egybehangzóak. Szignifikáns, fordított arányú összefüggést találtunk a TAVI előtti ACE-pontszám és a 6 hónapos Δ ACE között. Az alacsonyabb pre-TAVI ACE-pontszám többváltozós analízisben is előrejelezte a kognitív javulást. Ebből fontos következtetés vonható le: a TAVI-t nem szabad megtagadni a beavatkozás előtti kognitív károsodásban szenvedő betegektől, akik várhatóan a legtöbbet profitálnak belőle.

Tanulmányunk egyváltozós modelljében az aorta sztenózis súlyosságát jellemző aorta nyitási área (AVA, aortic valve area) összefüggést mutatott a betegek kiindulási, implantáció előtt kognitív teljesítményével. Bár az AVA alapján súlyosabb aorta sztenózis az ACE-pontszám növekedésének irányába mutatott, ez az összefüggés statisztikailag nem volt szignifikáns. Shoenenberg és mtsai. a miénkhez hasonló felépítésű kutatása azt állapította meg, hogy az AVA kisebb volt azon betegek körében, akiknek kognitív teljesítménye nőtt, azokhoz képest, akiknél nem változott (164), tehát súlyosabb AS esetén nagyobb kognitív javulás várható.

A procedurális tényezők szerepét a kognitív pályagörbék alakulásában egy másik közleményünk taglalja (120).

Az SLT és a HALT klinikai jelentőségének megértése kardinális jelentőségű olyan további kérdések megválaszolásához, hogy szükséges-e rutinszerűen ellenőrző

CTA vizsgálatokat végezni a TAVI-s betegeknél és ha igen, mikor. Az ismételt CTA vizsgálatok jód alapú kontrasztanyag- és sugárterhelése nem elhanyagolható az egyre fiatalabb átlagéletkorú TAVI-s populáció esetében. Az SLT klinikai jelentőségének igazolódása esetén további kérdések merülnek fel a HALT prevenciójával és kezelésével kapcsolatban is. Prevenció szempontjából az új típusú orális antikoagulánsok hasznát eddig két tanulmány vizsgálta. A GALILEO-4D tanulmány al csoport analízise igazolta, hogy a rivaroxaban hatékony ugyan a HALT kivédésében, de a mortalitás növekedésével jár (166). Az edoxabant kettős trombocitagátló kezeléssel összehasonlító, friss ADAPT-TAVR tanulmány nem mutatott különbséget a két preventív stratégia között a HALT előfordulása, a CVE-k és a kognitív funkció tekintetében (96). A preventív apixabant a standard antitrombotikus terápiával összehasonlító ATLANTIS tanulmány al csoport-analízise igazolta a HALT előfordulásának csökkenését, de a klinikai kimenetel megítéléséhez nem volt elég erős a tanulmány (167). Orális antikoaguláns terápiában részesülő betegeink körében a HALT ritkábban fordult elő.

Obszervációs tanulmányok és a saját megfigyeléseink alapján is az SLT hatékony terápiája a hagyományos véralvadásgátló kezelés K-vitamin antagonistával (155), de alkalmazásának hosszára vonatkozóan még nincsenek ajánlások.

5.4. Limitációk

A vizsgált betegkohorszunk korlátozott méretű, a HALT események száma alacsony volt. Mindazonáltal, a tünetmentes betegeknél szisztematikusan kivitelezett CTA-val, ismételt kMRI-vizsgálatokkal, valamint részletes klinikai jellemzéssel és longitudinális neurokognitív értékeléssel végzett vizsgálatunk komplex prospektív felépítését tekintve e témakörben a legátfogóbbak közé tartozik. A továbbiakban nagyobb elemszámú kutatások szükségesek eredményeink megerősítéséhez és általánosításához. A CTA vizsgálatokat a posztoperatív 6. hónapban végeztük el, a betegek azt megelőző HALT-státuszáról nincs adatunk. A HALT dinamikus jellegéből adódóan szűrésére nem határozható meg optimális vizsgálati időpont, a sugárterheléssel és jód alapú kontrasztanyag alkalmazásával járó ismételt CTA-k végzése tünetmentes

betegeknél pedig etikai kérdéseket vetne fel. A kisszámú HALT eset miatt kalkulációink statisztikai ereje korlátozott, és lehetséges, hogy emiatt bizonyos relációkra nem derült fény, de ez nem érvényteleníti a felismert összefüggéseket. A vizsgálat során rendelkezésünkre álló 1.5 T MRI készülék precizitása elmarad a már elérhető 3 T MRI berendezésektől. Ugyanakkor az általunk használt, 32 diffúziós kódolási irányban működő DTI technika kitűnő térbeli felbontást nyújt, és az akut, iszkémiás léziók detektálásában igen szenzitív. A bevonásra került pácienskohorszunk tagjainak egy részénél tudtuk csak a teljes vizsgálati sort komplettálni, ami nem meglepő az igen idős, számos komorbiditással élő, beszűkült életvitelű betegek esetén. A CTA és kMRI vizsgálatok elmaradásának leggyakoribb indoka betegkohorszunkban a gyakori veseelégtelenség és a pPM volt. Azokban az esetekben, amikor a kognitív utánkövetéses felmérés nem volt elvégezhető, a leggyakoribb ok a betegek elutasítása volt, ami fontos szelektációs torzítást eredményezhetett. Ez azonban minden olyan kutatás eredendő limitációja, amelyben a betegek együttműködését igénylő sorozatos kognitív tesztek szerepelnek.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

Doktori értekezésemben a két leggyakoribb szívbillentyű-betegség, a mitrális regurgitáció és az aorta sztenózis időszerű, klinikai kérdéseivel foglalkoztam fejlett, multimodális képalkotó technikák alkalmazásával. A célkitűzésekben megfogalmazott hipotézisek eredményeink alapján az alábbi következtetésekkel támaszthatók alá.

A mixomatózus mitrális billentyűbetegség két fő formája (fibroelasztikus deficiencia és Barlow-betegség) közötti funkcionális anatómiai különbségek jellemzése:

A mixomatózus mitrális billentyűbetegségek csoportjába tartozó fibroelasztikus deficiencia és Barlow-betegség jelentősen eltér egymástól a mitrális anulusz geometriája tekintetében: Barlow-betegségben az anulusz átmérői és áréája jóval nagyobbak és a háromdimenziós nyeregalak ellapult szemben a fizioológiához közelálló alakkal bíró anulusszal fibroelasztikus deficienciában. Markáns különbségek figyelhetők meg a két betegségben az anulusz dinamikus alakváltozásában is. Fibroelasztikus deficienciában az anulusz kontraktilitáscsökkenése enyhe fokú, és a kontrakció mintázata szabályos, az anulusz dinamikája az egészséges kontrollokéhoz hasonló. Barlow-betegségben az anulusz kontraktilitása jelentősen csökkent, és kóros, teleszisztolés túlnyúlás jellemzi. A felismert különbségek elősegíthetik az optimális sebészi technika és a beültetendő ring megválasztását sebészi mitrális plasztika végzésekor.

A transzkatéteres aorta műbillentyű-beültetést követően kialakuló tünetmentes műbillentyű-trombózis cerebrovaszkuláris hatásainak vizsgálata:

Megállapítottuk, hogy a szubklinikus műbillentyű-trombózis szorosan összefügg a koponya MRI-vel kimutatható, kumulatív, krónikus agykárosodást tükröző WMH-léziók progressziójával a posztoperatív 6 hónapos kontrollnál. Ez alátámasztja azon feltevésünket, hogy a műbillentyű-trombózis repetitív, néma, agyi embolizációk forrása lehet. A szubklinikus műbillentyű-trombózis és a kognitív működés között nem találtunk kapcsolatot a 6 hónapos utánkövetésünk alatt, tehát rövidtávon a képalkotó vizsgálattal igazolható, agyi károsodás nem manifesztálódik kognitív hanyatlás formájában a transzkatéteres műbillentyű-trombózis klinikai szövődményeként.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt évtizedekben a medicina legdinamikusabban fejlődő ága – többek között a 3DE, a CT és az MRI fejlődésével – a képalkotás volt. Ennek köszönhetően napjainkban a fejlett, multimodális képalkotás képezi a szívbillentyű-betegségek diagnosztikájának és a terápia megválasztásának alapját. Az értekezés 2 kutatás eredményein keresztül azt szemlélteti, hogy a korszerű multimodális képalkotás hogyan járul hozzá a mitrális regurgitáció és az aorta sztenózis kezelésére vonatkozó sarkalatos klinikai kérdések megválaszolásához. 59 degeneratív mitrális billentyűbetegség következtében mitrális regurgitációban szenvedő beteg és 18 egészséges kontrollszemély 3DTEE vizsgálatainak retrospektív elemzésével összehasonlítottuk a mitrális anulusz geometriai jellemzőit és kontraktilis működésének sajátosságait fibroelasztikus deficienciában és Barlow-betegségben. Megállapítottuk, hogy a két fenotípus nagymértékben különbözik egymástól. FED-ben az anulusz enyhébben tágult és összehúzódnási képessége relatíve megtartott. Barlow-betegségben az anuluszt nagyfokú dilatáció és a nyereg alak ellapulása jellemzi, ezenfelül konformációs alakváltozása csökkent összehúzódnási képességgel és teleszisztolés túlnyúlással írható le. A mitrális anulusz morfológiai és funkcionális megkülönböztető jegyeinek ismerete a degeneratív billentyűbetegség különféle formáiban elősegíti a sebészi plasztikai műtét egyénre szabott tervezését és az optimális anuloplasztikai gyűrű kiválasztását. A súlyos, tünetes aorta sztenózis kezelésével kapcsolatos vizsgálatunkban 153 transzkatóter aorta műbillentyű-beültetésen átesett betegnél vizsgáltuk az elérhető legfejlettebb CT és MRI technikával a szubklinikus műbillentyű-trombózis és a tünetmentes cerebrális léziók megjelenése, valamint a kognitív funkció változása közötti összefüggéseket. Megállapítottuk, hogy korreláció van a szubklinikus műbillentyű-trombózis kialakulása és a krónikus fehérállományi károsodások progressziója között, aminek hátterében az ismétlődő agyi mikroembolizációk állhatnak. Ugyanakkor rövidtávon vizsgálva nem igazolódott betegeink ezzel párhuzamos kognitív hanyatlása. A TAVI-t követően gyakori szubklinikus műbillentyű-trombózis klinikai jelentőségének meghatározása kiemelkedő fontosságú a TAVI-n áteső betegpopuláció átlagéletkorának folyamatos csökkenésével és a beavatkozások számának rohamos növekedésével.

8. SUMMARY

With the development of technologies like 3DE, CT, and MRI, among others, imaging has been the area of medicine that has advanced the most rapidly in recent decades. As a result, the diagnosis and management of valvular heart disease now rely heavily on advanced multimodality imaging. Through the findings of two research studies this thesis demonstrates how cutting-edge multimodality imaging helps to address pivotal clinical questions about the management of mitral regurgitation and aortic stenosis. We compared the geometric properties of the mitral annulus and the specifics of its contractile function in fibroelastic deficiency and Barlow's disease through the retrospective analysis of 3DTEE exams performed on 59 patients with degenerative mitral regurgitation and 18 healthy controls. The two phenotypes are very dissimilar, as we discovered. The annulus is slightly dilated in FED, but its contractility is still relatively intact. In Barlow's disease, the annulus is marked by a high degree of dilatation and flattening of the saddle shape, and its conformational deformation is described by reduced contractility and telesystolic overstretching. Understanding the morphological and functional characteristics that distinguish the mitral annulus in different types of degenerative valve disease facilitates the individualized planning of surgical repair and the selection of the optimal annuloplasty ring. In our study on the treatment of severe, symptomatic aortic stenosis, we examined the relationship between subclinical prosthetic valve thrombosis and the development of asymptomatic cerebral lesions and changes in cognitive function in 153 patients undergoing transcatheter aortic valve implantation, using the most cutting-edge CT and MRI techniques. We found that there is a correlation between the emergence of subclinical prosthetic valve thrombosis and the progression of chronic white matter lesions, which may be brought on by recurrent cerebral microembolization. However, a parallel cognitive decline in our patients was not confirmed in the short term. As the average age of the patient population undergoing TAVI continues to decline and the number of procedures is rapidly rising, it is crucial to determine the clinical sequelae and relevance of subclinical prosthetic valve thrombosis after TAVI.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Iung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O, De Bonis M, Tribouilloy C, Evangelista A, Bogachev-Prokophiev A, Apor A, Ince H, Laroche C, Popescu BA, Piérard L, Haude M, Hindricks G, Ruschitzka F, Windecker S, Bax JJ, Maggioni A, Vahanian A. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation*. 2019;140(14):1156-69.
2. Réthelyi M, Szentágothai J. *Functional Anatomy: Anatomy, histology and embryology for medical and dental students* Schenk Verlag; 2019.
3. Oliveira D, Srinivasan J, Espino D, Buchan K, Dawson D, Shepherd D. Geometric description for the anatomy of the mitral valve: A review. *J Anat*. 2020;237(2):209-24.
4. Fenoglio JJ, Jr., Tuan Duc P, Wit AL, Bassett AL, Wagner BM. Canine mitral complex. Ultrastructure and electromechanical properties. *Circ Res*. 1972;31(3):417-30.
5. McCarthy KP, Ring L, Rana BS. Anatomy of the mitral valve: understanding the mitral valve complex in mitral regurgitation. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(10):i3-9.
6. Oyama MA, Elliott C, Loughran KA, Kossar AP, Castillero E, Levy RJ, Ferrari G. Comparative pathology of human and canine myxomatous mitral valve degeneration: 5HT and TGF- β mechanisms. *Cardiovasc Pathol*. 2020;46:107196.
7. Gumpangseth T, Lekawanvijit S, Mahakkanukrauh P. Histological assessment of the human heart valves and its relationship with age. *Anat Cell Biol*. 2020;53(3):261-71.
8. Dal-Bianco JP, Aikawa E, Bischoff J, Guerrero JL, Handschumacher MD, Sullivan S, Johnson B, Titus JS, Iwamoto Y, Wylie-Sears J, Levine RA, Carpentier A. Active adaptation of the tethered mitral valve: insights into a compensatory mechanism for functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2009;120(4):334-42.

9. Kim DH, Handschumacher MD, Levine RA, Choi YS, Kim YJ, Yun SC, Song JM, Kang DH, Song JK. In vivo measurement of mitral leaflet surface area and subvalvular geometry in patients with asymmetrical septal hypertrophy: insights into the mechanism of outflow tract obstruction. *Circulation*. 2010;122(13):1298-307.
10. Stephens EH, Timek TA, Daughters GT, Kuo JJ, Patton AM, Baggett LS, Ingels NB, Miller DC, Grande-Allen KJ. Significant changes in mitral valve leaflet matrix composition and turnover with tachycardia-induced cardiomyopathy. *Circulation*. 2009;120(11 Suppl):S112-9.
11. Chaput M, Handschumacher MD, Tournoux F, Hua L, Guerrero JL, Vlahakes GJ, Levine RA. Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2008;118(8):845-52.
12. Beaudoin J, Handschumacher MD, Zeng X, Hung J, Morris EL, Levine RA, Schwammenthal E. Mitral valve enlargement in chronic aortic regurgitation as a compensatory mechanism to prevent functional mitral regurgitation in the dilated left ventricle. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(17):1809-16.
13. Kim DH, Heo R, Handschumacher MD, Lee S, Choi YS, Kim KR, Shin Y, Park HK, Bischoff J, Aikawa E, Song JM, Kang DH, Levine RA, Song JK. Mitral Valve Adaptation to Isolated Annular Dilation: Insights Into the Mechanism of Atrial Functional Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(4):665-77.
14. Dal-Bianco JP, Levine RA, Hung J. Mitral Regurgitation Postinfarction: The Mitral Valve Adapts to the Times. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13(12):e012130.
15. Kagiya N, Hayashida A, Toki M, Fukuda S, Ohara M, Hirohata A, Yamamoto K, Isobe M, Yoshida K. Insufficient Leaflet Remodeling in Patients With Atrial Fibrillation: Association With the Severity of Mitral Regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3).

16. Krawczyk-Ożóg A, Hołda MK, Sorysz D, Koziej M, Siudak Z, Dudek D, Klimek-Piotrowska W. Morphologic variability of the mitral valve leaflets. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154(6):1927-35.
17. Moura-Ferreira S, Sampaio F, Ribeiro J, Fontes-Carvalho R. A rare case series of mitral valve clefts diagnosed by 3D echocardiography and mini-review of the literature. *Echocardiography.* 2019;36(6):1203-7.
18. Ho SY. Anatomy of the mitral valve. *Heart.* 2002;88 Suppl 4(Suppl 4):iv5-10.
19. Degandt AA, Weber PA, Saber HA, Duran CM. Mitral valve basal chordae: comparative anatomy and terminology. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(4):1250-5.
20. Faletta FF, Leo LA, Paiocchi VL, Caretta A, Viani GM, Schlossbauer SA, Demertzis S, Ho SY. Anatomy of mitral annulus insights from non-invasive imaging techniques. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(8):843-57.
21. Clavel MA, Mantovani F, Malouf J, Michelena HI, Vatury O, Jain MS, Mankad SV, Suri RM, Enriquez-Sarano M. Dynamic phenotypes of degenerative myxomatous mitral valve disease: quantitative 3-dimensional echocardiographic study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8(5).
22. Abramowitz Y, Jilaihawi H, Chakravarty T, Mack MJ, Makkar RR. Mitral Annulus Calcification. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(17):1934-41.
23. Levine RA, Handschumacher MD, Sanfilippo AJ, Hagege AA, Harrigan P, Marshall JE, Weyman AE. Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implications for the diagnosis of mitral valve prolapse. *Circulation.* 1989;80(3):589-98.
24. Henry MP, Cotella J, Mor-Avi V, Addetia K, Miyoshi T, Schreckenberg M, Blankenhagen M, Hitschrich N, Amuthan V, Citro R, Daimon M, Gutiérrez-Fajardo P, Kasliwal R, Kirkpatrick JN, Monaghan MJ, Muraru D, Ogunyankin KO, Park SW, Tude Rodrigues AC, Ronderos R, Sadeghpour A, Scalia G, Takeuchi M, Tsang W, Tucay ES, Zhang M, Lang RM, Asch FM. Three-Dimensional Transthoracic Static and Dynamic Normative Values of the Mitral

- Valve Apparatus: Results from the Multicenter World Alliance Societies of Echocardiography Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2022;35(7):738-51.e1.
25. Salgo IS, Gorman JH, 3rd, Gorman RC, Jackson BM, Bowen FW, Plappert T, St John Sutton MG, Edmunds LH, Jr. Effect of annular shape on leaflet curvature in reducing mitral leaflet stress. *Circulation.* 2002;106(6):711-7.
 26. Silbiger JJ. Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus. *Am Heart J.* 2012;164(2):163-76.
 27. Mihăilă S, Muraru D, Piasentini E, Miglioranza MH, Peluso D, Cucchini U, Iliceto S, Vinereanu D, Badano LP. Quantitative analysis of mitral annular geometry and function in healthy volunteers using transthoracic three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(8):846-57.
 28. Ormiston JA, Shah PM, Tei C, Wong M. Size and motion of the mitral valve annulus in man. I. A two-dimensional echocardiographic method and findings in normal subjects. *Circulation.* 1981;64(1):113-20.
 29. Li Q, Liu Y, Zuo W, Chen H, Zhao W, Dong L, Pan C, Shu X. Mechanisms, features, and significance of diastolic mitral regurgitation: a case series. *Eur Heart J Case Rep.* 2020;4(5):1-8.
 30. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43(7):561-632.
 31. Carpentier A. Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86(3):323-37.
 32. Shah PM, Raney AA. New echocardiography-based classification of mitral valve pathology: relevance to surgical valve repair. *J Heart Valve Dis.* 2012;21(1):37-40.
 33. de Groot-de Laat LE, McGhie J, Ren B, Frowijn R, Oei FB, Geleijnse ML. A Modified Echocardiographic Classification of Mitral Valve Regurgitation

- Mechanism: The Role of Three-dimensional Echocardiography. *J Cardiovasc Imaging*. 2019;27(3):187-99.
34. Abe Y, Takahashi Y, Shibata T. Functional mitral regurgitation, updated: ventricular or atrial? *J Echocardiogr*. 2020;18(1):1-8.
 35. Silbiger JJ. Mechanistic insights into atrial functional mitral regurgitation: Far more complicated than just left atrial remodeling. *Echocardiography*. 2019;36(1):164-9.
 36. O'Gara PT, Grayburn PA, Badhwar V, Afonso LC, Carroll JD, Elmariah S, Kithcart AP, Nishimura RA, Ryan TJ, Schwartz A, Stevenson LW. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of Mitral Regurgitation: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(19):2421-49.
 37. Buck TE, Franke AE, Monaghan MJE. *Three-dimensional Echocardiography*. 2nd ed. Berlin: Springer; 2015.
 38. Sugeng L, Shernan SK, Salgo IS, Weinert L, Shook D, Raman J, Jeevanandam V, Dupont F, Settlemier S, Savord B, Fox J, Mor-Avi V, Lang RM. Live 3-dimensional transesophageal echocardiography initial experience using the fully-sampled matrix array probe. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(6):446-9.
 39. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, Faletra FF, Franke A, Hung J, de Isla LP, Kamp O, Kasprzak JD, Lancellotti P, Marwick TH, McCulloch ML, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Pandian NG, Pellikka PA, Pepi M, Roberson DA, Shernan SK, Shirali GS, Sugeng L, Ten Cate FJ, Vannan MA, Zamorano JL, Zoghbi WA. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(1):3-46.
 40. Genovese D, Addetia K, Kebed K, Kruse E, Yamat M, Narang A, Patel AR, Badano LP, Muraru D, Gonçalves A, Mor-Avi V, Lang RM. First Clinical Experience With 3-Dimensional Echocardiographic Transillumination Rendering. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(9):1868-71.

41. Tanabe K. Three-Dimensional Echocardiography - Role in Clinical Practice and Future Directions. *Circ J*. 2020;84(7):1047-54.
42. Tsang W, Freed BH, Lang RM. The role of 3-dimensional echocardiography in the diagnosis and management of mitral valve disease: myxomatous valve disease. *Cardiol Clin*. 2013;31(2):203-15.
43. Apor A. The Role and Potential of 3D Echocardiography in the Assessment of Mitral Regurgitation. *European Cardiology*. 2012;2012;8(3):165-70.
44. Mantovani F, Clavel MA, Vatury O, Suri RM, Mankad SV, Malouf J, Michelena HI, Jain S, Badano LP, Enriquez-Sarano M. Cleft-like indentations in myxomatous mitral valves by three-dimensional echocardiographic imaging. *Heart*. 2015;101(14):1111-7.
45. Manda J, Kesanolla SK, Hsuing MC, Nanda NC, Abo-Salem E, Dutta R, Laney CA, Wei J, Chang CY, Tsai SK, Hansalia S, Yin WH, Young MS. Comparison of real time two-dimensional with live/real time three-dimensional transesophageal echocardiography in the evaluation of mitral valve prolapse and chordae rupture. *Echocardiography*. 2008;25(10):1131-7.
46. Ben Zekry S, Nagueh SF, Little SH, Quinones MA, McCulloch ML, Karanbir S, Herrera EL, Lawrie GM, Zoghbi WA. Comparative accuracy of two- and three-dimensional transthoracic and transesophageal echocardiography in identifying mitral valve pathology in patients undergoing mitral valve repair: initial observations. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(10):1079-85.
47. Chandra S, Salgo IS, Sugeng L, Weinert L, Tsang W, Takeuchi M, Spencer KT, O'Connor A, Cardinale M, Settlemier S, Mor-Avi V, Lang RM. Characterization of degenerative mitral valve disease using morphologic analysis of real-time three-dimensional echocardiographic images: objective insight into complexity and planning of mitral valve repair. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(1):24-32.
48. La Canna G, Arendar I, Maisano F, Monaco F, Collu E, Benussi S, De Bonis M, Castiglioni A, Alfieri O. Real-time three-dimensional transesophageal echocardiography for assessment of mitral valve functional anatomy in patients with prolapse-related regurgitation. *Am J Cardiol*. 2011;107(9):1365-74.

49. Tsang W, Weinert L, Sugeng L, Chandra S, Ahmad H, Spencer K, Mor-Avi V, Lang RM. The value of three-dimensional echocardiography derived mitral valve parametric maps and the role of experience in the diagnosis of pathology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(8):860-7.
50. Goebel B, Heck R, Hamadanchi A, Otto S, Doenst T, Jung C, Lauten A, Figulla HR, Schulze PC, Poerner TC. Vena contracta area for severity grading in functional and degenerative mitral regurgitation: a transoesophageal 3D colour Doppler analysis in 500 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(6):639-46.
51. Gheorghe LL, Mobasseri S, Agricola E, Wang DD, Milla F, Swaans M, Pandis D, Adams DH, Yadav P, Sievert H, Ailawadi G, Sorajja P. Imaging for Native Mitral Valve Surgical and Transcatheter Interventions. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(1):112-27.
52. Alreshidan M, Herron RD, Wei LM, Cook CC, Salman M, Roberts HG, Badhwar V. Surgical Techniques for Mitral Valve Repair: A Pathoanatomic Grading System. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;23(1):20-5.
53. Fedak PW, McCarthy PM, Bonow RO. Evolving concepts and technologies in mitral valve repair. *Circulation.* 2008;117(7):963-74.
54. Padala M, Keeling WB, Guyton RA, Thourani VH. Innovations in therapies for heart valve disease. *Circ J.* 2011;75(5):1028-41.
55. Yamaura Y, Yoshida K, Hozumi T, Akasaka T, Morioka S, Yoshikawa J. Evaluation of the mitral annulus by extracted three-dimensional images in patients with an annuloplasty ring. *Am J Cardiol.* 1998;82(4):534-6.
56. Khamooshian A, Buijsrogge MP, de Heer F, Gründeman PF. Mitral valve annuloplasty rings: review of literature and comparison of functional outcome and ventricular dimensions. *Innovations (Phila).* 2014;9(6):399-415.
57. Dal-Bianco JP, Levine RA. Anatomy of the mitral valve apparatus: role of 2D and 3D echocardiography. *Cardiol Clin.* 2013;31(2):151-64.

58. Chikwe J, Adams DH. State of the art: degenerative mitral valve disease. *Heart Lung Circ.* 2009;18(5):319-29.
59. Adams DH, Rosenhek R, Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J.* 2010;31(16):1958-66.
60. van Wijngaarden AL, Kruithof BPT, Vinella T, Barge-Schaapveld D, Ajmone Marsan N. Characterization of Degenerative Mitral Valve Disease: Differences between Fibroelastic Deficiency and Barlow's Disease. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(2).
61. Morningstar JE, Nieman A, Wang C, Beck T, Harvey A, Norris RA. Mitral Valve Prolapse and Its Motley Crew-Syndromic Prevalence, Pathophysiology, and Progression of a Common Heart Condition. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(13):e020919.
62. Durst R, Sauls K, Peal DS, deVlaming A, Toomer K, Leyne M, Salani M, Talkowski ME, Brand H, Perrocheau M, Simpson C, Jett C, Stone MR, Charles F, Chiang C, Lynch SN, Bouatia-Naji N, Delling FN, Freed LA, Tribouilloy C, Le Tourneau T, LeMarec H, Fernandez-Friera L, Solis J, Trujillano D, Ossowski S, Estivill X, Dina C, Bruneval P, Chester A, Schott JJ, Irvine KD, Mao Y, Wessels A, Motiwala T, Puceat M, Tsukasaki Y, Menick DR, Kasiganesan H, Nie X, Broome AM, Williams K, Johnson A, Markwald RR, Jeunemaitre X, Hagege A, Levine RA, Milan DJ, Norris RA, Slaugenhaupt SA. Mutations in *DCHS1* cause mitral valve prolapse. *Nature.* 2015;525(7567):109-13.
63. Kyndt F, Gueffet JP, Probst V, Jaafar P, Legendre A, Le Bouffant F, Toquet C, Roy E, McGregor L, Lynch SA, Newbury-Ecob R, Tran V, Young I, Trochu JN, Le Marec H, Schott JJ. Mutations in the gene encoding filamin A as a cause for familial cardiac valvular dystrophy. *Circulation.* 2007;115(1):40-9.
64. Ta-Shma A, Zhang K, Salimova E, Zerneck A, Sieiro-Mosti D, Stegner D, Furtado M, Shaag A, Perles Z, Nieswandt B, Rein AJ, Rosenthal N, Neiman AM, Elpeleg O. Congenital valvular defects associated with deleterious mutations in the *PLD1* gene. *J Med Genet.* 2017;54(4):278-86.

65. van Wijngaarden AL, Hiemstra YL, Koopmann TT, Ruivenkamp CAL, Aten E, SchaliJ MJ, Bax JJ, Delgado V, Barge-Schaapveld D, Ajmone Marsan N. Identification of known and unknown genes associated with mitral valve prolapse using an exome slice methodology. *J Med Genet.* 2020;57(12):843-50.
66. Kruithof BPT, Paardekooper L, Hiemstra YL, Goumans MJ, Palmen M, Delgado V, Klautz RJM, Ajmone Marsan N. Stress-induced remodelling of the mitral valve: a model for leaflet thickening and superimposed tissue formation in mitral valve disease. *Cardiovasc Res.* 2020;116(5):931-43.
67. van der Bel-Kahn J, Becker AE. The surgical pathology of rheumatic and floppy mitral valves. Distinctive morphologic features upon gross examination. *Am J Surg Pathol.* 1986;10(4):282-92.
68. Hjortnaes J, Keegan J, Bruneval P, Schwartz E, Schoen FJ, Carpentier A, Levine RA, Hagège A, Aikawa E. Comparative Histopathological Analysis of Mitral Valves in Barlow Disease and Fibroelastic Deficiency. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;28(4):757-67.
69. Mantegazza V, Tamborini G, Muratori M, Gripari P, Fusini L, Italiano G, Volpato V, Sassi V, Pepi M. Mitral Annular Disjunction in a Large Cohort of Patients With Mitral Valve Prolapse and Significant Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(11 Pt 1):2278-80.
70. Perazzolo Marra M, Basso C, De Lazzari M, Rizzo S, Cipriani A, Giorgi B, Lacognata C, Rigato I, Migliore F, Pilichou K, Cacciavillani L, Bertaglia E, Frigo AC, Baucè B, Corrado D, Thiene G, Iliceto S. Morphofunctional Abnormalities of Mitral Annulus and Arrhythmic Mitral Valve Prolapse. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9(8):e005030.
71. Wilcken DE, Hickey AJ. Lifetime risk for patients with mitral valve prolapse of developing severe valve regurgitation requiring surgery. *Circulation.* 1988;78(1):10-4.
72. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an

aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-8.

73. Chiarito M, Spirito A, Nicolas J, Selberg A, Stefanini G, Colombo A, Reimers B, Kini A, Sharma SK, Dangas GD, Mehran R. Evolving Devices and Material in Transcatheter Aortic Valve Replacement: What to Use and for Whom. *J Clin Med*. 2022;11(15).
74. Kalogeropoulos AS, Redwood SR, Allen CJ, Hurrell H, Chehab O, Rajani R, Prendergast B, Patterson T. A 20-year journey in transcatheter aortic valve implantation: Evolution to current eminence. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:971762.
75. Mohammed Imran G, Alexandra L. Understanding Neurologic Complications Following TAVR. *Interv Cardiol*. 2018;13(1):27-32.
76. Szerlip M, Tabachnick D, Hamandi M, Caras L, Lanfear AT, Squiers JJ, Harrington K, Potluri SP, DiMaio JM, Wooley J, Pollock B, Schaffer JM, Brinkman WT, Brown DL, Mack MJ. Safe implementation of enhanced recovery after surgery protocol in transfemoral transcatheter aortic valve replacement. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2020;34(1):5-10.
77. Barker M, Sathananthan J, Perdoncin E, Devireddy C, Keegan P, Grubb K, Pop AM, Depta JP, Rai D, Abtahian F, Spence MS, Mailey J, Muir DF, Russo MJ, Pineda-Salazar J, Okoh A, Smith M, Dahle TG, Rana M, Alfadhel M, Meier D, Chatfield A, Akodad M, Chuang A, Samuel R, Nestelberger T, McAlister C, Lauck S, Webb JG, Wood DA. Same-Day Discharge Post-Transcatheter Aortic Valve Replacement During the COVID-19 Pandemic: The Multicenter PROTECT TAVR Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15(6):590-8.
78. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-98.

79. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;371(10):967-8.
80. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PW, Kappetein AP. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1321-31.
81. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695-705.
82. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL, 3rd, Forrest JK, Tchétché D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1706-15.
83. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, Webb JG, Mack MJ, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Herrmann HC, Szeto WY, Pichard AD, Williams MR, Fontana GP, Miller DC, Anderson WN, Akin JJ, Davidson MJ, Smith CR. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2485-91.
84. Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Lee JS, Kleiman NS, Chetcuti S, Hermiller JB, Jr., Heiser J, Merhi W, Zorn GL, 3rd, Tadros P,

- Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte JV, Mumtaz M, Oh JK, Huang J, Adams DH. 5-Year Outcomes of Self-Expanding Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(22):2687-96.
85. Van Mieghem NM, Deeb GM, Søndergaard L, Grube E, Windecker S, Gada H, Mumtaz M, Olsen PS, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Chetcuti SJ, Gleason TG, Lee JS, Cheng W, Makkar RR, Crestanello J, George B, George I, Kodali S, Yakubov SJ, Serruys PW, Lange R, Piazza N, Williams MR, Oh JK, Adams DH, Li S, Reardon MJ. Self-expanding Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients: 5-Year Outcomes of the SURTAVI Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7(10):1000-8.
86. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Alu MC, Madhavan MV, Chau KH, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Blanke P, Leipsic JA, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Herrmann HC, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Lu M, Webb JG, Smith CR, Pibarot P. Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(9):1149-61.
87. Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, Modine T, Prendergast B, Praz F, Pilgrim T, Petrinic T, Nikolakopoulou A, Salanti G, Søndergaard L, Verma S, Jüni P, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019;40(38):3143-53.
88. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Gentile F, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, 3rd, Thompson A, Toly C. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e35-e71.

89. Apor A, Bartykowszki A, Szilveszter B, Varga A, Suhai FI, Manouras A, Molnár L, Jermendy Á L, Panajotu A, Turáni MF, Papp R, Karády J, Kolossváry M, Kováts T, Maurovich-Horvat P, Merkely B, Nagy AI. Subclinical leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve implantation is associated with silent brain injury on brain magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(12):1584-95.
90. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, De Backer O, Asch FM, Ruiz CE, Olsen NT, Trento A, Friedman J, Berman D, Cheng W, Kashif M, Jelnin V, Kliger CA, Guo H, Pichard AD, Weissman NJ, Kapadia S, Manasse E, Bhatt DL, Leon MB, Søndergaard L. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2015-24.
91. Jilaihawi H, Asch FM, Manasse E, Ruiz CE, Jelnin V, Kashif M, Kawamori H, Maeno Y, Kazuno Y, Takahashi N, Olson R, Alkhatib J, Berman D, Friedman J, Gellada N, Chakravarty T, Makkar RR. Systematic CT Methodology for the Evaluation of Subclinical Leaflet Thrombosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(4):461-70.
92. Karády J, Apor A, Nagy AI, Kolossváry M, Bartykowszki A, Szilveszter B, Simon J, Molnár L, Jermendy Á L, Panajotu A, Suhai FI, Varga A, Rajani R, Maurovich-Horvat P, Merkely B. Quantification of hypo-attenuated leaflet thickening after transcatheter aortic valve implantation: clinical relevance of hypo-attenuated leaflet thickening volume. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(12):1395-404.
93. Blanke P, Weir-McCall JR, Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Jilaihawi H, Marwan M, Nørgaard BL, Piazza N, Schoenhagen P, Leipsic JA. Computed Tomography Imaging in the Context of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)/Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR): An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(1):1-24.

94. Raghav V, Midha P, Sharma R, Babaliaros V, Yoganathan A. Transcatheter aortic valve thrombosis: a review of potential mechanisms. *J R Soc Interface*. 2021;18(184):20210599.
95. Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, Søndergaard L, Gilard M, Möllmann H, Makkar RR, Herrmann HC, Giustino G, Baldus S, De Backer O, Guimarães AHC, Gullestad L, Kini A, von Lewinski D, Mack M, Moreno R, Schäfer U, Seeger J, Tchétché D, Thomitzek K, Valgimigli M, Vranckx P, Welsh RC, Wildgoose P, Volkl AA, Zazula A, van Amsterdam RGM, Mehran R, Windecker S. A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020;382(2):120-9.
96. Park DW, Ahn JM, Kang DY, Kim KW, Koo HJ, Yang DH, Jung SC, Kim B, Wong YTA, Lam CCS, Yin WH, Wei J, Lee YT, Kao HL, Lin MS, Ko TY, Kim WJ, Kang SH, Yun SC, Lee SA, Ko E, Park H, Kim DH, Kang JW, Lee JH, Park SJ. Edoxaban Versus Dual Antiplatelet Therapy for Leaflet Thrombosis and Cerebral Thromboembolism After TAVR: The ADAPT-TAVR Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2022;146(6):466-79.
97. Rashid HN, Brown AJ, McCormick LM, Amiruddin AS, Be KK, Cameron JD, Nasis A, Gooley RP. Subclinical Leaflet Thrombosis in Transcatheter Aortic Valve Replacement Detected by Multidetector Computed Tomography - A Review of Current Evidence. *Circ J*. 2018;82(7):1735-42.
98. Chiocchi M, Ricci F, Pasqualetto M, D'Errico F, Benelli L, Pugliese L, Cavallo AU, Forcina M, Presicce M, De Stasio V, Di Donna C, Di Tosto F, Spiritiglozzi L, Floris R, Romeo F. Role of computed tomography in transcatheter aortic valve implantation and valve-in-valve implantation: complete review of preprocedural and postprocedural imaging. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2020;21(3):182-91.
99. El Faquir N, De Backer O, Bosmans J, Rudolph T, Buzzatti N, Bieliauskas G, Collas V, Wienemann H, Schiavi D, Cummins P, Rahhab Z, Kroon H, Wolff Q, Lenzen M, Ribeiro JM, Latib A, Adam M, Søndergaard L, Ren B, Van Mieghem N, de Jaegere P. Patient-Specific Computer Simulation in TAVR With the Self-Expanding Evolut R Valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(15):1803-12.

100. Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, De Backer O, Berman D, Kofoed KF, Jilaihawi H, Shiota T, Abramowitz Y, Jørgensen TH, Rami T, Israr S, Fontana G, de Knecht M, Fuchs A, Lyden P, Trento A, Bhatt DL, Leon MB, Makkar RR. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet*. 2017;389(10087):2383-92.
101. Rashid HN, Gooley RP, Nerlekar N, Ihdahid AR, McCormick LM, Nasis A, Cameron JD, Brown AJ. Bioprosthetic aortic valve leaflet thrombosis detected by multidetector computed tomography is associated with adverse cerebrovascular events: a meta-analysis of observational studies. *EuroIntervention*. 2018;13(15):e1748-e55.
102. Miwa K, Hoshi T, Hougaku H, Tanaka M, Furukado S, Abe Y, Okazaki S, Sakaguchi M, Sakoda S, Kitagawa K. Silent cerebral infarction is associated with incident stroke and TIA independent of carotid intima-media thickness. *Intern Med*. 2010;49(9):817-22.
103. Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Moseley M. Diffusion/perfusion MR imaging of acute cerebral ischemia. *Magn Reson Med*. 1991;19(2):311-5.
104. Habes M, Erus G, Toledo JB, Zhang T, Bryan N, Launer LJ, Rosseel Y, Janowitz D, Doshi J, Van der Auwera S, von Sarnowski B, Hegenscheid K, Hosten N, Homuth G, Völzke H, Schminke U, Hoffmann W, Grabe HJ, Davatzikos C. White matter hyperintensities and imaging patterns of brain ageing in the general population. *Brain*. 2016;139(Pt 4):1164-79.
105. Moroni F, Ammirati E, Rocca MA, Filippi M, Magnoni M, Camici PG. Cardiovascular disease and brain health: Focus on white matter hyperintensities. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2018;19:63-9.
106. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1215-22.
107. Silbert LC, Howieson DB, Dodge H, Kaye JA. Cognitive impairment risk: white matter hyperintensity progression matters. *Neurology*. 2009;73(2):120-5.

108. DeBette S, Beiser A, DeCarli C, Au R, Himali JJ, Kelly-Hayes M, Romero JR, Kase CS, Wolf PA, Seshadri S. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke*. 2010;41(4):600-6.
109. Ghanem A, Dörner J, Schulze-Hagen L, Müller A, Wilsing M, Sinning JM, Lütken J, Frerker C, Kuck KH, Gräff I, Schild H, Werner N, Grube E, Nickenig G. Subacute Subclinical Brain Infarctions after Transcatheter Aortic Valve Implantation Negatively Impact Cognitive Function in Long-Term Follow-Up. *PLoS One*. 2017;12(1):e0168852.
110. Hassell ME, Nijveldt R, Roos YB, Majoie CB, Hamon M, Piek JJ, Delewi R. Silent cerebral infarcts associated with cardiac disease and procedures. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(12):696-706.
111. Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2000;55(11):1613-20.
112. Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, Badano L, Aguilar R, Monaghan M, Zamorano J, Nihoyannopoulos P. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9(4):438-48.
113. Flachskampf FA, Badano L, Daniel WG, Feneck RO, Fox KF, Fraser AG, Pasquet A, Pepi M, Perez de Isla L, Zamorano JL, Roelandt JR, Piérard L. Recommendations for transoesophageal echocardiography: update 2010. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(7):557-76.
114. Adams DH, Anyanwu AC. The cardiologist's role in increasing the rate of mitral valve repair in degenerative disease. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23(2):105-10.
115. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. 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(12):1440-63.

116. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, Hagendorff A, Monin JL, Badano L, Zamorano JL. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(4):307-32.
117. Szilveszter B, Oren D, Molnár L, Apor A, Nagy AI, Molnár A, Vattay B, Kolossváry M, Karády J, Bartykowszki A, Jermendy Á L, Suhai FI, Panajotu A, Maurovich-Horvat P, Merkely B. Subclinical leaflet thrombosis is associated with impaired reverse remodelling after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(10):1144-51.
118. Szilveszter B, Nagy AI, Vattay B, Apor A, Kolossváry M, Bartykowszki A, Simon J, Drobni ZD, Tóth A, Suhai FI, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Left ventricular and atrial strain imaging with cardiac computed tomography: Validation against echocardiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2020;14(4):363-9.
119. Vattay B, Nagy AI, Apor A, Kolossváry M, Manouras A, Vecsey-Nagy M, Molnár L, Boussoussou M, Bartykowszki A, Jermendy Á L, Kováts T, Zsarnóczay E, Maurovich-Horvat P, Merkely B, Szilveszter B. The Predictive Value of Left Atrial Strain Following Transcatheter Aortic Valve Implantation on Anatomical and Functional Reverse Remodeling in a Multi-Modality Study. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:841658.
120. Suhai FI, Varga A, Szilveszter B, Nagy-Vecsey M, Apor A, Nagy AI, Kolossváry M, Karády J, Bartykowszki A, Molnár L, Jermendy Á L, Panajotu A, Maurovich-Horvat P, Merkely B. Predictors and neurological consequences of periprocedural cerebrovascular events following transcatheter aortic valve implantation with self-expanding valves. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:951943.
121. Varga A, Gyebnár G, Suhai FI, Nagy AI, Kozák LR, Póka C, Turáni MF, Borzsák S, Apor A, Bartykowszki A, Szilveszter B, Kolossváry M, Maurovich-Horvat P,

Merkely B. Microstructural alterations measured by diffusion tensor imaging following transcatheter aortic valve replacement and their association with cerebral ischemic injury and cognitive function - a prospective study. *Neuroradiology*. 2022;64(12):2343-56.

122. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(5):S45-60.
123. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(19):2451-96.
124. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-91.
125. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. 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):1-39.e14.

126. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, Edvardsen T, Delgado V, Dulgheru R, Pepi M, Cosyns B, Dweck MR, Garbi M, Magne J, Nieman K, Rosenhek R, Bernard A, Lowenstein J, Vieira ML, Rabischoffsky A, Vyhmeister RH, Zhou X, Zhang Y, Zamorano JL, Habib G. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(6):589-90.
127. Apor A, Nagy AI, Kovács A, Manouras A, Andrásy P, Merkely B. Three-dimensional dynamic morphology of the mitral valve in different forms of mitral valve prolapse - potential implications for annuloplasty ring selection. *Cardiovasc Ultrasound*. 2016;14(1):32.
128. Grewal J, Suri R, Mankad S, Tanaka A, Mahoney DW, Schaff HV, Miller FA, Enriquez-Sarano M. Mitral annular dynamics in myxomatous valve disease: new insights with real-time 3-dimensional echocardiography. *Circulation*. 2010;121(12):1423-31.
129. Lee AP, Hsiung MC, Salgo IS, Fang F, Xie JM, Zhang YC, Lin QS, Looi JL, Wan S, Wong RH, Underwood MJ, Sun JP, Yin WH, Wei J, Tsai SK, Yu CM. Quantitative analysis of mitral valve morphology in mitral valve prolapse with real-time 3-dimensional echocardiography: importance of annular saddle shape in the pathogenesis of mitral regurgitation. *Circulation*. 2013;127(7):832-41.
130. Viani GM, Leo LA, Borruso MG, Klersy C, Paiocchi VL, Schlossbauer SA, Caretta A, Demertzis S, Faletra FF. Mitral annulus morphometry in degenerative mitral regurgitation phenotypes. *Echocardiography*. 2020;37(4):612-9.
131. Granier M, Jensen MO, Honge JL, Bel A, Menasché P, Nielsen SL, Carpentier A, Levine RA, Hagège AA. Consequences of mitral valve prolapse on chordal tension: ex vivo and in vivo studies in large animal models. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(6):1585-7.
132. Maffessanti F, Marsan NA, Tamborini G, Sugeng L, Caiani EG, Gripari P, Alamanni F, Jeevanandam V, Lang RM, Pepi M. Quantitative analysis of mitral

valve apparatus in mitral valve prolapse before and after annuloplasty: a three-dimensional intraoperative transesophageal study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(4):405-13.

133. Vergnat M, Jassar AS, Jackson BM, Ryan LP, Eperjesi TJ, Pouch AM, Weiss SJ, Cheung AT, Acker MA, Gorman JH, 3rd, Gorman RC. Ischemic mitral regurgitation: a quantitative three-dimensional echocardiographic analysis. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(1):157-64.
134. Ito K, Abe Y, Takahashi Y, Shimada Y, Fukumoto H, Matsumura Y, Naruko T, Shibata T, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Mechanism of atrial functional mitral regurgitation in patients with atrial fibrillation: A study using three-dimensional transesophageal echocardiography. *J Cardiol.* 2017;70(6):584-90.
135. Silberman S, Klutstein MW, Sabag T, Oren A, Fink D, Merin O, Bitran D. Repair of ischemic mitral regurgitation: comparison between flexible and rigid annuloplasty rings. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(6):1721-6; discussion 6-7.
136. Jensen MO, Hagège AA, Otsuji Y, Levine RA. The unsaddled annulus: biomechanical culprit in mitral valve prolapse? *Circulation.* 2013;127(7):766-8.
137. Noack T, Sieg F, Cuartas MM, Spampinato R, Holzhey D, Seeburger J, Borger MA. Clinical Outcomes after Mitral Valve Repair with the Physio II Annuloplasty Ring. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;70(2):100-5.
138. Ring L, Rana BS, Ho SY, Wells FC. The prevalence and impact of deep clefts in the mitral leaflets in mitral valve prolapse. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(6):595-602.
139. Gabbay U, Yosefy C. The underlying causes of chordae tendinae rupture: a systematic review. *Int J Cardiol.* 2010;143(2):113-8.
140. Enriquez-Sarano M, Basmadjian AJ, Rossi A, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Progression of mitral regurgitation: a prospective Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(4):1137-44.

141. Ormiston JA, Shah PM, Tei C, Wong M. Size and motion of the mitral valve annulus in man. II. Abnormalities in mitral valve prolapse. *Circulation*. 1982;65(4):713-9.
142. Little SH, Ben Zekry S, Lawrie GM, Zoghbi WA. Dynamic annular geometry and function in patients with mitral regurgitation: insight from three-dimensional annular tracking. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(8):872-9.
143. Rausch MK, Bothe W, Kvitting JP, Swanson JC, Ingels NB, Jr., Miller DC, Kuhl E. Characterization of mitral valve annular dynamics in the beating heart. *Ann Biomed Eng*. 2011;39(6):1690-702.
144. Caiani EG, Fusini L, Veronesi F, Tamborini G, Maffessanti F, Gripari P, Corsi C, Naliato M, Zanobini M, Alamanni F, Pepi M. Quantification of mitral annulus dynamic morphology in patients with mitral valve prolapse undergoing repair and annuloplasty during a 6-month follow-up. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(5):375-83.
145. Levack MM, Jassar AS, Shang EK, Vergnat M, Woo YJ, Acker MA, Jackson BM, Gorman JH, 3rd, Gorman RC. Three-dimensional echocardiographic analysis of mitral annular dynamics: implication for annuloplasty selection. *Circulation*. 2012;126(11 Suppl 1):S183-8.
146. Weltert L, Licitra R, Salica A, Irace F, De Paulis R. Latest Advances in Annuloplasty Protheses for Valvular Reconstructive Surgery. *Surg Technol Int*. 2019;35:217-32.
147. Skov SN, Røpcke DM, Tjørnild MJ, Ilkjær C, Rasmussen J, Nygaard H, Jensen MO, Nielsen SL. The effect of different mitral annuloplasty rings on valve geometry and annular stress distribution†. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;24(5):683-90.
148. Yamaura Y, Yoshikawa J, Yoshida K, Hozumi T, Akasaka T, Okada Y. Three-dimensional analysis of configuration and dynamics in patients with an annuloplasty ring by multiplane transesophageal echocardiography: comparison between flexible and rigid annuloplasty rings. *J Heart Valve Dis*. 1995;4(6):618-22.

149. Jensen MO, Jensen H, Levine RA, Yoganathan AP, Andersen NT, Nygaard H, Hasenkam JM, Nielsen SL. Saddle-shaped mitral valve annuloplasty rings improve leaflet coaptation geometry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(3):697-703.
150. Jedrzejczyk JH, Carlson Hanse L, Javadian S, Skov SN, Hasenkam JM, Thørnild MJ. Mitral Annular Forces and Their Potential Impact on Annuloplasty Ring Selection. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:799994.
151. Chang BC, Youn YN, Ha JW, Lim SH, Hong YS, Chung N. Long-term clinical results of mitral valvuloplasty using flexible and rigid rings: a prospective and randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(4):995-1003.
152. Chen TE, Ong K, Suri RM, Enriquez-Sarano M, Michelena HI, Burkhart HM, Gillespie SM, Cha S, Mankad SV. Three-Dimensional Echocardiographic Assessment of Mitral Annular Physiology in Patients With Degenerative Mitral Valve Regurgitation Undergoing Surgical Repair: Comparison between Early- and Late-Stage Severe Mitral Regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(11):1178-89.
153. Sannino A, Hahn RT, Leipsic J, Mack MJ, Grayburn PA. Meta-analysis of Incidence, Predictors and Consequences of Clinical and Subclinical Bioprosthetic Leaflet Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2020;132:106-13.
154. Yanagisawa R, Tanaka M, Yashima F, Arai T, Jinzaki M, Shimizu H, Fukuda K, Watanabe Y, Naganuma T, Higashimori A, Mizutani K, Araki M, Tada N, Yamanaka F, Otsuka T, Yamamoto M, Hayashida K. Early and Late Leaflet Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(2):e007349.
155. Garcia S, Fukui M, Dworak MW, Okeson BK, Garberich R, Hashimoto G, Sato H, Cavalcante JL, Bapat VN, Lesser J, Cheng V, Newell MC, Goessl M, Elmariah S, Bradley SM, Sorajja P. Clinical Impact of Hypoattenuating Leaflet Thickening After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv.* 2022;15(3):e011480.

156. Hein M, Schoechlin S, Schulz U, Minners J, Breitbart P, Lehane C, Neumann FJ, Ruile P. Long-Term Follow-Up of Hypoattenuated Leaflet Thickening After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15(11):1113-22.
157. Kobayashi A, Iguchi M, Shimizu S, Uchiyama S. Silent cerebral infarcts and cerebral white matter lesions in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21(4):310-7.
158. Rodés-Cabau J, Kahlert P, Neumann FJ, Schymik G, Webb JG, Amarenco P, Brott T, Garami Z, Gerosa G, Lefèvre T, Plicht B, Pocock SJ, Schlamann M, Thomas M, Diamond B, Merioua I, Beyersdorf F, Vahanian A. Feasibility and exploratory efficacy evaluation of the Embrella Embolic Deflector system for the prevention of cerebral emboli in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the PROTAVI-C pilot study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(10):1146-55.
159. De Carlo M, Liga R, Migaleddu G, Scatturin M, Spaccarotella C, Fiorina C, Orlandi G, De Caro F, Rossi ML, Chieffo A, Indolfi C, Reimers B, Cosottini M, Petronio AS. Evolution, Predictors, and Neurocognitive Effects of Silent Cerebral Embolism During Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(11):1291-300.
160. Woldendorp K, Indja B, Bannon PG, Fanning JP, Plunkett BT, Grieve SM. Silent brain infarcts and early cognitive outcomes after transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2021;42(10):1004-15.
161. Auffret V, Campelo-Parada F, Regueiro A, Del Trigo M, Chiche O, Chamandi C, Allende R, Cordoba-Soriano JG, Paradis JM, De Larochelière R, Doyle D, Dumont E, Mohammadi S, Côté M, Marrero A, Puri R, Rodés-Cabau J. Serial Changes in Cognitive Function Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(20):2129-41.

162. Gu S, Coakley D, Chan D, Beska B, Singh F, Edwards R, Kunadian V. Does Transcatheter Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis Impact on Cognitive Function? *Cardiol Rev.* 2020;28(3):135-9.
163. Ghanem A, Kocurek J, Sinning JM, Wagner M, Becker BV, Vogel M, Schröder T, Wolfgruber S, Vasa-Nicotera M, Hammerstingl C, Schwab JO, Thomas D, Werner N, Grube E, Nickenig G, Müller A. Cognitive trajectory after transcatheter aortic valve implantation. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6(6):615-24.
164. Schoenenberger AW, Zuber C, Moser A, Zwahlen M, Wenaweser P, Windecker S, Carrel T, Stuck AE, Stortecky S. Evolution of Cognitive Function After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(10).
165. Abawi M, de Vries R, Stella PR, Agostoni P, Boelens DHM, van Jaarsveld RC, van Dongen CS, Doevendans P, Emmelot-Vonk MH. Evaluation of Cognitive Function Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Heart Lung Circ.* 2018;27(12):1454-61.
166. De Backer O, Dangas GD, Jilaihawi H, Leipsic JA, Terkelsen CJ, Makkar R, Kini AS, Veien KT, Abdel-Wahab M, Kim WK, Balan P, Van Mieghem N, Mathiassen ON, Jeger RV, Arnold M, Mehran R, Guimarães AHC, Nørgaard BL, Kofoed KF, Blanke P, Windecker S, Søndergaard L. Reduced Leaflet Motion after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med.* 2020;382(2):130-9.
167. Montalescot G, Redheuil A, Vincent F, Desch S, De Benedictis M, Eltchaninoff H, Trenk D, Serfaty JM, Charpentier E, Bouazizi K, Prigent M, Guedeney P, Salloum T, Berti S, Cequier A, Lefèvre T, Leprince P, Silvain J, Van Belle E, Neumann FJ, Portal JJ, Vicaut E, Collet JP. Apixaban and Valve Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement: The ATLANTIS-4D-CT Randomized Clinical Trial Substudy. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15(18):1794-804.

10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

10.1. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények

1. **Apor A¹**, Nagy AI¹, Kovacs A, Manouras A, Andrassy P, Merkely B Three-dimensional dynamic morphology of the mitral valve in different forms of mitral valve prolapse - potential implications for annuloplasty ring selection **CARDIOVASCULAR ULTRASOUND** 14: 1 Paper: 32, 7 p. (2016)

¹Megosztott első szerzők

IF: 1,598

2. Apor Astrid¹, Bartykowszki Andrea¹, Szilveszter Bálint, Varga Andrea, Suhai Ferenc I, Manouras Aristomenis, Molnár Levente, Jermendy Ádám L, Panajotu Alexis, Turáni Mirjam Franciska, Papp Roland, Karády Júlia, Kolossváry Márton, Kovács Tímea, Maurovich-Horvat Pál, Merkely Béla, Nagy Anikó Ilona Subclinical leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve implantation is associated with silent brain injury on brain magnetic resonance imaging

EUROPEAN HEART JOURNAL-CARDIOVASCULAR IMAGING 23: 12 pp. 1584-1595. (2022)

¹Megosztott első szerzők

IF: 6,2

3. Iung Bernard, Delgado Victoria, Rosenhek Raphael, Price Susanna, Prendergast Bernard, Wendler Olaf, De Bonis Michele, Tribouilloy Christophe, Evangelista Arturo, Bogachev-Prokophiev Alexander, Apor Astrid, Ince Hüseyin, Laroche Cécile, Popescu Bogdan A, Piérard Luc, Haude Michael, Hindricks Gerhard, Ruschitzka Frank, Windecker Stefan, Bax Jeroen J, Maggioni Aldo, Vahanian Alec Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey **CIRCULATION** 140: 14 pp. 1156-1169. (2019)

IF: 23,603

10.2. Az értekezéstől független eredeti közlemények

4. **Apor A.** A COVID-19 és a szív- és érrendszeri betegségek összefüggései. *Cardiologia Hungarica* 50: 2 pp. 83-87., 5 p. (2020)
5. **Apor A,** Merkely B, Morrell T, Zhu S, Ghosh E, Vágó H, Andrassy P, Kovács S. Diastolic Function in Olympic Athletes Versus Controls: Stiffness and Relaxation Based Echocardiographic Comparison. *J Exerc Sci Fit* 11: 1 pp. 29-34., 6 p. (2013)
F: 0,529
6. **Apor A,** Nagy A. I, Merkely B. The Role and Potential of 3D Echocardiography in the Assessment of Mitral Regurgitation. *European Cardiology* 2012;8(3):165-70.
7. **Apor A.** Echokardiográfia a szívelégtelenség finomabb diagnosztikájában. *Orvosképzés* 85: 1 pp. 19-25., 7 p. (2010)
8. **Apor A,** Kutyifa V, Merkely B, Szilagyi S, Andrassy P, Huttl T, Hubay M, Roka A, Geller L. Successful cardiac resynchronization therapy after heart transplantation. *Europace* 10: 8 pp. 1024-1025., 2 p. (2008)
IF: 1,706
9. Ahres, J. Simon, B. Jablonkai, B. Nagybaczoni, T. Baranyai, **A. Apor,** M. Kolossvary, B. Merkely, P. Maurovich-Horvat, B. Szilveszter, and P. Andrassy, Diagnostic Performance of On-Site Computed Tomography Derived Fractional Flow Reserve on Non-Culprit Coronary Lesions in Patients with Acute Coronary Syndrome LIFE-BASEL, vol. 12, no. 11, 2022.
IF: 3,2
10. K. Farkas, N. Kiss, V. Szabó, M. Resch, R. Vámos, Á. Borbándy, A. I. Nagy, **A. Apor,** T. Arányi, F. Szeri, N. Wikonkál, Z. Z. Nagy, B. Merkely, and M. Medvecz, Pseudoxanthoma elasticumban szenvedő betegek multidiszciplináris ellátása,” *ORVOSI HETILAP*, vol. 163, no. 18, pp. 702–711, 2022.
IF: 0,6

11. A. Kőszegi, G. Kapus, Z. Szabolcs, F. Horkay, T. Hüttl, L. Fazekas, L. Daróczi, M. Pólos, Á. Koppányi, E. Németh, **A. Apor**, H. Vágó, B. Merkely, and I. Hartyánszky, “„Turtle cage” módszer a pericarditis constrictiva szívsebészeti kezelésében – rövid távú eredményeink,” *ORVOSI HETILAP*, vol. 163, no. 10, pp. 393–399, 2022.

IF: 0,6

12. L. Molnár, I. Crozier, H. Haqqani, D. O’Donnell, E. Kotschet, J. Alison, A. E. Thompson, V. A. Bhatia, R. Papp, E. Zima, Á. Jermendy, **A. Apor**, and B. Merkely, “The extravascular implantable cardioverter-defibrillator: characterization of anatomical parameters impacting substernal implantation and defibrillation efficacy,” *EUROPACE*, vol. 24, no. 5, pp. 762–773, 2022.

IF: 6,1

13. Révész Katalin, Apor Astrid, Nagy Daniella, Pozsonyi Zoltán Antitrombotikus kezelés szívamyloidosis esetén. *CARDIOLOGIA HUNGARICA* 52: 5-6 pp. 409-415. (2022)

14. F. Suhai, A. Varga, B. Szilveszter, M. Nagy-Vecsey, **A. Apor**, A. I. Nagy, M. Kolossváry, J. Karády, A. Bartykowszki, L. Molnár, Á. L. Jermendy, A. Panajotu, P. Maurovich-Horvat, and B. Merkely, “Predictors and neurological consequences of periprocedural cerebrovascular events following transcatheter aortic valve implantation with self-expanding valves,” *FRONTIERS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE*, vol. 9, 2022.

F: 3,6

15. Varga, A. Gyebnár, F. I. Suhai, A. I. Nagy, L. R. Kozák, C. Á. Póka, M. F. Turáni, S. Borzsák, **A. Apor**, A. Bartykowszki, B. Szilveszter, M. Kolossváry, P. Maurovich-Horvat, and B. Merkely, “Microstructural alterations measured by diffusion tensor imaging following transcatheter aortic valve replacement and their association with cerebral ischemic injury and cognitive function — a prospective study,” *NEURORADIOLOGY*, vol. 64, no. 12, pp. 2343–2356, 2022.

IF: 2,8

16. B. Vattay, A. I. Nagy, **A. Apor**, M. Kolossváry, A. Manouras, M. Vecsey-Nagy, L. Molnár, M. Boussoussou, A. Bartykowszki, Á. L. Jermendy, T. Kováts, E. Zsarnóczay, P. Maurovich-Horvat, B. Merkely, and B. Szilveszter, “The Predictive Value of Left Atrial Strain Following Transcatheter Aortic Valve Implantation on Anatomical and Functional Reverse Remodeling in a Multi-Modality Study,” *FRONTIERS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE*, vol. 9, 2022.

IF: 3,6

17. Ahres, B. Jablonkai, Á. Schranz, Z. Balogh, A. Kenessey, T. Baranyai, Á. Óze, Z. Szigeti, G. Rubóczky, B. Nagybaczoni, **A. Apor**, J. Simon, B. Szilveszter, M. Kolossváry, B. Merkely, P. Maurovich-Horvat, and P. Andrásy, “Patients with Moderate Non-Culprit Coronary Lesions of Recent Acute Coronary Syndrome,” *INTERNATIONAL HEART JOURNAL*, vol. 62, no. 5, pp. 952–961, 2021.

F: 1,823

18. J. Karády, **A. Apor**, A. I. Nagy, M. Kolossváry, A. Bartykowszki, B. Szilveszter, J. Simon, L. Molnár, Á. L. Jermendy, A. Panajotu, F. I. Suhai, A. Varga, R. Rajani, P. Maurovich-Horvat, and B. Merkely, “Quantification of hypo-attenuated leaflet thickening after transcatheter aortic valve implantation: clinical relevance of hypo-attenuated leaflet thickening volume,” *EUROPEAN HEART JOURNAL-CARDIOVASCULAR IMAGING*, vol. 21, no. 12, pp. 1395–1404, 2020.

IF: 6,875

19. B. Szilveszter, A. I. Nagy, B. Vattay, **A. Apor**, M. Kolossváry, A. Bartykowszki, J. Simon, Z. D. Drobni, A. Tóth, F. I. Suhai, B. Merkely, and P. Maurovich-Horvat, “Left ventricular and atrial strain imaging with cardiac computed tomography: Validation against echocardiography,” *JOURNAL OF CARDIOVASCULAR COMPUTED TOMOGRAPHY*, vol. 14, no. 4, pp. 363–369, 2020.

IF: 4,309

20. B. Szilveszter, D. Oren, L. Molnár, **A. Apor**, A. I. Nagy, A. Molnár, B. Vattay, M. Kolossváry, J. Karády, A. Bartykowszki, Á. L. Jermendy, F. I. Suhai, A. Panajotu, P. Maurovich-Horvat, and B. Merkely, “Subclinical leaflet thrombosis is associated with impaired reverse remodelling after transcatheter aortic valve implantation,” *EUROPEAN HEART JOURNAL-CARDIOVASCULAR IMAGING*, vol. 21, no. 10, pp. 1144–1151, 2020.

IF: 6,875

21. Cs. Czibalmos, I. Csecs, A. Toth, O. Kiss, F. I. Suhai, N. Sydo, Z. Dohy, **A. Apor**, B. Merkely, and H. Vago, The demanding grey zone: Sport indices by cardiac magnetic resonance imaging differentiate hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart *PLOS ONE*, vol. 14, no. 2, 2019.

IF: 2,740

22. L. Gellér, Z. Salló, L. Molnár, T. Tahin, E. E. Özcan, V. Kutuyifa, I. Osztheimer, S. Szilágyi, N. Szegedi, P. Ábrahám, **A. Apor**, K. V. Nagy, A. Kosztin, D. Becker, S. Herczeg, E. Zima, and B. Merkely, “Long-term single-centre large volume experience with transseptal endocardial left ventricular lead implantation,” *EUROPACE*, vol. 21, no. 8, pp. 1237–1245, 2019.

IF: 4,045

23. P. Perge, A. M. Boros, L. Gellér, I. Osztheimer, S. Szilágyi, T. Tahin, **A. Apor**, K. V. Nagy, E. Zima, L. Molnár, B. Merkely, and G. Széplaki, “Vitamin D Deficiency Predicts Poor Clinical Outcomes in Heart Failure Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy,” *DISEASE MARKERS 2019 Paper*: 4145821, 7. 2019.

IF: 2,738

24. G. Peskó, Z. Jenei, G. Varga, **A. Apor**, H. Vágó, S. Czibor, Z. Prohászka, T. Masszi, and Z. Pozsonyi, “Coexistence of Aortic Valve Stenosis and Cardiac Amyloidosis: Echocardiographic and Clinical Significance,” *CARDIOVASCULAR ULTRASOUND*, vol. 17, no. 1, 2019.

IF: 2,051

25. A. Ahres, G. Ruboczky, P. Somogyi, T. Kapin, **A. Apor**, E. Ludwig, L. Szekely, and P. Andrassy, “Pregnant intravenous drug user tricuspid valve infective endocarditis treated with a successful simultaneous valve replacement and Cesarean section.,” *ECHOCARDIOGRAPHY-A JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ULTRASOUND AND ALLIED TECHNIQUES*, vol. 35, no. 9, pp. 1452–1455, 2018.

IF: 1,287

26. K. Kádár, **A. Apor**, and B. Merkely, Háromdimenziós echokardiográfia alkalmazhatósága, értéke a veleszületett szívhibák diagnosztikájában. *CARDIOLOGIA HUNGARICA*, vol. 48, no. 1, pp. 77–82, 2018.

27. V.K. Nagy, G. Szeplaki, P. Perge, A. Boros, A. Kosztin, **A. Apor**, L. Molnar, S. Szilagyi, T. Tahin, E. Zima, V. Kuttyifa, L. Geller, and B. Merkely, “Quality of life measured with EuroQol-five dimensions questionnaire predicts long-term mortality, response, and reverse remodelling in cardiac resynchronization therapy patients,” *EUROPACE*, vol. 20, no. 9, pp. 1506–1512, 2018.

IF: 5,047

28. Boros, P. Perge, K. Nagy, **A. Apor**, Z. Bagyura, E. Zima, L. Molnár, T. Tahin, D. Becker, L. Gellér, B. Merkely, and G. Széplaki, “The impact of cardiac resynchronization therapy on routine laboratory parameters,” *INTERVENTIONAL MEDICINE AND APPLIED SCIENCE*, vol. 9, no. 1, pp. 1–8, 2017.

29. L. Molnár, Z. Szeberin, C. Fejér, E. Zima, É. Straub, A. Bartykowszki, T. Szigethi, E. Csulak, R. Papp, Z. Salló, C. Csobay-Novák, A. I. Nagy, T. Kováts, **A. Apor**, Z. Ruzsa, and B. Merkely, Transcaroticus transzkatóteres aortabillentyű-implantáció: TC-TAVI *CARDIOLOGIA HUNGARICA*, vol. 47, no. 5, pp. 341–344, 2017.

30. A.M. Boros, G. Szeplaki, P. Perge, Z. Jenei, Z. Bagyura, E. Zima, L. Molnar, **A. Apor**, D. Becker, L. Geller, Z. Prohaszka, and B. Merkely, “The ratio of the neutrophil leucocytes to the lymphocytes predicts the outcome after cardiac resynchronization therapy,” *EUROPACE*, vol. 18, no. 5, pp. 747–754, 2016.

IF: 4,521

31. Kovacs, A. Molnar, C. Celeng, A. Toth, H. Vago, **A. Apor**, A. Tarnoki, D. Tarnoki, J. Kosa, P. Lakatos, S. Voros, G. Jermendy, B. Merkely, and P. Maurovich-Horvat, "Hypertrophic Cardiomyopathy in a Monozygotic Twin Pair: Similarly Different," *CIRCULATION-CARDIOVASCULAR IMAGING*, vol. 9, no. 6, 2016.

IF: 6,803

32. Z. Pozsonyi, S. Benedek, P. Sarman, L. Janoskuti, T. Huttl, and **A. Apor**, "Multiple Valvular Complications of Hypereosinophilic Syndrome.," *JOURNAL OF HEART VALVE DISEASE*, vol. 25, no. 6, pp. 752–755, 2016.
33. Z. Pozsonyi, H. Vágó, A. Tóth, R. Zsigmond, P. Farkas, L. Horváth, G. Varga, P. Sárman, Z. Prohászka, **A. Apor**, I. Karádi, and B. Merkely, "Szívamyloidosis diagnosztikája és kezelése. Tapasztalataink és irodalmi áttekintés.," *CARDIOLOGIA HUNGARICA*, vol. 46, no. 5, pp. 292–300, 2016.
34. Hartyanszky, M. Katona, K. Kadar, **A. Apor**, S. Varga, J. Simon, A. Toth, T. Karacsony, and G. Bogats, "Aorta–bal kamra tunnel sikeres sebészi kezelése modern noninvazív képalkotó diagnosztika alapján [Successful surgical management of aortico-left ventricular tunnel using modern noninvasive diagnostic imaging methods]," *ORVOSI HETILAP* 156: 28 pp. 1140-1143 (2015)

IF: 0,291

35. Nagy, A.I. Sahlen, A. Manouras, L. Henareh, C. da Silva, E. Gunyeli, **A. Apor**, B. Merkely, and R. Winter, "Combination of contrast-enhanced wall motion analysis and myocardial deformation imaging during dobutamine stress echocardiography.," *EUROPEAN HEART JOURNAL-CARDIOVASCULAR IMAGING*, vol. 16, no. 1, pp. 88–95, 2015.

IF: 4,293

36. V.K. Nagy, G. Szeplaki, **A. Apor**, V. Kutyifa, A. Kovacs, A. Kosztin, D. Becker, A. Boros, L. Geller, and B. Merkely, “Role of Right Ventricular Global Longitudinal Strain in Predicting Early and Long-Term Mortality in Cardiac Resynchronization Therapy Patients.,” PLOS ONE, vol. 10, no. 12, 2015.

IF: 3,057

37. M. Fehérvári, M. Krepuska, G. Széplaki, **A. Apor**, P. Sótónyi, Z. Prohászka, G. Acsády, and Z. Szeberin, “The level of complement C3 is associated with the severity of atherosclerosis but not with arterial calcification in peripheral artery disease,” INTERNATIONAL ANGIOLOGY, vol. 33, no. 1, pp. 35–41, 2014.

IF: 0,833

38. A. Kovacs, M. Tapolyai, C. Celeng, E. Gara, M. Faludi, K. Berta, **A. Apor**, A. Nagy, A. Tisler, and B. Merkely, “Impact of hemodialysis, left ventricular mass and FGF-23 on myocardial mechanics in end-stage renal disease: a three-dimensional speckle tracking study.,” INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOVASCULAR IMAGING, vol. 30, no. 7, pp. 1331–1337, 2014.

IF: 1,810

39. Kovacs, **A. Apor**, A. Nagy, H. Vago, A. Toth, A. Nagy, T. Kovats, B. Sax, G. Szeplaki, D. Becker, and B. Merkely, “Left Ventricular Untwisting in Athlete’s Heart,” INTERNATIONAL JOURNAL OF SPORTS MEDICINE, vol. 35, no. 3, pp. 259–264, 2014.

IF: 2,065

40. Molnar, AA. Kovacs, A. **Apor**, A. Tarnoki, D. Tarnoki, T. Horvath, P. Maurovich-Horvat, R. Kiss, G. Jermendy, and B. Merkely, “Case Report of Multiple Valve Disease Found in Triplets,” TWIN RESEARCH AND HUMAN GENETICS, vol. 17, no. 5, pp. 383–389, 2014.

IF:2,297

41. E. Ozcan, G. Szeplaki, T. Tahin, I. Osztheimer, S. Szilagyi, A. Apor, P. Horvath, H. Vago, B. Merkely, and L. Geller, "Impact of respiration gating on image integration guided atrial fibrillation ablation.," *CLINICAL RESEARCH IN CARDIOLOGY*, vol. 103, no. 9, pp. 727–731, 2014.

IF: 4,560

42. M. Polos, Z. Szabolcs, **A. Apor**, I. Edes, E. Paulovich, and B. Merkely, "Pericardialis tamponáddal, ST-szakasz-elevációval szövődött akut „A” típusú aortadissectio sikeresen operált esetének ismertetése," *ORVOSI HETILAP*, vol. 155, no. 44, pp. 1763–1767, 2014.

43. S. Zhu, T. Morelli, **A. Apor**, B. Merkely, H. Vágó, A. Tóth, E. Ghosh, and S. Kovács, "Diastolic function alteration mechanisms in physiologic hypertrophy versus pathologic hypertrophy are elucidated by model-based Doppler E-wave analysis," *JOURNAL OF EXERCISE SCIENCE & FITNESS*, vol. 12, no. 2, pp. 88–95, 2014.

IF: 0,333

44. B. Merkely, Á. Hajas, and A. Apor, "Infektív endocarditis," *MAGYAR ORVOS*, vol. 21, no. 6–9, pp. 14–18, 2013.

45. V.K. Nagy, V. Kutuyifa, **A. Apor**, E. Édes, A. Nagy, and B. Merkely, "Balkamra-hipertrófia és remodelling vizsgálata élsportolóknál," *CARDIOLOGIA HUNGARICA*, vol. 42, no. 1, pp. 14–19, 2012.

46. K. Áts, A. Tóth, É. Ruzicska, **A. Apor**, and P. Bálint, "Streptococcus anginosus okozta egyidejű spondylodiscitis és endocarditis," *MAGYAR REUMATOLÓGIA*, vol. 52, no. 2, pp. 96–100, 2011.

47. M. Krepuska, Z. Szeberin, P. Sotonyi, H. Sarkadi, M. Fehervari, **A. Apor**, E. Rimely, Z. Prohaszka, and G. Acsady, "Serum level of soluble Hsp70 is associated with vascular calcification," *CELL STRESS & CHAPERONES*, vol. 16, no. 3, pp. 257–265, 2011.

IF: 3,013

48. B. Merkely, G. Szabó, E. Zima, **A. Apor**, F. Horkay, Z. Szeberin, Z. Jambrik, P. Sótonyi, Z. Ruzsa, and K. Hüttl, “Transzkután aortabillentyű-beültetés (TAVI) – Súlyos aortabillentyű szűkületben szenvedő és szívsebészeti úton billentyűcserére (AVR) nem alkalmas betegek ellátása katéteres úton.,” *CARDIOLOGIA HUNGARICA*, vol. 41, no. 5, pp. 334–336, 2011.
49. Z. Pozsonyi, A. Toth, H. Vago, Z. Adam, **A. Apor**, N. Alotti, P. Sarman, B. Merkely, and I. Karadi, “Severe Mitral Regurgitation and Heart Failure due to Caseous Calcification of the Mitral Annulus,” *CARDIOLOGY*, vol. 118, no. 2, pp. 79–82, 2011.
- IF: 1,705**
50. Z. Szeberin, M. Fehervari, M. Krepuska, **A. Apor**, E. Rimely, H. Sarkadi, G. Szeplaki, Z. Prohaszka, L. Kalabay, and G. Acsady, “Serum fetuin-A levels inversely correlate with the severity of arterial calcification in patients with chronic lower extremity atherosclerosis without renal disease.,” *INTERNATIONAL ANGIOLOGY*, vol. 30, no. 5, pp. 474–480, 2011.
- IF: 1,652**
51. Z. Szeberin, M. Fehérvári, M. Krepuska, **A. Apor**, E. Rimely, H. Sarkadi, G. Bíró, P. Sótonyi, G. Széplaki, Z. Szabolcs, Z. Prohászka, L. Kalabay, and G. Acsády, “Fetuin-A serum levels in patients with aortic aneurysms of Marfan syndrome and atherosclerosis,” *EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION*, vol. 41, no. 2, pp. 176–182, 2011.
- IF: 3,018**
52. G. Veress, **A. Apor**, and B. Merkely, “Konstriktív pericarditis napjainkban,” *CARDIOLOGIA HUNGARICA*, vol. 41, no. 4, pp. 263–268, 2011.
53. E. Dosa, K. Hirschberg, **A. Apor**, Z. Jaranyi, L. Entz, G. Acsady, and K. Hüttl, “Echolucent or predominantly echolucent femoral plaques predict early restenosis after eversion carotid endarterectomy.,” *JOURNAL OF VASCULAR SURGERY*, vol. 51, no. 2, pp. 345–350, 2010.
- IF: 3,853**

54. H. Vago, A. Toth, **A. Apor**, P. Maurovich-Horvat, M. Toth, and B. Merkely, “Cardiac contusion in a professional soccer player,” *CIRCULATION*, vol. 121, no. 22, pp. 2456–2461, 2010.
IF: 14,432
55. D. Becker, P. Maurovich-Horvat, G. Barczy, G. Szabo, G. Fulop, A. Nagy, L. Molnar, **A. Apor**, E. Belicza, and B. Merkely, “Life after coronary stent thrombosis,” *MEDICAL SCIENCE MONITOR*, vol. 15, no. 5, p. CR236-CR241, 2009.
IF: 1,543
56. A. Molnar, **A. Apor**, R. Kiss, I. Preda, E. Monos, V. Berczi, and G. Nadasy, “Újabb eredmények a vénás rendszer biomechanikájának kutatásában,” *ORVOSI HETILAP*, vol. 149, no. 38, pp. 1801–1809, 2008.
57. A. Molnar, **A. Apor**, V. Kristof, G. Nadasy, Z. Szeberin, E. Monos, G. Acsady, I. Preda, and V. Berczi, “Generalized alterations in the biomechanical properties of large veins in non-thrombotic thrombophilic young patients,” *INTERNATIONAL ANGIOLOGY*, vol. 27, no. 3, pp. 247–252, 2008.
IF: 1,418
58. A. Kiss, M. Polovitzer, M. Merksz, A. Kardos, P. Schaffer, **A. Apor**, and K. Huttli, “Treatment of posttraumatic high-flow priapism in 8-year-old boy with percutaneous ultrasound-guided thrombin injection.,” *UROLOGY*, vol. 69, no. 4, p. 779.e7-779.e9, 2007.
IF: 2,134
59. Merkely, A. Roka, S. Szilagyi, E. Zima, V. Kutyifa, **A. Apor**, G. Szucs, and L. Geller, “Szívelégtelenség reszinkronizációs kezelése,” *MAGYAR SEBÉSZET*, vol. 60, no. 1, pp. 481–487, 2007.
60. Z. Szabolcs, E. Moravcsik, T. Huttli, I. Hartyanszky, **A. Apor**, E. Bartha, M. Kertai, and E. Bodor, “A 100. magyar szívátültetés margójára: Egy elemző számvetés [To the margin of the one hundredth Hungarian heart transplantation: an analyzing review],” *MAGYAR SEBÉSZET*, vol. 60, no. 1, pp. 475–480, 2007.

61. Sz. Szilagyi, B. Merkely, A. Roka, E. Zima, G. Fulop, V. Kutyifa, G. Szucs, D. Becker, **A. Apor**, and L. Geller, “Stabilization of the coronary sinus electrode position with coronary stent implantation to prevent and treat dislocation,” *JOURNAL OF CARDIOVASCULAR ELECTROPHYSIOLOGY*, vol. 18, no. 3, pp. 303–307, 2007.

IF: 3,475

62. Molnar, **A. Apor**, V. Kristof, G. Nadasy, I. Preda, K. Huttl, G. Acsady, E. Monos, and V. Berczi, “Generalized changes in venous distensibility in postthrombotic patients,” *THROMBOSIS RESEARCH*, vol. 117, no. 6, pp. 639–645, 2006.

IF: 2,058

63. V. Berczi, A. Molnar, **A. Apor**, V. Kovacs, C. Ruzics, C. Varallyay, K. Huttl, E. Monos, and G. Nadasy, “Non-invasive assessment of human large vein diameter, capacity, distensibility and ellipticity in situ: dependence on anatomical location, age, body position and pressure,” *EUROPEAN JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY*, vol. 95, no. 4, pp. 283–289, 2005.

IF: 1,619

64. E. Dosa, A. Szabo, Z. Prohaszka, I. Karadi, S. Rugonfalvi-Kiss, **A. Apor**, Z. Jaranyi, K. Huttl, L. Selmecci, G. Acsady, G. Fust, and L. Entz, “Changes in the plasma concentration of soluble thrombomodulin in patients with severe carotid artery stenosis after eversion endarterectomy,” *INFLAMMATION RESEARCH*, vol. 54, no. 7, pp. 289–294, 2005.

IF: 1,210

65. Szabo, E. Brazda, E. Dosa, **A. Apor**, Z. Szabolcs, and L. Entz, “Long-term restenosis rate of eversion endarterectomy on the internal carotid artery.,” *EUROPEAN JOURNAL OF VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY*, vol. 27, no. 5, pp. 537–539, 2004.

IF: 1,685

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Elsőként szeretném megköszönni témavezetőmnek, dr. Nagy Anikó Ilonának bátorítását az értekezés megírására. Folyamatos támogatása és ösztönzése, valamint a hosszú évek óta tartó közös munkavégzésünk nélkül e tézis nem születhetett volna meg. Külön hálás vagyok, hogy munkakapcsolatunkon túl, személyében pártfogóra és bizalmas jóbarátra leltem.

Köszönettel tartozom minden munkatársamnak – orvosoknak és asszisztenseknek –, akikkel az elmúlt évtizedben együtt dolgoztunk a Semmelweis Egyetem Városmajori Klinikáján a strukturális intervenciók bevezetésén és kibontakoztatásán. Hrna Ildikó, Juhász Csilla, Srej Mariann és Bettenbuch Tünde asszisztensnők fegyelmezett és magas színvonalú munkavégzése nagyban hozzájárult orvosi munkám eredményességéhez, és hálás vagyok, hogy türelmesek velem a nehéz napjaimon is. Köszönettel tartozom dr. Bartha Elektra főorvosasszonynak, hogy megtanított az echokardiográfia alapjaira, támogatott szakmai fejlődésemben és meg nem fogyatkozó lendülettel és energiával vett részt az EORP VHD II felmérésben. Hálás vagyok a RETORIC tanulmányban résztvevő minden munkatársamnak – közülük kiemelten dr. Maurovich-Horvat Pálnak, dr. Bartikowszky Andreának, dr. Kovács Tímeának, dr. Karády Júliának, dr. Szilveszter Bálintnak, dr. Jermendy Ádámnak és dr. Suhai Ferencnek –, hogy idejüket nem kímélve, hétvégéiket feláldozva, fáradhatatlanul, tudásuk legjavát adva vitték sikerre kutatásunkat. Hálás vagyok közvetlen közeli kollégáimnak – dr. Molnár Leventének, prof. dr. Gellér Lászlónak, dr. Straub Évának –, hogy nemcsak az emberpróbáló hétköznapiakban állnak mellettem, hanem barátságukkal is megajándékoztak. Köszönettel tartozom prof. dr. Becker Dávidnak és prof. dr. Merkely Bélának, hogy olyan klinikát építettek fel, ahol mindenki kibontakoztathatja tehetségét.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm férjemnek, dr. Hüttl Tivadarnak, gyermekeimnek és egész családomnak azt a végtelen türelmet és megértést, amit gyógyító- és kutatómunkám hosszú éveit alatt, a velük eltölthető tengernyi szabadidőm feláldozásakor tanúsítottak! Mindent köszönök, Tivadar!