

Jobb kamrai adaptáció pulmonalis artériás hypertóniában

Csósza Györgyi dr.¹ ■ Lázár Zsófia dr.¹
 Rozgonyi Zsolt dr.² ■ Vágó Hajnalka dr.³ ■ Losonczy György dr.¹
 Müller Veronika dr.¹ ■ Karlócai Kristóf dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pulmonológiai Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Pulmonalis artériás hypertóniában (PAH) a tüdőartériák falának átépülése az elsődleges patofiziológiai eltérés, amely a pulmonalis vascularis rezisztencia (PVR) és a pulmonalis nyomás progresszív emelkedéséhez vezet. Ez a nyomás-emelkedés a jobb szívfélben az afterload fokozódásához vezet, ami hosszú távon jobbkamra-diszfunkciót és jobbszív-fél-elégtelenséget okoz. Az egyre növekvő PVR mellett kialakuló cardialis adaptáció pontos patomechanizmusa nem ismert, de egyes betegek esetén nagyon eltérő lehet az adaptáció mértéke és kialakulásának üteme. A kialakuló myocardium-hypertrophia és -dilatáció mértéke nagyban függ a PAH etiológiájától, de emellett egyéb tényezők – mint az életkor, a neurohumoralis aktiváció mértéke, genetikai és epigenetikai faktorok – is jelentősen befolyásolják. Minél kevésbé képes a jobb kamra megtartani funkcióját az egyre növekvő ellenállással szemben, annál gyorsabban alakul ki a jobbszívfél-elégtelenség, és annál rosszabbak a beteg életkilátásai. Ezen folyamatok jobb megismerése klinikai jelentőséggel bír, mivel a jobb kamrai adaptáció elősegítése javíthatja a betegség kimenetelét. *Orv Hetil.* 2021; 162(37): 1485–1493.

Kulcsszavak: pulmonalis artériás hypertónia, jobb kamrai adaptáció

Right ventricular adaptation in pulmonary arterial hypertension

Remodeling of the pulmonary artery wall is the primary pathophysiological abnormality in pulmonary arterial hypertension leading to a progressive increase in pulmonary vascular resistance (PVR) and pulmonary arterial pressure. The elevation of pressure increases the afterload in the right heart, causing right ventricular dysfunction and right heart failure in the long term. The exact pathomechanism of cardiac adaptation with increasing PVR is unknown, but the degree and rate of adaptation may be very different in patients suffering from pulmonary hypertension. The development of myocardial hypertrophy and dilatation is highly dependent on the etiology of pulmonary hypertension, but is also significantly influenced by other factors such as age, degree of neurohumoral activation, and genetic and epigenetic factors. Right heart failure develops and life expectancy shortens if the right ventricle is unable to maintain its function in the face of increasing resistance.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, right ventricular adaptation

Csósza Gy, Lázár Zs, Rozgonyi Zs, Vágó H, Losonczy Gy, Müller V, Karlócai K. [Right ventricular adaptation in pulmonary arterial hypertension]. *Orv Hetil.* 2021; 162(37): 1485–1493.

(Beérkezett: 2021. január 11.; elfogadva: 2021. március 3.)

Rövidítések

CaMKII = (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II) kalcium/kalmodulin függő proteinkináz-II; ET = (ejection time) ejekciós idő; FAK = fokális adhéziós kináz; GPCR = (G protein coupled receptor) a G-proteinhez kapcsolt receptor; IGF = (insulin-like growth factor) inzulinszerű növekedési fak-

tor; IP = (inositol phosphate) inozitol-foszfát; IVCT = (isovolumetric contraction time) izovolumetriás kontrakciós idő; IVRT = (isovolumetric relaxation time) izovolumetriás relaxációs idő; MEK/ERK = (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase) mitogénaktiváló proteinkináz/extracelluláris szignál regulálta kináz; MR = mágneses

rezonancia; PAH = pulmonalis artériás hipertonia; PH = pulmonalis hipertonia; PVR = pulmonalis vascularis rezisztencia; RVEDVI = (right ventricular end-diastolic volume index) jobb kamrai végdiastolés volumenindex; RVESVI = (right ventricular end-systolic volume index) jobb kamrai végsystolés volumenindex; TAPSE = (tricuspid annular plane systolic excursion) a tricuspidalis anulus síkjának systolés előremozdulása; TGF = (transforming growth factor) transzformáló növekedési faktor; VEGF = (vascular endothelial growth factor) vascularis endothelialis növekedési faktor; WU = (Wood unit) Wood-egység

A pulmonalis hipertonia (PH) tüdőkeringést érintő kór-állapot, amelyben a kis vérköri nyomás emelkedése észlelhető. Klinikai csoportosítása a folyamat háttérben álló kórélettani folyamatok különbözőségéből adódik (1. táblázat) [1]. Az 1. csoportú pulmonalis artériás hipertonia (PAH) súlyos, progresszív betegség, amelyben a pulmonalis nyomás és a pulmonalis vascularis rezisztencia (PVR) emelkedésének fő oka az artériák fa-

1. táblázat | A pulmonalis hipertonia klinikai klasszifikációja [1]

Klinikai csoportok	Alcsoportok
1. PAH	1.1. Idiopathiás PAH 1.2. Örökletes PAH 1.3. Gyógyszer és toxin indukálta PAH 1.4. Asszociált PAH (kötőszöveti betegség, HIV-infekció, congenitalis szívbetegség, portalis hipertonia, schistosomiasis) 1.5. Vasoreactív PAH, amely hosszú távon is reagál kalciumcsatorna-blokkoló kezelésre 1.6. PAH a vénás/capillaris érintettség nyilvánvaló jeleivel (pulmonalis venooclusiv betegség/pulmonalis capillaris haemangiomas)is) 1.7. Újszülöttkor-szindróma a PAH tartós jeleivel
2. Balszívfél-betegséghez társult PH	2.1. PH balkamra-betegség miatt, megtartott bal kamrai ejekciós frakcióval 2.2. PH balkamra-betegség miatt, csökkent bal kamrai ejekciós frakcióval 2.3. Szívbillentyű-betegség 2.4. Postcapillaris PH-val járó veleszületett/szerzett cardiovascularis állapot
3. Hypoxiához, tüdőbetegséghez társult PH	3.1. Légúti obstrukcióval járó tüdőbetegség 3.2. Restriktív tüdőbetegség 3.3. Egyéb tüdőbetegség kevert obstruktív/restriktív jelekkel 3.4. Hypoxia tüdőbetegség nélkül 3.5. Tüdőfejlődési rendellenesség
4. Pulmonalisartéria-obstrukció okozta PH	4.1. Krónikus thromboemboliás PH 4.2. Egyéb tüdőartéria-obstrukció
5. Tisztázatlan és/vagy multifaktoriális PH	5.1. Hematológiai betegségek 5.2. Szisztémás és metabolikus betegségek 5.3. Egyéb 5.4. Komplex veleszületett szívbetegségek

HIV = humán immundeficientia-vírus; PAH = pulmonalis artériás hipertonia; PH = pulmonalis hipertonia

lának remodelingje (átalakulása), az intima- és a media-hypertrophia, az endotheldiszfunkció, valamint a hypoxia és a neuroendokrin hatások következtében kialakuló vasoconstrictio [2, 3]. Ebben a csoportban a terápia alapját a pulmonalis vasodilatator szerek, a foszfodiészteráz-5-inhibitorok, az endothelinreceptor-antagonisták, a prosztaciklinanalógok/prosztaciklin (IP)-receptor-agonisták jelentik, amelyek hatásuk révén csökkentik a PVR-t, de az érfalremodelinget nem befolyásolják, így valódi oki terápiát nem jelentenek. Az egyéb klinikai csoportú, szekunder PH-formákban, mint a hypoxiához vagy a balszívfél-betegséghez társult PH-ban a terápia elsődlegesen az alapbetegség kezelése, de kérdéses, hogy ezzel milyen mértékben tudjuk valójában befolyásolni az érfal strukturális eltéréseit. Ez alól egy csoport, a krónikus thromboemboliás PH jelent kivételt. Ebben a csoportban az esetek bizonyos százalékában műtéti megoldással (pulmonalis endarterectomia) lehetőség van az obstrukciót okozó thromboticus massa teljes eltávolítására, de gyakori, hogy a műtét után a kisebb pulmonalis artériákban maradó thrombusok egyrészt tartós mechanikus keringési akadályt okoznak, másrészt a residualis thromboticus szövet humoralis folyamatok révén a pulmonalis artériában vasoconstrictiót és érfalremodelinget hoz létre. Mindezek az eltérések hosszú távon a pulmonalis nyomás emelkedéséhez és a PH progressziójához vezetnek [4].

Az emelkedett afterload (utóterhelés) következtében a jobb szívfélben kialakuló adaptációs mechanizmusok szabályozása és lefolyása nem ismert pontosan, de az bizonyos, hogy a jobb kamra adaptációs készsége alapvetően befolyásolja a betegek életminőségét és életkilátását. A PH valamennyi csoportjában a betegség előrehaladtával jobbszívfél-elégtelenség, nagy vérköri dekompenzáció alakul ki, amely folyadékretenciót és a csökkent perctérfogat miatt alacsony szöveti perfúziót, egy- vagy többszervi diszfunkciót, súlyos esetben szervelégtelenséget okoz. A myocardium adaptációs folyamatában feltételezhető bizonyos szabályozó molekulák szerepe is, amelyek már ismertek rendelkeznek szívizomvédő és „repair” hatással egyéb, főleg a bal kamrát érintő kórképek esetén [5, 6].

A jobb kamra sajátosságai

A jobb kamra jóval kevésbé áll a figyelem középpontjában, mint a bal kamra, hiszen önálló betegségei ritkák, gyógyszeres kezeléssel működése és a betegségek lefolyása kevésbé befolyásolható. Emellett ismert, hogy jobb kamrai működés nélkül is lehetséges a normális nyugalmi keringés fenntartása (Fontan-keringés), de ezen betegek terhelhetősége rosszabb, a maximális oxigénfelvétel kb. 30–50%-kal marad el az egészségesekhez képest [7]. Tehát a terhelésre bekövetkező hemodinamikai és metabolikus változások biztosításához a jobb kamra normál működése elengedhetetlen. A jobb kamrát érintő kórélettani eltérések az esetek jelentős részében szekunder folyama-

tok, maga a betegség vagy a kis vércsőben alakul ki (PH esetén), vagy intracardialis söntök, billentyűbetegségek okozzák. A jobb kamra fiziológiás körülmények között a nagy vércsői vénás rendszerből az alacsony nyomású kis vércsőbe továbbítja a vért, így alacsony pre- és afterload mellett dolgozik. Ebből adódnak sajátosságai, amelyek jelentősen különböznek a bal kamrától. A jobb kamra a funkcióját nem szimmetrikus, „félhold” alakja, kisebb myocardiumtömege és kisebb falvastagsága mellett is el tudja látni. Humánvizsgálatok igazolták, hogy a jobb kamrai cardiomyocyták mérete 15%-kal kisebb a bal kamraiakénál, emellett a jobb kamra izomzata 30%-kal több kollagént tartalmaz, ebből adódóan a compliance-e jobb, mint a bal kamráé [8]. Normál-felnőttségű szívizomban az energiaellátást, az adenozin-trifoszfát-termelést döntően (60–90%-ban) a zsírsav-oxidáció biztosítja, míg a glükózmetabolizmus aránya kisebb. Oxigénhiányos állapotban az anaerob glycolysis mértéke a jobb kamrai cardiomyocytákban nagyobb, mint a bal kamra esetén, tehát a jobb kamra így relatíve ellenállóbb az ischaemiával szemben [9]. Bár normálkörülmények között a coronariaperfúzió a jobb kamra területén systolében és diastolében is folyamatos, a coronariaáramlás érzékenyebb a perfúziós nyomás változására és a szisztémás hypotoniára. Ezt viszont valamelyest kompenzálja, hogy nyugalmi helyzetben a jobb kamrai kisebb myocardiummassza oxigénigénye alacsonyabb, mint a bal kamráé, így nagyobb oxigénextrakciós rezervvel rendelkezik [10].

Systolében a jobb kamra perisztaltikuszerű mozgást végez; az összehúzódás a beáramlási traktusában indul, majd a csúcs és az infundibulum felé halad, így a jobb kamra mintegy kipréseli magából a vért a pulmonalis artéria felé. Ebben az összetett mozgásban a longitudinális összehúzódás sokkal kifejezettebb, mint a radiális vagy circumferentialis rövidülés [11]. A jobb kamra működését jelentősen befolyásolja a bal kamra működése. A két kamra közötti szoros együttműködést jól mutatja, hogy a jobb kamrai verőtér fogatának 20–40%-ot a bal kamrai kontrakció biztosítja [12].

A jobb kamrát érintő különböző kórállapotok – mint például az akutan vagy krónikusan fellépő nyomás- vagy volumenterhelés – adaptációs folyamatokat indítanak el a myocardiumban, amelyek hatására szívizom-hypertrophia és/vagy üregrendszeri dilatáció alakul ki. Ezen folyamatok kezdetben azt a célt szolgálják, hogy a megváltozott nyomás- és volumenszavonyok mellett is képes legyen a jobb kamra megőrizni systolés és diastolés funkcióját, fenntartva ezzel a normálhemodinamikát (Frank-Starling-törvény). Később a folyamat előrehaladtával a hypertrophia és a dilatáció mértéke olyan fokúvá válik, hogy a jobbkamra-funkció fokozatosan, egyre kifejezettebben károsodik, így ez egyre rosszabb pulmonalis keringést, egyre csökkentő funkcionális kapacitást, majd jobbszívfél-elégtelenséget okoz. A fenti adaptációs mechanizmusok a bal kamrát terhelő állapotokban is hasonlóan mennek végbe. Jelentős különbség viszont a két szívüreg között, hogy a jobb kamra esetén a reverz remo-

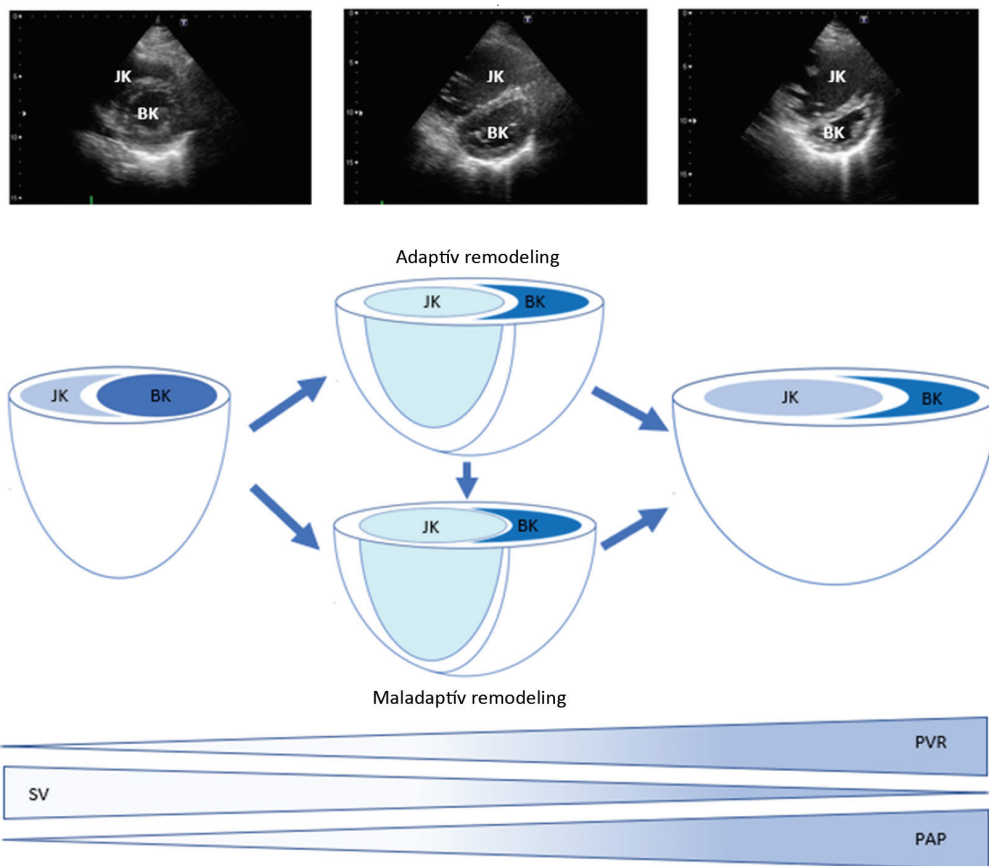
deling sokkal jobban működik. Amennyiben a kóros állapotot fenntartó nyomás- vagy volumenterhelés megszűnik (a jobb kamra esetében például PAH-beteg tüdőtranszplantációja után), a jobb kamra rövid idő alatt képes alkalmazkodni az így megváltozott körülményekhez, és gyorsan megszűnik a dilatáció, javul a systolés és diastolés funkció [13]. Ez magyarázható azzal, hogy a jobb kamrai myocardiumban a remodeling során kevésbé kifejezett a fibrosis mértéke, mint a bal kamra esetén [14].

A jobb kamrai adaptáció mechanizmusa pulmonalis artériás hypertoniában

A jobb kamrai adaptáció mértéke és üteme PAH-ban nagy egyéni variabilitást mutat, és prognosztikai jelentősége van. Az egyéni variabilitást számos tényező befolyásolja, mint például a beteg életkora, a PAH etiológiája és fennállásának ideje, társbetegségek, egyéb genetikai és epigenetikai faktorok.

Állatkísérletes vizsgálat igazolta, hogy a jobb kamrában hirtelen kialakuló nyomásterhelés, a pulmonalis artéria akut elzáródása gyors adaptációs folyamatokat indít el, amelyek során emelkedik a jobb kamrai volumen és a perctérfogat [15]. PAH-ban a fokozatosan progrediáló nyomásterhelés indítja el és tartja fenn ezt az adaptációs mechanizmust. A jobb kamrai remodeling tehát olyan folyamat, amelyben a triggermechanizmus a pulmonalis artériás nyomásemelkedés és emelkedő afterload következtében kialakuló myocardiumfeszülés. Az egyre növekvő nyomás- és/vagy volumenterheléssel szemben a jobb kamra falának fokozatos átépülése, hypertrophiája, valamint az üregek és a tricuspidalis anulus fokozatos dilatációja észlelhető. A jobb kamrai nyomás fokozatos emelkedésével a kamrai septum egyre kifejezettebben toldódik át a bal kamra irányába, szűkítve, összenyomva ezzel a bal kamra üregét. A septum áttolódása a bal kamra működését is jelentősen befolyásolja, csökkenti a bal kamrai telődést, illetve rontja a systolés funkciót, csökkenti a verővolumen (*1. ábra*).

A myocardiumban kialakuló morfológiai változások adaptív és/vagy maladaptív remodeling formájában jelennek meg. Az adaptív remodeling esetén kifejezett koncentrikus jobb kamrai hypertrophia alakul ki, amely így magasabb szívizom tömeg/volumen aránnyal jár, és ezáltal a jobb kamra tovább képes megőrizni systolés és diastolés funkcióját. A maladaptív remodeling ezzel szemben excentrikus hypertrophiával és jelentősebb üregrendszeri tágulattal jár (alacsony szívizom tömeg/volumen arány), amely a systolés és diastolés jobbkamra-funkció gyors romlását okozza [16] (*1. ábra*). A jobb kamrai tágulat mellett itt a jobb pitvari tágulat is kifejezettebb, jelentős mértékben emelkedik a jobb pitvari nyomás, illetve a pitvar-kamrai uncoupling (szétkapcsolódás) hangsúlyosabb lesz. Ez összességében rosszabb hemodinamikai állapotot okoz. A remodeling kialakulása függ a PAH etiológiájától, valamint egyéb sajátosságai-



1. ábra | Jobb kamrai adaptáció és hemodinamikai változások pulmonalis hipertóniában. Adaptív remodeling koncentrikus jobbkamra-hypertrophiával, illetve maladaptív remodeling excentrikus jobbkamra-hypertrophiával és jelentős jobbkamra-dilatációval
BK = bal kamra; JK = jobb kamra; PAP = pulmonalis artériás nyomás; PVR = pulmonalis vascularis rezisztencia; SV = verővolumen

tól, mint például kialakulásának mechanizmusától (nyomásterhelés és/vagy volumenterhelés) és a beteg életkorától. Az etiológián belül – például Eisenmenger-szindrómában, főleg, ha az újszülöttkorban alakul ki – az együttesen fennálló nyomás- és volumenterhelés sokkal inkább adaptív remodelinget alakít ki a jobb kamrában, ekkor ugyanis a szívben nem észlelhető a fetalis keringés melletti fiziológiás jobbkamra-hypertrophia regressziója, vagyis fennmarad a fetalis típusú myocardiumfelépítés. Ezáltal a jobb kamra jobban megőrzi funkcióját, jobb hemodinamikát tartva fenn. Ebből adódóan a congenitális betegséghez társult PAH-betegek életkilátásai a legjobbak [17]. Ezzel szemben a PAH más csoportjaiban (idiopathiás és kötőszöveti betegséghez társult formák esetén) sokkal inkább a maladaptív remodeling jellemző, amelyben gyorsan romlik a jobbkamra-funkció, a betegség gyorsabban progrediál, a betegek életkilátásai rosszabbak [18].

Ezen túl az adaptív és a maladaptív remodeling kialakulása, megjelenése egymásba kapcsolódó, egymás utáni folyamatként is felfogható. A betegség korai stádiumában az emelkedő nyomásterheléssel szemben kialakuló kezdeti eltérések adaptív folyamatnak tekinthetők, megőrizve ezzel az emelkedő PVR-rel szemben dolgozó jobb kamra normálfunkcióját. A betegség előrehaladtá-

val a hypertrophia és a dilatáció fokozódásával a remodeling egyre maladaptívabbá válik, amihez hozzájárul az egyre kifejezettebbé váló tricuspidalis regurgitatio, s ezek progresszíven fokozzák a jobbszívfél-dilatációt. A tricuspidalis regurgitatio mértéke jól korrelál a beteg rossz életkilátásával [19]. Az egyre romló myocardiumkontraktilitás és üregrendszeri tágulat romló hemodinamikát okoz, és jobbszívfél-elégtelenséghez vezet.

Kórélettani háttér

PAH-ban a jobbszívfél-adaptáció komplex folyamat; kialakulásában jelentős szerepet játszanak a genetikai különbségek, a neurohumoralis aktiváció, a coronariaperfúzió és a myocardialis metabolizmus változásának mértéke, ezért jelentős egyéni variabilitást mutat.

A myocardium-hypertrophia kialakulásának hátterében fokozott proteinszintézis és kötőszövet-felzaporodás áll, ami számos intracelluláris jelátviteli folyamat aktivációjának következménye. Nyomásterhelés hatására a myocardiocytákban a proteinszintézis fokozódik. Ezt a G-proteinhez kapcsolt receptor (GPCR) mediálta kalmodulinkináz-II (CaMKII) és kalcineurin-nukleáris faktor aktiváció, valamint a fokális adhéziós kináz (FAK) és a mitogénaktiváló proteinkináz/extracelluláris szignál

regulálta kináz (MEK/ERK) által mediált jelátviteli utak indukálják [20].

A neurohumoralis aktiváció elsősorban szimpatikus aktivációt és a renin–angiotenzin–aldoszteron rendszer fokozott aktivitását jelenti, amelynek következtében, egyéb faktorokkal együtt, az endothelin-1, az apelin, az angiotenzin, a renin, a TGF β 1, az IGF és a VEGF szintjének emelkedése figyelhető meg [21, 22]. Ezen folyamatok és a regulációs proteinek a myocardium-hypertrophia kialakulásának szabályozásában és a myocardiumprotekciónban is részt vesznek [5].

A jobb kamrai adaptációt jelentősen befolyásolja a szívizomban kialakuló oxigén igény/kínálat egyre romló aránytalansága. A PAH progressziójával a jobb kamrai nyomás és a falfeszülés fokozódása csökkenti a coronariaperfúziós nyomást és a coronariaáramlást, s a folyamat a myocardium oxigénellátásának zavarát okozza. A hypertrophia fokozódásával a myocardialis capillaris hálózat relatív csökkenése is észlelhető, amely a vérellátás további károsodásához vezet. Továbbá a betegség részeként a csökkent pulmonalis gázdifúzió okozta szisztémás hypoxia szintén hozzájárul a myocardialis ischaemia fokozódásához. Mindezek mellett a hypertrophiás szívizom oxigénigénye egyre növekszik, s ez hozzájárul a szöveti oxigénhiány további fokozódásához. Ebben az oxigénhiányos környezetben a szívizom energiatermelése a zsírsav-oxidációról a kevesebb oxigént igénylő szénhidrát-metabolizmusra, glycolysisre tér át, illetve csökken a mitokondriális aktivitás. Ezen folyamatok kezdetben az alacsonyabb oxigénszint mellett hivatottak megőrizni a közel normális myocardiumkontraktilitást, de a betegség progressziójával a maladaptív remodeling kialakulásának kedveznek [23], illetve a hypoxiás közeg-

ben a fokozott glycolysis megnövekedett laktáttermeléshez, szöveti acidosishoz vezet, ami rontja a myocardiumkontraktilitást is. Állatkísérletekben igazolták, hogy a glükóz oxidációjának fokozásával a jobbkamra-funkció javulása észlelhető [24], tehát ezen metabolikus folyamatok is jelentős szerepet játszanak a normál-szívizomműködés fenntartásában és az adaptációs folyamatok alakulásában.

Több tanulmány vizsgálta a gyulladásos folyamatok szerepét a jobb kamrai adaptáció szabályozásában. Akut, súlyos jobb kamrai nyomásterhelést követően a myocardium post mortem szövettani vizsgálata során monocyt-, macrophagfelfszaporodást észleltek a myocardiumelhalás jelei nélkül [25], ami a gyulladásos folyamatok gyors aktiválódását mutatja a szívizomban. Emellett experimentális vizsgálatok szintén igazolták az inflammatoricus sejtek számának fokozódását az afterload emelkedését követően, már korai fázisban. A jobb kamrai szívizomban neutrophil-, valamint macrophagtúlsúly volt megfigyelhető a károsodott szívizomsejtek környezetében, illetve a granulocyták működését gátló anyaggal végzett kezelés enyhítette a szívkárosodás mértékét [26].

A jobb kamrai adaptáció klinikai megítélése

A klinikai gyakorlatban a jobb kamrai adaptáció mértékének meghatározása a diagnózis felállításakor a betegség súlyosságának, később az utánkövetés során a betegség progressziójának, valamint a terápia hatékonyságának megítélésében fontos. Ezen adaptáció komplex értékeléséhez képzalkotó és hemodinamikai vizsgálatok szükségesek, amelyekkel a jobb kamrai myocardiummassza töme-

2. táblázat | A jobb kamra adaptációját jellemző hemodinamikai és képzalkotó paraméterek. A pulmonalis hypertonia diagnózisa több jellegzetes paraméter eltérésekből, klinikai megítélésen alapszik [2, 27–31]

	Paraméter	Normálérték	Irodalom
Jobbszívfél-katéterezés	Pulmonalis artériás középnyomás	<25 Hgmm	[2, 27]
	Pulmonalis vascularis rezisztencia	<3 WU	
	Perctérfogatindex	>2,5 l/min/m ²	
	Jobb pitvari nyomás	<8 Hgmm	
Echokardiográfia	Jobbkamra mérete	<35 mm	[2, 28, 29]
	Jobbkamra falvastagsága	<8 mm	
	Jobb pitvari area	<18 cm ²	
	TAPSE	>18 mm	
	Excentricitási index	<1	
	Frakcionális areaváltozás	>35%	
	Tei-index	<0,64	
Szív-MR	Ejekciós frakció	>40%	[30, 31]
	RVEDVI	60–100 ml/m ²	
	RVESVI	20–50 ml/m ²	

MR = mágneses rezonancia; RVEDVI = jobb kamrai végdiastolés volumenindex; RVESVI = jobb kamrai végsystolés volumenindex; TAPSE = a tricuspidalis anulus síkjának systolés előremozdulása; WU = Wood-egység

3. táblázat | A pulmonalis hypertonia diagnosztikája képkötő és hemodinamikai vizsgálatokkal

A pulmonalis hypertonia valószínűségének meghatározása			
	Alacsony	Közepes	Magas
Mellkasröntgen	Nincs eltérés	Nincs eltérés	Szívárnyék-megnagyobbodás Magas cardio/thoracicus index Elődomborodó pulmonalis ív Tág pulmonalis törzsek
EKG	Nincs eltérés	Nincs eltérés	P pulmonale Jobb tengelyállás Jobb-Tawara-szár-blokk, pre-capilláris Jobb kamrai strain
Echokardiográfia	Tricuspidalis regurgitatio Vmax <2,8 m/s	Tricuspidalis regurgitatio Vmax 2,9–3,4 m/s vagy Tricuspidalis regurgitatio Vmax <2,8 m/s + jobb kamrai terhelési jelek	Tricuspidalis regurgitatio Vmax >3,4 m/s és jobb kamrai terhelési jelek
A pulmonalis hypertonia diagnosztikája – hemodinamikai klasszifikáció			
	Praecapillaris pulmonalis hypertonia	Izolált postcapillaris pulmonalis hypertonia	Kombinált prae- és postcapillaris pulmonalis hypertonia
Jobbszívfél-katéterezés – paraméterek	Pulmonalis artériás középnyomás >25 Hgmm Pulmonalis capillaris éknyomás ≤15 Hgmm PVR ≥3 WU	Pulmonalis artériás középnyomás >25 Hgmm Pulmonalis capillaris éknyomás >15 Hgmm PVR <3 WU	Pulmonalis artériás középnyomás >25 Hgmm Pulmonalis capillaris éknyomás >15 Hgmm PVR ≥3 WU

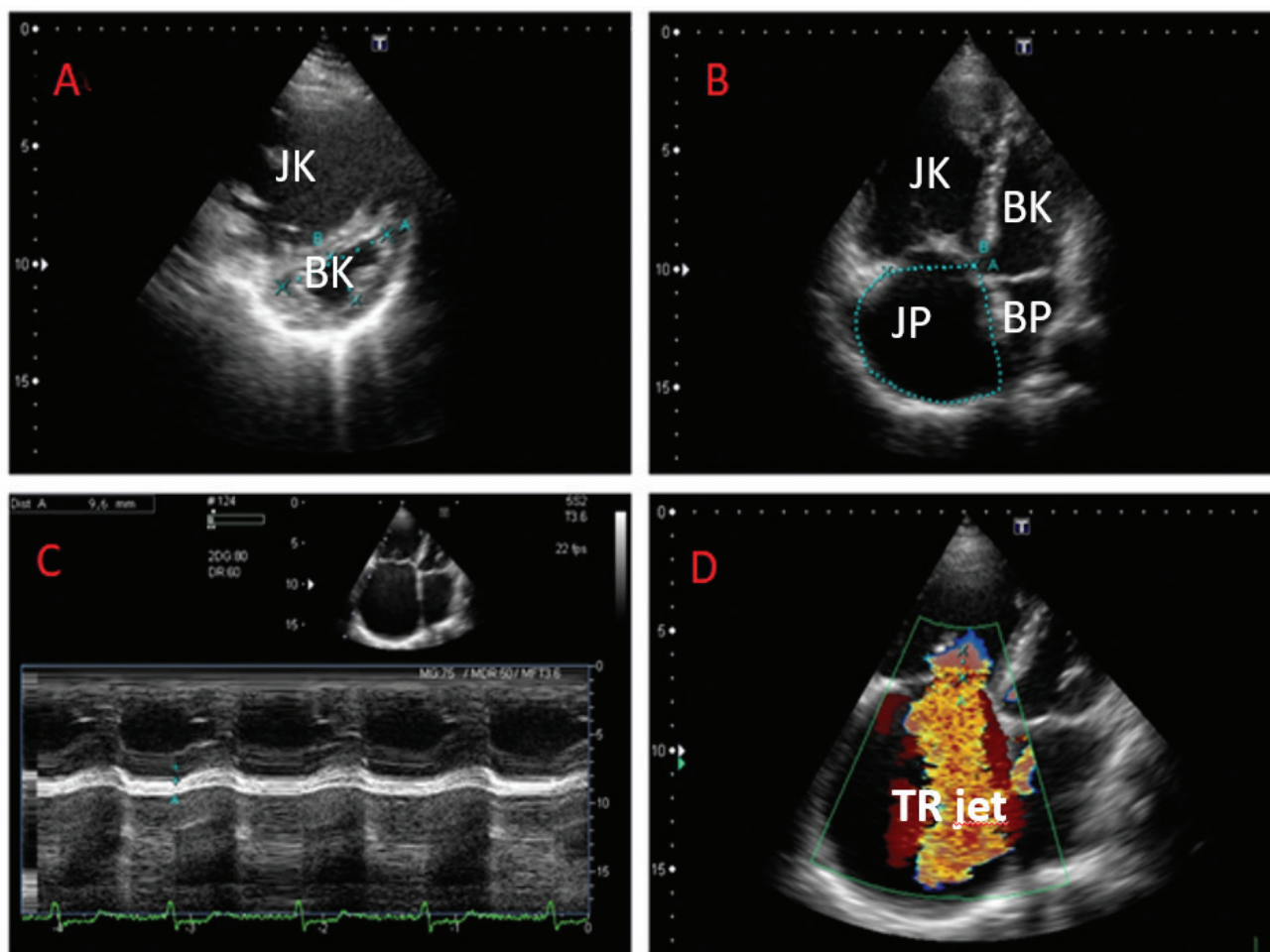
EKG = elektrokardiográfia; PVR = pulmonalis vascularis rezisztencia; WU = Wood-egység

gét, az üregek méretét, a jobb kamra systolés és diastolés funkcióját, illetve a hemodinamikai paramétereket vizsgáljuk (2. táblázat) [2, 27–31].

A klinikai gyakorlatban a jobbszívfél-katéterezés elsődlegesen a PH diagnózisának igazolását célozza, illetve a későbbiekben akkor szükséges, ha a betegség progressziója esetén terápiás stratégiaváltásra van szükség, mint például a transzplantáció szükségességének/időzítésének kérdése esetén, illetve ha jelentősebb diszkrepancia észlelhető a klinikum és a noninvasív vizsgálati eredmények között. A PH diagnózisa abban az esetben igazolható, ha a pulmonalis középnyomás nagyobb, mint 25 Hgmm, és PVR értéke meghaladja a 3 Wood-egységet [2]. A vizsgálat során mért pulmonalis capillaris éknyomásnak kulcsszerepe van a PH differenciáldiagnosztikájában, hiszen a prae- vagy postcapillaris PH ezen paraméter segítségével különíthető el (3. táblázat). Emellett a vizsgálat során nyert egyéb hemodinamikai paraméterek a betegség súlyosságának, illetve a jobb kamrai adaptáció mértékének megítélésében játszanak szerepet. A már a diagnózis felállításakor fennálló magasabb jobb pitvari nyomás, alacsony perctérfogatindex súlyos jobbszívfél-diszfunkcióra és dekompenzációra utal, ami rossz prognózist jelent [18]. PAH-betegek esetén a terápiás stratégia megválasztásában is jelentős szerepük van ezen paramétereknek, hiszen egyéb funkcionális és laboratóriumi paraméterekkel együtt a mortalitási rizikót is meghatározzák [2]. A kezelés során a legfőbb cél – a betegek általános és funkcionális állapotának javításán

túl – a mortalitási rizikó csökkentése. A jobbszívfél-katéterezés során a pulmonalis artériából nyert vérminta, a kevert vénás hemoglobinnal oxigéntelítettsége jól tükrözi a hemodinamikai státust és a szöveti oxigenizációt egyaránt. PAH-ban az értéke szignifikáns korrelációt mutat a betegség progressziójával [27].

Az echokardiográfia a PAH diagnosztikájában és az utánkötésben is rutinszerűen végzett vizsgálat. A diagnózis felállításakor a szerepe a PH valószínűségének meghatározása. Ekkor a tricuspidalis regurgitatio maximális sebességének vizsgálata mellett egyéb, specifikus jobb kamrai paraméterek értékelése is szükséges (3. táblázat). Emellett a differenciáldiagnosztikában is elengedhetetlen, hiszen elsődleges szerepe van a másodlagos PH-ra utaló balkamra-betegségek és congenitalis szívhibák igazolásában. A PAH-betegek utánkötésében a jobb kamra és a pitvar méreteinek meghatározása, a jobbkamra-funkció megítélése (2. ábra) és a hemodinamikai paraméterek értékelése bír jelentőséggel, ezekkel a jobb kamrai adaptáció jól követhető. Ebben a jobb kamra haránt- és hosszátmérője, falvastagsága, illetve a nyomásemelkedés okozta kamraiseptum-eltolódás (D-jel) mértékét jellemző excentricitási index értékelése szükséges. A jobb pitvari area nagysága a jobbszívfél-terhelés megítélésének fontos paramétere. PAH-ban a jobb pitvari diszfunkció jelenléte a mortalitás és a hospitalizáció független prediktora [32]. Amennyiben a 4 üregű képen mért jobb pitvari area nagyobb, mint 27 cm², a halálási rizikó magas [33].



2. ábra A jobb kamrát jellemző echokardiográfias paraméterek. A: D-jel, a kamrai septum áttolódása a bal kamra irányába. A mértékét jellemző excentricitási index a rövid tengelyű képen a balkamra üregének a septummal párhuzamos és arra merőleges átmérők hányadosa; jobbkamra-funkció. B: jobb pitvari area (cm²). C: TAPSE – a tricuspidalis anulus síkjának systolés előremozdulása (mm), a systolés jobbkamra-funkciót jellemző paraméter. D: a tricuspidalis regurgitációs jet nagysága

BK = bal kamra; BP = bal pitvar; JK = jobb kamra; JP = jobb pitvar; TR = tricuspidalis regurgitatio

A jobb kamra systolés funkciójának vizsgálata echokardiográfiával nem könnyű feladat, hiszen az ejekciós frakció meghatározásához szükséges végdiastolés és végsystolés volumenek meghatározása, illetve kalkulációja az üreg komplex alakja miatt 2 dimenzióban nem lehetséges. Az egyik jól alkalmazható paraméter a systolés funkció jellemzésére a TAPSE (a tricuspidalis anulus síkjának systolés előremozdulása), amely jól jellemzi a systolés longitudinális jobbkamra-rövidülést, és értéke jól korrelál a más módon mért globális systolés jobbkamra-funkcióval [28]. Csökkenése (<18 mm) a magas mortalitási rizikó prediktora [29], illetve PAH-ban a TAPSE változása is jól használható paraméter a terápia hatékonyságának követésére [34]. Egyéb, a jobb kamrai systolés funkció megítélésére használható paraméter a frakcionális areaváltozás és a jobb kamrai Tei-index. A frakcionális areaváltozás meghatározásához jobb kamrai systolés és diastolés area mérése szükséges. Mivel ezen paraméterek pontos meghatározása a rutinszerűen alkalmazott 2D echocardiographiás vizsgálattal nehéz, így rutinszerű al-

kalmazása nem terjedt el a klinikai utánkötés során. A Tei-index a jobb kamra systolés és diastolés funkcióját együttesen értékelő paraméter, amely a jobb kamrai systolén belül az ejekcióval nem járó időszakok és az ejekció idejének arányát mutatja. Számításához az ejekciós idő (ET), valamint az izovolumetriás relaxációs (IVRT) és kontrakciós idők (IVCT) értékei szükségesek (Tei-index = [IVRT + IVCT] / ET). Növekedése PAH-ban a rossz túlélés prediktora (Tei-index >0,64) [33].

A pericardialis folyadék megjelenése PH mellett az emelkedett jobb pitvari nyomás, a csökkent lymphaticus és subepicardialis vénás elfolyás következménye. A háttérben rossz hemodinamika és jobbszívfél-elégtelenség áll. A pericardialis folyadék jelenléte rossz prognózisra utal [35], illetve a folyadék változásának mértéke és üteme jól mutatja a betegség progresszivitását [36, 37].

Az újabb echokardiográfias módszerek körül a 3D echokardiográfia által meghatározott jobb kamrai ejekciós frakció, valamint a longitudinális jobb kamrai strain rendelkezik pozitív prediktív értékkel PH-ban, és ezen

paraméterek jól mutatják a jobb kamrai adaptációt [30]. Rendszeres alkalmazásuk – főleg a módszerek időigényessége miatt – nem része a PAH-betegek utánkövetésének.

A jobb kamrai adaptáció megítélésében az MR-vizsgálatot tekintik arany standardnak. A szív-MR-vizsgálat során mért volumetrikus paraméterek – mint a jobb kamrai végdiastolés és végsystolés volumen és volumenindexek (RVEDVI, RVESVI), valamint a számított verővolumen – jól jellemzik a jobb kamrai adaptációt, és prognosztikus értékkel is bírnak [31, 38]. Emellett az adaptív és maladaptív kamrai remodelinget jól mutató volumen/izomtömeg arány, az excentrikus és koncentrikus jobb-kamra-hypertrophia jelenléte is MR-vizsgálattal ítéltető meg a legpontosabban [16]. A jobb kamra systolés funkcióját jellemző paraméterek közül az ejekciós frakció szintén prediktív értékkel rendelkezik PH-ban [39]. A myocardiumban a progrediáló nyomásterhelés okozta patológiás eltérések, az ischaemiás és fibroticus elváltozások szintén MR-vizsgálattal mutathatók ki elsődlegesen. T1-súlyozott képalkotás során PAH-ban a szívizomban az extracelluláris volumennövekedéssel jellemzett fibrosis kimutatható már a betegség korai fázisában is [37]. A T1-mapping során igazolt myocardiumfibrosis mértéke jól korrelál a pulmonalis artériás merevséggel (stiffness), ami jól mutatja a jobb kamrai adaptáció alakulását [40, 41].

Megbeszélés

A PAH-betegek gondozása során a jobb kamrai adaptáció mértékének megítélése, illetve változásának követése a hatékony kezelés kulcsa, hiszen ez a betegek életkilátását és életminőségét alapvetően befolyásolja. Az adaptáció lefolyása nagy egyéni variabilitást mutat, és a rendelkezésre álló terápiás lehetőségekkel ennek befolyásolása nehéz. A pulmonalis vasodilatátorok képesek csökkenteni az afterloadot, ezáltal a jobb kamrai falfeszülést, amely az adaptációs folyamatok fő triggere. Néhány gyógyszer-csoport pozitív inotrop hatása révén (foszfodiészterázgátlók, digitális, dopamin, dobutamin) akutan vagy hosszabb távon segíthetik a myocardiumkontraktilitást, de valóban hatásos terápiával nem rendelkezünk. A cardialis adaptáció szabályozásában feltételezhető olyan patomechanizmusok, amelyek befolyásolása javíthatja az adaptációt, és így hatással lehet a betegek sorsára. Ezen komplex folyamatok pontos megismeréséhez számos experimentális és klinikai vizsgálat szükséges olyan szabályozási utak és mechanizmusok megtalálására, amelyek befolyásolása újabb terápiás lehetőséget jelenthet ezen progresszív, nehezen kezelhető betegségben.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Cs. Gy. végezte az összefoglaló tervezését és megírását. L. Zs., R. Zs., V. H., L. Gy., M. V. és K. K. kritikai megjegyzésekkel javította a kéziratot. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53: 1801913.
- [2] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016; 37: 67–119.
- [3] Tonelli AR, Arelli V, Minai OA, et al. Causes and circumstances of death in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: 365–369.
- [4] Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, et al. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Rev.* 2017; 26: 160112
- [5] Hausenloy DJ, Yellon DM. Cardioprotective growth factors. *Cardiovasc Res.* 2009; 83: 179–194.
- [6] Csósa G, Karlócai K, Losonczy G, et al. Growth factors in pulmonary arterial hypertension: focus on preserving right ventricular function. *Physiol Int.* 2020; 107: 177–194.
- [7] Pako J, Bikov A, Karlocai K, et al. Plasma VEGF levels and their relation to right ventricular function in pulmonary hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2015; 37: 340–344.
- [8] Paridon SM, Mitchell PD, Colan SD, et al. A cross-sectional study of exercise performance during the first 2 decades of life after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 99–107.
- [9] Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol.* 1989; 13: 1637–1652.
- [10] Waskova-Arnostova P, Elsnicova B, Kasparova D, et al. Right-to-left ventricular differences in the expression of mitochondrial hexokinase and phosphorylation of Akt. *Cell Physiol Biochem.* 2013; 31: 66–79.
- [11] Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, et al. Anatomy, function, and dysfunction of the right ventricle: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73: 1463–1482.
- [12] Kukulski T, Hübbert L, Arnold M, et al. Normal regional right ventricular function and its change with age: a Doppler myocardial imaging study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000; 13: 194–204.
- [13] Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137: e578–e622.
- [14] Paciocco G, Lombi A, Vincenzi A, et al. Right ventricular reverse remodelling in idiopathic pulmonary arterial hypertension diagnosed during pregnancy: is it possible? *Respir Med Case Rep.* 2017; 20: 59–60.
- [15] McCann GP, Gan CT, Beek AM, et al. Extent of MRI delayed enhancement of myocardial mass is related to right ventricular dysfunction in pulmonary artery hypertension. *Am J Roentgenol.* 2007; 188: 349–355.
- [16] Guyton AC, Lindsey AW, Gilluly JJ. The limits of right ventricular compensation following acute increase in pulmonary circulatory resistance. *Circ Res.* 1954; 2: 326–332.

- [17] Badagliacca R, Poscia R, Pezzuto B, et al. Right ventricular remodeling in idiopathic pulmonary arterial hypertension: adaptive *versus* maladaptive morphology. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34: 395–403.
- [18] Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, et al. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 1996; 15: 100–105.
- [19] Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL registry. *Chest* 2012; 142: 448–456.
- [20] Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 405–409.
- [21] Ren X, Johns RA, Gao WD. Right heart in pulmonary hypertension: from adaptation to failure. *Pulm Circ*. 2019; 9: 2045894019845611.
- [22] Sutendra G, Dromparis P, Paulin R, et al. A metabolic remodeling in right ventricular hypertrophy is associated with decreased angiogenesis and a transition from a compensated to a decompensated state in pulmonary hypertension. *J Mol Med (Berl)*. 2013; 91: 1315–1327.
- [23] Watts JA, Marchick MR, Kline JA. Right ventricular heart failure from pulmonary embolism: key distinctions from chronic pulmonary hypertension. *J Card Fail*. 2010; 16: 250–259.
- [24] Piao L, Fang YH, Cadete VJ, et al. The inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves impaired cardiac function and electrical remodeling in two models of right ventricular hypertrophy: resuscitating the hibernating right ventricle. *J Mol Med (Berl)*. 2010; 88: 47–60.
- [25] Iwadata K, Doi M, Tanno K, et al. Right ventricular damage due to pulmonary embolism: examination of the number of infiltrating macrophages. *Forensic Sci Int*. 2003; 134: 147–153.
- [26] Watts JA, Zagorski J, Gellar MA, et al. Cardiac inflammation contributes to right ventricular dysfunction following experimental pulmonary embolism in rats. *J Mol Cell Cardiol*. 2006; 41: 296–307.
- [27] Amin A, Mohamadifar A, Keshmiri MS, et al. A simple hemodynamic parameter to predict clinical worsening in pulmonary arterial hypertension. *J Crit Care* 2017; 38: 324–327.
- [28] Kaul S, Tei C, Hopkins JM, et al. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J*. 1984; 107: 526–531.
- [29] Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 1034–1041.
- [30] Jone PN, Schäfer M, Pan Z, et al. 3D echocardiographic evaluation of right ventricular function and strain: a prognostic study in paediatric pulmonary hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19: 1026–1033.
- [31] van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 2511–2559.
- [32] Alenezi F, Mandawat A, Il'Giovine ZJ, et al. Clinical utility and prognostic value of right atrial function in pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018; 11: e006984.
- [33] Grapsa J, Pereira Nunes MC, Tan TC, et al. Echocardiographic and hemodynamic predictors of survival in precapillary pulmonary hypertension. Seven-year follow-up. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8: e002107.
- [34] Tonelli AR, Conci D, Tamarappoo BK, et al. Prognostic value of echocardiographic changes in patients with pulmonary arterial hypertension receiving parenteral prostacyclin therapy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014; 27: 733–741. e2.
- [35] Peacock AJ, Crawley S, McLure L, et al. Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension-targeted therapy: the EURO-MR study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 107–114.
- [36] Brierre G, Blot-Souletie NB, Degano B, et al. New echocardiographic prognostic factors for mortality in pulmonary arterial hypertension. *Eur J Echocardiogr*. 2010; 11: 516–522.
- [37] Batal O, Dardari Z, Costabile C, et al. Prognostic value of pericardial effusion on serial echocardiograms in pulmonary arterial hypertension. *Echocardiography* 2015; 32: 1471–1476.
- [38] García-Álvarez A, García-Lunar I, Pereda D, et al. Association of myocardial T1-mapping CMR with hemodynamics and RV performance in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 76–82.
- [39] Zhan Y, Shaw JL, Chetrit M, et al. Derivation of consolidated normal reference values for right and left ventricular quantification by cardiac magnetic resonance using a novel meta-analytic approach. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016; 18: O75.
- [40] Tello K, Dalmer A, Axmann J, et al. Reserve of right ventricular-arterial coupling in the setting of chronic overload. *Circ Heart Fail*. 2019; 12: e005512.
- [41] Jankowich M, Abbasi SA, Vang A, et al. Right ventricular fibrosis is related to pulmonary artery stiffness in pulmonary hypertension: a cardiac magnetic resonance imaging study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200: 776–779.

(Csósza Györgyi dr.,
Budapest, Tömő utca 25–29., 1083
e-mail: csoszag@gmail.com)