

Neinvazivne metode oslikavanja srca i njihova uloga u kroničnome zatajivanju srca

Viktor Peršić, Marko Boban

Thalassoterapija Opatija, Klinika za liječenje, rehabilitaciju i prevenciju bolesti srca i krvnih žila Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Rijeci

SAŽETAK Zatajivanje srca (ZS) jedan je od najčešćih uzroka hospitalizacija, pobolijevanja i mortaliteta populacije, s trendom stalnoga porasta prevalencije. Kardiovaskularno oslikavanje ima središnju ulogu u upravljanju terapijskim postupcima u bolesnika sa ZS-om, evaluaciji etiologije i predviđanju kliničkih ishoda. Na taj način dolazi se do vrijednih kliničkih podataka za procjenu lijeve klijetke, njezine strukture, funkcije i volumena, čime se usmjerava terapijsko zbrinjavanje prema medikamentnom liječenju, implementaciji sofisticiranih medicinskih uređaja ili kirurškom liječenju. Iako je ehokardiografija zbog njezine široke dostupnosti, dobrog sigurnosnog profila i niske cijene metoda prvog izbora, postoji zadovoljavajući broj dodatnih dijagnostičkih metoda te se u timskoj suradnji s drugim strukama, primjenjuju metode pozitronske emisijske tomografije, jednofotonske emisijske kompjutorizirane tomografije, magnetske rezonancije srca i kompjutorizirane tomografije srca.

KLJUČNE RIJEČI neinvazivno kardiovaskularno oslikavanje; srčana resinkronizacijska terapija; vijabilnost miokarda; zatajivanje srca

Zatajivanje srca (ZS) klinički je sindrom koji može biti posljedica bilo kojega strukturnog ili funkcionalnoga srčanog poremećaja koji umanjuje sposobnost klijetki da se relaksiraju ili kontrahiraju. Karakterizirano je općim simptomima, poput umora i zaduhe te fizikalnim znakovima, kao što su oni koji se odnose na retenciju tekućine. Iako postoje različite dijagnostičke mogućnosti za procjenu srčane funkcije i strukture, od klasične elektrokardiografije do radiografskih metoda, različitih ehokardiografskih metoda, nuklearnih dijagnostičkih postupaka i magnetske rezonancije (MR) srca, ne postoji specifični slikovni dijagnostički test za ZS. Ono je zapravo klinička dijagnoza koja se temelji na pomno uzetoj anamnezi i fizikalnom pregledu. Kardiovaskularno oslikavanje ima danas nezamjenjivu ulogu u upravljanju dijagnostičkim i terapijskim postupcima u bolesnika sa ZS-om, osigurava važne podatke o lijevoj klijetki (LK) u preciznoj procjeni njezine funkcije i volumena, ali i kasnijem upravljanju postupcima liječenja, izdvajajući bolesnike usmjerene prema medikamentnom liječenju, implementaciji sofisticiranih medicinskih uređaja ili kirurškim oblicima liječenja. S obzirom na rastuću epidemiju ZS-a očekuje se i sve veća potreba za kardiovaskularnim slikovnim metodama. Naravno, jedan od najvažnijih razloga jest povećanje prevalencije ZS-a osobito u starije dobne skupine, potom ubrzan razvoj naprednih metoda oslikavanja s velikom razinom preklapajućih mogućnosti, napredak u kirurškim i intervencijskim metodama u terapiji stanja odgovornih za razvoj ZS-a, poboljšanje

medikamentnoga liječenja te u konačnici i visokih troškova liječenja bolesnika. Oko 1–3% ukupnih troškova zdravstvene zaštite u Sjevernoj Americi, zapadnoj Europi i Latinskoj Americi izdvaja se za skrb o bolesnicima sa ZS-om.¹ Godišnji medicinski troškovi povezani sa ZS-om u SAD-u veći su od 39,2 milijarde dolara, a kardiovaskularno oslikavanje čini gotovo trećinu navedenih troškova. Noviji podatci upućuju ipak na manju primjenu slikovnih metoda, vjerojatno kao posljedicu uloženi napora u njihovo pravilno korištenje i selekciju bolesnika. Iako je uvriježeno mišljenje da je nabavka medicinske opreme presudna za dobru kliničku praksu, čak i kad je ona dostupna ne primjenjuje se u potpunosti. Tako je barem slučaj s ultrazvukom srca, gdje u Europi i SAD-u 10–25% bolesnika koji se zaprimaju u bolnicu s primarnom dijagnozom ZS-a nemaju ehokardiografski pregled.²

Klinički sindrom ZS-a može biti posljedica bilo kojega poremećaja koji onemogućuje klijetkama punjenje i pražnjenje tijekom srčanog ciklusa, u što spadaju: abnormalnosti srčanoga mišića, srčanih zalistaka ili perikarda. Vrlo se često radi o funkcionalnim abnormalnostima miokarda u rasponu znatno reducirane globalne sistoličke ili dijastoličke funkcije ili njihove kombinacije u ishemijskoj bolesti srca, arterijskoj hipertenziji, kardiomiopatijama, bolestima srčanih zalistaka ili ZS-u u odraslih osoba s kongenitalnim srčanim greškama. Nadalje, potrebno je naglasiti da do srčanoga popuštanja mogu dovesti i metaboličke i višesustavne bolesti poput anemije, manjka vitamina B, bolesti štitnjače i brojne druge.

KLINIČKI SCENARIJI ZATAJIVANJA SRCA I TEHNIKE OSLIKAVANJA

U kliničkoj skrbi o bolesnicima sa ZS-om može se izdvojiti nekoliko kliničkih scenarija koji upravljaju odabirom prikladne tehnike oslikavanja (slika 1). Ključni, i najčešći, jesu sljedeći:

- bolesnici s novootkrivenim zatajivanjem srca,
- zatajivanje srca povezano s ishemijskom bolešću srca,
- zatajivanje srca povezano s odlukom o revaskularizaciji miokarda ili ugradnjom implantabilnih kardioverter-defibrilatora ili resinkronizacijskih uređaja,
- reevaluacija i praćenje poznatih bolesnika sa zatajivanjem srca.

Rukovođenje kliničkim scenarijima osigurava da se u tipičnim situacijama u kombinaciji s kliničkim znakovima i simptomima primjenjuju prikladne metode oslikavanja. Međutim, nemaju svi bolesnici sa ZS-om tipične simptome, budući da vrlo slične simptome mogu imati i bolesnici koji nemaju ZS. Iz navedenih razloga potreban je niz dijagnostičkih metoda, uz pomoć kojih se u suradnji s kliničkom prosudbom postavlja dijagnoza. Preporuke kako ih primijeniti objavljene su u smjernicama Europskoga kardiološkog društva i američkih kardioloških društava.³⁻⁷

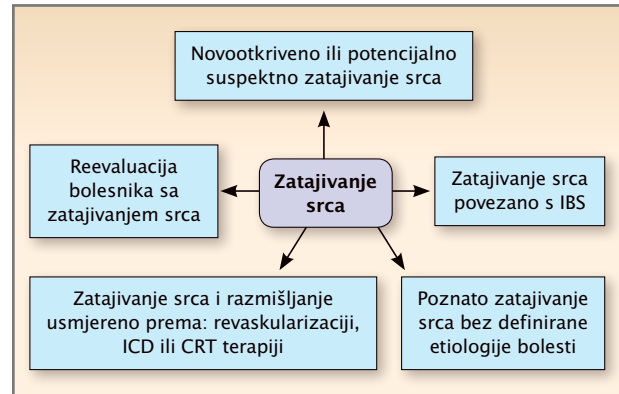
POČETNA EVALUACIJA SRČANE STRUKTURE I FUNKCIJE U BOLESNIKA SA ZATAJIVANJEM SRCA

Funkcionalna, morfološka i hemodinamička procjena. Većina kvantitativnih pokazatelja koji se određuju slikovnim metodama u bolesnika sa ZS-om primarno su funkcionalni, a u manjem opsegu strukturalni. U potonje se ubraja određivanje geometrije i mase klijetki, strukturalne abnormalnosti zalistaka, kongenitalne abnormalnosti i abnormalnosti perikarda.

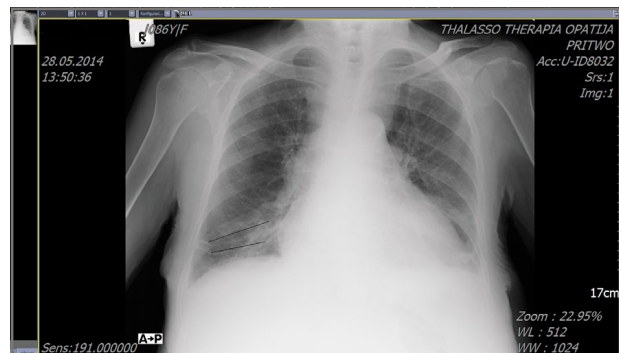
Funkcionalne abnormalnosti zahvaćaju procjenu globalne sistoličke i dijasoličke disfunkcije uključujući istisnu frakciju klijetki, veličinu klijetki, tlakove punjenja, tipove punjenja i disfunkciju zalistka.

Sumacijska snimka torakalnih organa (telerendgenogram) koristan je prvi dijagnostički test, osobito u prvoj procjeni bolesnika sa ZS-om očitovanih simptomima zaduhe i njihova razlikovanja od primarne bolesti pluća (slika 2).⁸⁻¹⁰ Nalazi koji upućuju na ZS uključuju kardiomegaliju (kardiorakalni omjer viši od 50%), kranijalnu redistribuciju plućne cirkulacije, parahilarnu ili bazalnu zamućenost parehnama pluća zbog alveolarnog edema, Kerleyjevima B-linijama, i pleuralnim izljevom. Srčana veličina i silueta, također može otkriti znakove prirodnih anomalija ili valvularne bolesti. Sustavni pregled literature o korisnosti radiografije u dijagnostici disfunkcije LK-a pokazuje da su kranijalna redistribucija krvotoka i kardiomegalija najbolji pretkazatelji povećana prethodnog punjenja (*preload*) i smanjene istisne frakcije. U multicentričnoj

SLIKA 1. Klinički scenariji u kardiovaskularnom oslikavanju zatajivanja srca



IBS – ishemijska bolest srca; ICD – ugradnja implantabilnih kardioverter-skidnih defibrilatora (engl. *Implantable Cardioverter-Defibrillators*); CRT – resinkronizacijska terapija (engl. *Cardiac Resynchronisation Therapy*)



SLIKA 2. Sumacijska snimka torakalnih organa (telerendgenogram). Prikazana je značajno uvećana sjena srca, mitralne konfiguracije. Vidljivi su kranijalna redistribucija krvotoka, vaskularni kongestivno promijenjeni hilusi, te označene Kerleyeve B-linije (označene crnom linijom). Obostrano bazalno, a više lijevo, vidljivo je zasjenjenje manjeg pleuralnog izljeva

studiji na 880 bolesnika, alveolarni edem, intersticijski edem i kranijalna redistribucija krvotoka, imali su specifičnost >90% za ZS, ali samo je kardiomegalija imala osjetljivost >50%.¹⁰

Unatoč povećanom interesu za biobilježima, oslikavanje i dalje ostaje optimalna strategija za probir bolesnika, a ehokardiografija je, zbog svoje široke dostupnosti, dobrog sigurnosnog profila i niske cijene, metoda izbora. U bolesnika s kliničkom slikom ZS-a pomaže u potvrđivanju dijagnoze, povezivanju hemodinamskih biljega funkcije LK-a s težinom bolesti, ali i usmjeruje pozornost na etiologiju bolesti. Već i veličina srčanih šupljina može pomoći u odgovoru na pitanje trajanja bolesti i uzroka. Primjerice, nalaz proširenih srčanih šupljina tipičan je za idiopatsku dilatacijsku kardiomiopatiju. Pretraga se nadalje neizostavno nadopunjuje procjenom globalne sistoličke funkcije klijetki istisnom, odnosno ejectionskom frakcijom (EF) lijeve i desne klijetke, procjenom dijasoličke funkcije LK-a, analizom regionalnih poremećaja kontraktilnosti, morfologijom perikarda i srčanih zalistaka uz procjenu njihovih funkcionalnih parametara. Određivanje volumena LK-a na kraju sistole i dijasole ehokardiografskim dvodimenzijalnim prikazom

jedan je od objektivnijih prikaza veličine LK-a, a opće je prihvaćeno u kliničkoj praksi dodatno određivanje ejekcijske frakcije LK-a iz apikalnog prikaza četiri i dvije šupljine uz usklađivanje izračuna s površinom tijela (engl. *body surface area* – BSA).

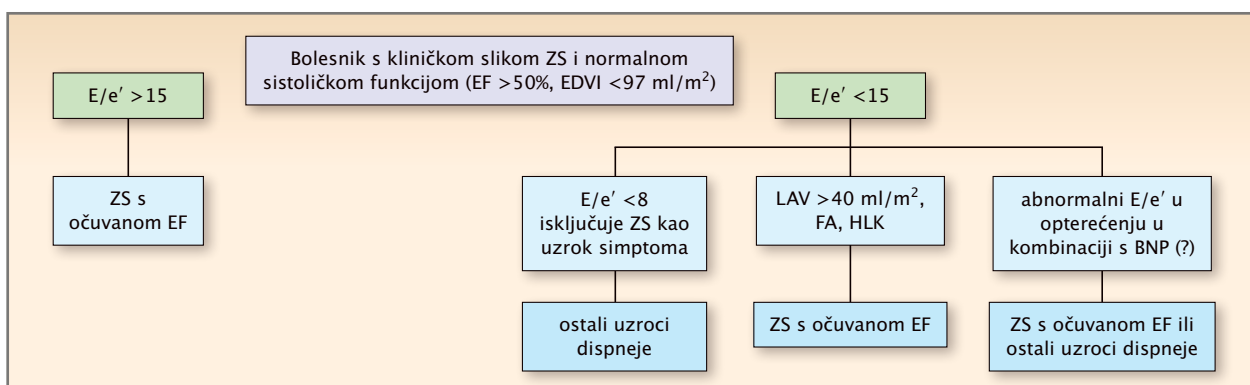
U normalnim okolnostima EF iznosi >60%, što podrazumijeva da srce istisne više od 50% dijasoličkog volumena. Procjena ejekcijske frakcije LK-a volumno je ovisna, (*preload* i *afterload*), srčanoj frekvenciji funkciji zalistaka te se mora procjenjivati u skladu s kliničkim okolnostima. Naravno, u navedenoj procjeni moguće je primjenjivati i ostale metode oslikavanja poput magnetske rezonancije (MR) srca, koja je slikovna metoda izbora za procjenu volumena, mase miokarda i ejekcijske frakcije LK-a, ali je cijena takvih pretraga veća, a dostupnost manja. Trodimenzijska ehokardiografska procjena volumena i ejekcijske frakcije LK-a superiorija je metoda od dvodimenzijske ehokardiografije, a prema preciznosti i reproducibilnosti usporediva je s MR-om srca. U svakodnevnom radu ehokardiografski se procjenjuju i drugi parametri kontraktibilnosti miokarda, od kojih vrijedi istaknuti određivanje odnosa porasta intrakavitalnoga tlaka i vremena tijekom razdoblja izovolumne kontrakcije (dP/dt). Njegova je fiziološka vrijednost 1200 mm Hg/s², a važno je napomenuti da je navedeni parametar najmanje volumno ovisan. Osim navedenoga, ehokardiografijom je moguće neinvazivno procijeniti hemodinamičke parametre, uključujući tlak uklinjenja (engl. *Pulmonary Capillary Wedge Pressure* – PCWP) koristeći se kombinacijom analiza pulsni i tkivnim doplerom. Vrijednost PCWP-a se procjenjuje odnosom brzine ranoga mitralnog utoka (E) i rane dijasoličke brzine mitralnoga prstena (e'), gdje e' označuje srednju vrijednost medijalne i lateralne rane dijasoličke brzine mitralnoga prstena. Omjer $E/e' > 15$ govori u prilog PCWP-u > 15 mm Hg (slika 3). U procjeni tlakova desne klijetke i plućnog arterijskog tlaka pomaže analiza vršne brzine mlaza trikuspidne regurgitacije doplerskom ehokardiografijom u kombinaciji s procjenom tlaka u desnom atriju, procjenom veličine i respiratornih varijacija donje šuplje vene. Minutni se volumen procjenjuje analizom izgonskog trakta LK-a pulsni doplerom.¹¹

Međutim, postoje i ograničenja kliničke primjene E/e' -omjera. Naime, pokazalo se kako E/e' -omjer nije pouzdan za procjenu PCWP-a kod bolesnika u akutnom dekompenziranom stupnju ZS-a te kod bolesnika s omjerom $\leq 30\%$.¹² Nadalje, kod bolesnika sa značajnom mitralnom greškom, stenozom ili regurgitacijom, E/e' -omjer također ne reproducira pouzdano PCWP. U navedenoj skupini bolesnika omjer izovolumetrijskog vremena relaksacije (IVRT) i vremenskog intervala između početka E i e' (TE-e') dobro korelira s PCWP-om.¹³ Plućni arterijski tlak određen vršnom brzinom trikuspidnoga regurgitacijskog mlaza doplerskom ehokardiografijom dobro korelira s PCWP-om neovisno o značajnosti trikuspidne regurgitacije ili etiologiji ZS-a.¹⁴ Deceleracijsko vrijeme (DT) ≤ 125 ms neovisni je pretkazatelj loše prognoze u bolesnika s disfunkcijom LK-a, neovisno o prisutnosti ili odsutnosti simptoma bolesti.¹⁵

Stresna ehokardiografija uz primjenu dobutamina korisna je metoda u predviđanju oporavka srčane funkcije.¹⁶

Isključivanje koronarne bolesti srca. Jedan od temeljnih ciljeva oslikavanja bolesnika s novootkrivenim ZS-om jest i prepoznavanje etiologije bolesti. U bolesnika s dilatacijskom kardiomiopatijom na samom je početku potrebno odrediti radi li se o ishemijskoj ili neishemijskoj kardiomiopatiji, pa je stoga u većine bolesnika srednje i starije životne dobi, potrebno isključiti ishemijsku bolest srca (IBS). Zlatni standard u dijagnostici jest koronarna angiografija, no zbog izrazito visoke negativne prediktivne vrijednosti u posljednje se vrijeme sve češće primjenjuje i MSCT-koronarografija, s ciljem isključivanja signifikantnog IBS-a u simptomatskih bolesnika s niskim ili srednjim rizikom. Oslikavanje je potrebno obavljati na CT-uređajima posebno konstruiranim za snimanje srca i koronarnih arterija (slika 4). Prema trenutnim standardima radi se o uređajima s minimalno 64 sloja oslikavanja. Jedino na takvim uređajima moguće je postići zadovoljavajuću kvalitetu snimke uz prihvatljivo nisku dozu zračenja. Moguće je znatno smanjiti doze zračenja, koje kod uobičajene populacije mogu biti u razini 2–3 mSv, a u idealnih bolesnika (indeks tjelesne mase ≤ 25 , stabilna frekvencija ≤ 60 /min) i manje od 1 mSv.

SLIKA 3. Ehokardiografski parametri u procjeni zatajivanja srca (ZS) s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (LK). Prije donošenja odluke u pretragu se može uključiti i test opterećenjem u kombinaciji s BNP-om (engl. *brain natriuretic peptide*)



EDVI – volumni indeks na kraju dijasole; EF – ejekcijska frakcija; E/e' – odnos brzine ranoga mitralnog utoka i rane dijasoličke brzine mitralnoga prstena; FA – fibrilacija atrija; HLK – hipertrofija lijeve klijetke; LAV – volumen lijevog atrija

Uporabom neprimjerenih uređaja te uz modifikacije postupka oslikavanja, čak i na vrhunskim uređajima, doze zračenja mogu biti i višestruko veće.¹⁷

PROCJENA VIJABILNOSTI MIOKARDA

Ukoliko se koronarografijom potvrdi IBS, klinička razmišljanja usmjerena su prema procjeni koristi od revaskularizacijskih postupaka koji bi mogli poboljšati kapacitet i funkciju LK-a, a nadasve prognozu bolesnika u duljoj vremenskoj perspektivi.¹⁸ Pitanje koje se nameće jest kako obaviti selekciju bolesnika koji bi od takvog zahvata mogli imati koristi. Osim što je oporavak funkcije kompleksan proces koji uključuje različite aspekte remodeliranja LK-a, klinički ishod može biti opterećen perioperativnim komplikacijama, a rizik operacije povećava se u bolesnika sa znatnom disfunkcijom LK-a. Zato su testovi vijabilnosti neobično važni u procjeni koristi takvih zahvata (engl. *risk-benefit evaluation*), odnosno u procjeni prognostičkog značenja vijabilnosti u odnosu prema odabiru oblika liječenja.¹⁸ Prema istraživanju Mulea i sur.¹⁹ u bolesnika s očuvanim i vijabilnim miokardom (>0,20% LK-a) znatno se smanjuju volumeni nakon revaskularizacije s reverznim remodeliranjem LK-a, dok u bolesnika s dominantno ožiljkastim tkivom dominira negativno remodeliranje s povećanjem volumena LK-a. Stoga, takvim bolesnicima potencijalna kirurška revaskularizacija ne donosi kliničku korist, a povećava izlaganje perioperativnim rizicima. Dostupni dokazi sugeriraju da je poboljšanje EF-a moguće ako je vijabilno najmanje 20 do 30% LK-a.^{19,20} Otprilike 40% bolesnika pokazuje poboljšanje EF-a nakon revaskularizacijskog zahvata.²¹ Za bolesnike s ishemijskom kardiomiopatijom u kojih neće doći do oporavka kontraktilne funkcije nakon kirurške revaskularizacije odabir terapijske strategije uz farmakološku terapiju može bitno utjecati na preživljenje. Uz dostupnost transplantacijskog liječenja na raspolaganju su biventrikularna elektrostimulacija kardijalnim defibrilatorom te implantacija srčanih crpki za potporu funkciji LK kao privremeno rješenje do transplantacije.

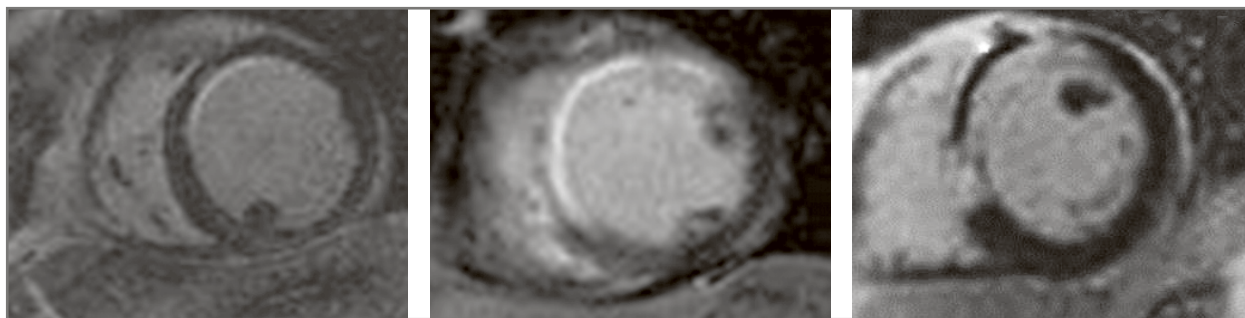
Odabir metode za procjenu vijabilnosti miokarda. Metode koje se danas primjenjuju u svojoj osnovi procjenjuju različite elemente vijabilnosti miokarda: intaktnost stanične membrane miocita, rezidualni

metabolizam glukoze, ili prezerviranost kontraktilnosti u odgovoru na stimulaciju dobutaminom. U kliničkoj praksi od kasnih 90-ih počinje se primjenjivati magnetska rezonancija srca s korištenjem gadolinija kao kontrastnoga sredstva. Direktno oslikavanje ožiljkastog područja u osnovi je korištenja gadolinija u te svrhe. Gadolinij je praktično izvanstanični agens koji se nakuplja u ožiljkastim područjima miokarda kao posljedica ekspanzije izvanstaničnoga prostora. Normalni miokard za razliku od infarktom zahvaćenog ili ožiljkastoga, različito nakuplja gadolinij zbog različite kinetike kontrasta i njegova ispiranja. U zdravom miokardu voda je raspoređena u unutarstaničnom prostoru do 70% pa je volumen izvanstaničnoga prostora neznatan u smislu nakupljanja gadolinija. Navedeno se mijenja, i obrnuto je nastupom infarkta miokarda. Ožiljkasto se područje prikazuje svijetlim (bijelo), a u nalazu opisuje kao područje kasnog nakupljanja gadolinija (engl. *late gadolinium enhancement* – LGE) (slika 5).

Standardno oslikavanje navedenih sekvencija primjenjuje gradijent ehom s prepulsnom inverzijom u produkciji T1 vođenim oslikavanjem. Inverzija pulsne magnetizacije za 180 stupnjeva omogućuje oporavak od magnetizacije u područjima s visokom koncentracijom gadolinija kao što je u infarktom zahvaćenom miokardu, a oslikavanje se obavlja 10–20 minuta nakon aplikacije gadolinija. Navedena metoda je, ukoliko je dostupna, najjednostavniji inicijalni test. Svakako treba voditi računa i o tome kako neidentifikacija transmuralnog ožiljka nije uvijek pravilo za procjenu dinamike oporavka,



SLIKA 4. Lijevo: MDCT-trodimenzijski prikaz koronarnih krvnih žila (VRT-prikaz). Desno: MPR-prikaz LAD-a i LCX-a koronarne arterije



SLIKA 5. MR srca, prikaz kroz bazalni dio kratke osi miokarda lijeve klijetke, faza „kasnog“ bojenja gadolinijem (10–20 minuta nakon primjene kontrasta). Slika lijevo prikazuje normalan nalaz bez nakupljanja gadolinija. Slika u sredini prikazuje se opsežna zona infarkta miokarda, gotovo transmuralne proširenosti. Radi se o bolesniku s ranije preboljenim infarktom u irigacijskom području prednje lijeve silazne koronarne arterije (LAD). Desno: MR srca, presjek kroz srednji dio kratke osi lijeve klijetke, vidljiv je fenomen defekta punjenja kontrasta („no reflow“) koji odgovara mikrovaskularnoj opstrukciji

odnosno postoje i drugi razlozi nakupljanja gadolinija, kao što su kardomiopatije, koji mogu koegzistirati s ishemijskom bolešću srca.²² Kim i sur. istražili su u kojoj je mjeri kasno postkontrastno nakupljanje gadolinija povezano s veličinom ožiljka i predvidjeli su stupanj funkcionalnog oporavka nakon revaskularizacije.²³

Uz navedenu metodu, tijekom posljednjih dvaju desetljeća primjenjuju se i mnoge druge, koje se u svojoj osnovi oslanjaju na različite osobine disfunkcionalnog, ali vijabilnog miokarda. Najviše klinički ispitane i primjenjivane metode, uz MR srca primjenom gadolinija, jesu ehokardiografija uz primjenu dobutamina (procjena kontraktilne rezerve), ehokardiografija s primjenom intravenskoga kontrastnog sredstva (za procjenu perfuzije), nuklearne tehnike: pozitronska emisijska tomografija – PET (evaluacija primjene glukoze s ¹⁸F-FDG-om), jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija – SPECT (ocjenjivanje perfuzije, integriteta stanične membrane i intaktnosti mitohondrija s ²⁰¹Tl-om ili ^{99m}Tc-om obilježenim agensima), MRI s dobutaminom (za procjenu kontraktilne rezerve), i CT s intravenskim kontrastnim sredstvom (za procjenu ožiljkastog tkiva).

Nuklearno medicinske tehnike kao što je SPECT primjenom talija 201 (²⁰¹Tl) ili tehnecija 99m (^{99m}Tc) i PET/kompjutorizirana tomografija fluorodeoksiglukozom F18 (¹⁸F-FDG) procjenjuju vijabilnost miocita procjenom integriteta stanične membrane i metabolizma miocita. Disfunkcionalni segmenti s očuvanim unosom glukoze imaju očuvanu vijabilnost i imaju potencijal za dobar oporavak nakon revaskularizacije. Osnovu stres-ehokardiografije dobutaminom čini poticanje kontraktilnosti praćenih segmenata miokarda u odgovoru na dobutamin. Onaj dio disfunkcionalnog miokarda koji pokazuje tranzitorno poboljšanje u sistoličkoj funkciji nakon aplikacije dobutamina (kontraktilna rezerva) smatra se vijabilnim. U suprotnom, miokard se ne smatra potencijalno reverzibilno disfunkcionalnim u odsutnosti poboljšanja regionalne sistoličke funkcije s pomoću dobutamina.²⁴

Kontraktilna rezerva može se ispitati u odgovoru na dobutamin i MR srca. Ona može pomoći u razlikovanju ishemijske od neishemijske kardiomopatije, kao i u procjeni funkcionalnog oporavka nakon revaskularizacije, osobito u područjima s netransmuralnim ožiljkom.²⁵ Kompjutorizirana tomografija, poput MR-a s LGE-om, također može poslužiti za karakterizaciju i dodatnu procjenu veličine ožiljka.²⁶

S obzirom na to da mišićne stanice prilagođavaju svoju razinu aktivnosti prema aktualnoj perfuziji, vrlo je vjerojatno da se neke značajke vijabilnosti, kao što je kontraktilna rezerva, u određenom trenutku mogu izgubiti, a očuvane ostaju bazalne osobitosti, kao što su metabolizam glukoze i integritet stanične membrane. Naime, prevladava mišljenje da se hibernacija miokarda kao proces prilagodbe ishemitiji ne može održavati u nedogled, bez posljedica na mišićne stanice. Ukoliko se protok hiberniranog područja miokarda pravodobno ne poveća, patofiziološki proces kreće prema degeneraciji i nekrozi miocita. Potonje se, naravno, odražava i na stupanj funkcionalnog oporavka nakon revaskularizacije,

a dijelom i objašnjava smanjenu osjetljivost pojedinih tehnika oslikavanja usmjerenih na kontraktilnu rezervu u usporedbi s osjetljivošću perfuzijskih tehnika.^{27,28}

Navedenim metodama procijenjeni elementi vijabilnosti imaju i određenu prediktivnu vrijednost pa je tako u mnogobrojnim studijama omamljeni i hibernirani miokard povezan s lošim kliničkim ishodom, a uzlazna regulacija utilizacije glukoze (povećan *uptake* ¹⁸F fluorodeoksiglukoze) može identificirati populaciju bolesnika visokorizičnu za neželjene kardiovaskularne komplikacije i služi kao biljeg kliničke nestabilnosti.²⁸ U tijeku su istraživanja koja ispituju klinički potencijal spektroskopije magnetskom rezonancijom, koja također analizira neinvazivnim putem promjene metabolizma miokarda u kardiomopatijama i srčanom popušanju.

Ono što na kraju ostaje nejasno i nije u potpunosti istraženo jest pitanje u kojim okolnostima dati prednost određenoj slikovnoj metodi ili možda kombinaciji pojedinih metoda. Odabir je jednostavan, ukoliko sve navedene metode nisu na raspolaganju, primjenjuje se dostupna metoda.²⁹

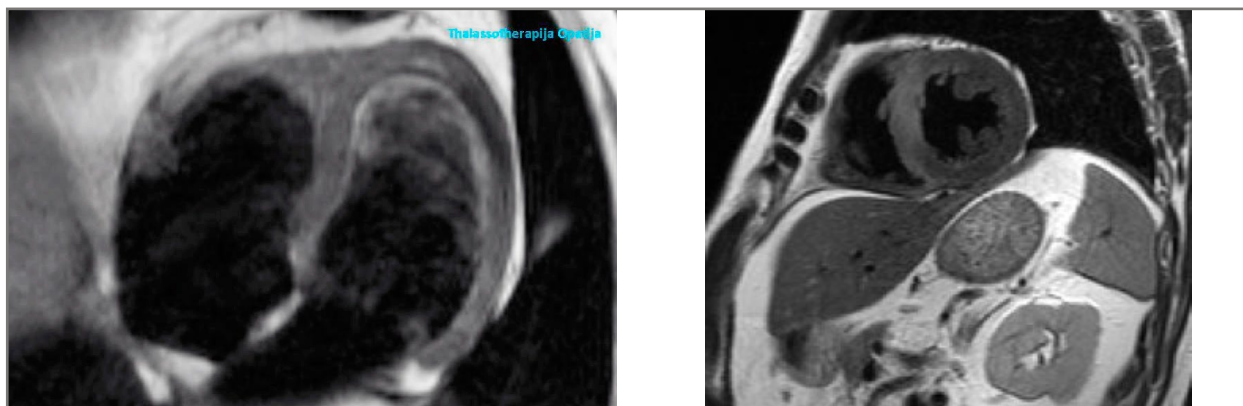
MIOKARDITIS I NEISHEMIJSKE KARDIOMIOPATIJE

Miokarditis je upalna bolest miokarda čija se definitivna dijagnoza određuje histološkim (Dallas-kriteriji), imunološkim i imunohistokemijskim kriterijima.³⁰ Iako histologija ostaje zlatni standard za utvrđivanje dijagnoze u bolesnika s niskim rizikom, u kliničkoj je praksi često dovoljan kompatibilni klinički tijek i oslikavanje srca MR-om, bez endomiokardijalne biopsije. Oslikavanje srca s pomoću MR-a omogućuje otkrivanje različitih značajki miokarditisa, u prvom redu upale i edema, nekroze mišićnih stanica i ožiljka, promjene u volumenu i geometriji klijetki, poremećajima kontraktilnosti i pratećih manifestacija zahvaćenosti perikarda³¹ (slika 6).

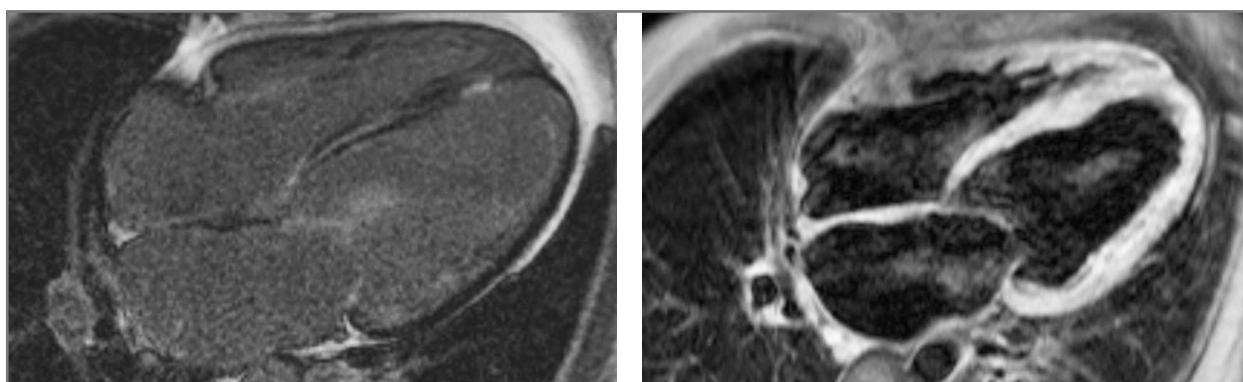
Nalazi koji upućuju na miokarditis uključuju povećanje u T1 i T2 intenzitetu signala, koje se povezuje s upalnim edemom, povećanje ranog nakupljanja kontrasta u skladu s hiperemijom, a tehnikom odgođenog bojenja (LGE) dokazuje se nekroza, odnosno ožiljak. Dok u ishemijskoj bolesti LGE-distribucija poglavito odražava proširenost, odnosno veličinu infarkta miokarda prostirući se u smjeru endokard-epikard, u miokarditisu je LGE-distribucija vezana uz subepikardno područje ili zadržava poziciju sredine stijenke klijetki, a ne zahvaća endokard³¹ (slika 7).

KARDIOVASKULARNO OSLIKAVANJE U RESINKRONIZACIJSKOJ TERAPIJI ZATAJIVANJA SRCA

Biventrikularna elektrostimulacija srca poznata kao resinkronizacijska terapija (CRT, od engl. *Cardiac Resynchronisation Therapy*) poznata je metoda liječenja bolesnika sa ZS-om. Subpopulacija bolesnika s uznapredovalim ZS-om vrlo često ima pridružene elektromehaničke abnormalnosti (blok lijeve grane prisutan



SLIKA 6. MR srca. Lijevo: prikaz četiriju šupljina u sekvencijama T2 uz zatamnjenje masti, gdje je vidljiva dilatacija svih srčanih šupljina, uz znatno zadebljanje stijenke lijeve i desne klijetke, također se vidi difuzni inhomogeni retikularni uzorak tkivnog edema te subendokardijalna zona hiperezonantnoga signala, koja odgovara intramuralnom trombu. Radi se o bolesniku sa sekundarnom dilatacijskom kardiomiopatijom u sklopu hipereozinofilnog sindroma (muškarac, 62 godine). Desno: povećanje intenziteta signala u području interventrikularnog septuma govori u prilog lokalnomu edemu



SLIKA 7. Lijevo: MR srca, prikaz četiriju šupljina u sekvencijama „kasnog“ bojenja gadolinijem. Bolesnik s primarnom dilatacijskom kardiomiopatijom. Vidljiv je difuzni midmiokardni uzorak patološkoga kasnog bojenja gadolinijem, koji je proširen septalno, apikalno i posterolateralno. Neposredno govori o većem udjelu fibrozno promijenjenoga miokarda. Desno: MR srca, prikaz četiriju srčanih šupljina u T2-sekvencijama, isti bolesnik, vidljiv je difuzni retikularni uzorak u T2-sekvencijama, koji bi mogao odgovarati tkivnom edemu (diferencijalnodijagnostički miokarditisu). Radi se o bolesniku (muškarac, 45 godina) s primarnom dilatacijskom kardiomiopatijom

u gotovo trećine bolesnika) koje dovode do disinkrone kontrakcije LK-a, suboptimalnog punjenja, funkcionalne mitralne regurgitacije i u konačnici nepovoljnog remodeliranja klijetke.^{32,33} U bolesnika s disinkronim kontrakcijama LK-a povećana je smrtnost od svih uzroka, a i nastup iznenadne smrti.³⁴

U odabrane skupine bolesnika sa ZS-om hemodinamske posljedice primijenjene resinkronizacijske terapije očituju se u povećanju srčanog istiska, smanjenju mitralne regurgitacije, smanjenju broja hospitalizacija i poboljšanju kvalitete života te smanjenju mortaliteta kad se primjena resinkronizacijskoga liječenja uspoređuje s konvencionalnim medikamentnim liječenjem.³⁵ Aktualne smjernice Europskoga kardiološkog društva podupiru upotrebu CRT-a u bolesnika funkcijske klase *New York Heart Association* (NYHA) III-IV, u sinusnom ritmu, koji unatoč optimalnoj medikamentnoj terapiji imaju $EF \leq 35\%$ i duljinu trajanja QRS-kompleksa ≥ 120 ms.

Iako je istraživanje, svima dobro poznato pod akronimom PROSPECT (engl. *Predictors of Response to Cardiac Resynchronisation Therapy*), prikazalo testirane ehokardiografske parametre skromnim pretkazateljima u odgovoru na liječenje resinkronizacijskom terapijom,

ehokardiografija i dalje ostaje vodeća slikovna metoda u praćenju takvih bolesnika. S obzirom na to da gotovo 30% bolesnika nakon ugradnje CRT-uređaja ne pokazuje poboljšanje, navedeno područje i dalje ostaje predmetom velikog broja istraživanja u potrazi za pronalaskom još boljih kriterija selekcije bolesnika sa ZS-om³⁶ (slika 8).

Uvažavajući aktualne smjernice, kao i tehničke odrednice ugradnje uređaja (postavljanje elektroda u desnu pretklijetku i klijetku te transvenski pristup postavljanja lijevoventrikularne elektrode kroz koronarni sinus u jednu od srčanih vena LK-a), glavnim razlogom primjene slikovnih metoda u navedenih bolesnika ostaje procjena sistoličke funkcije LK-a ($EF \leq 35\%$). Velika većina CRT-studija primjenjivala je ehokardiografsku analizu prije i poslije implantacije uređaja. Ostale metode poznate su u takvoj procjeni, ali su malo primjenjivane u CRT-studijama. U evaluaciji anatomije srčanoga venskog sustava primjenjuju se neinvazivne metode (MSCT, a u manjim studijama i MR srca) te invazivna kateterizacija srca.

U postimplantacijskom praćenju bolesnika s CRT-uređajem ehokardiografska dijagnostika rabi se za procjenu optimizacije vremenskih odnosa stimuliranja desnih srčanih šupljina (atrioventrikularni odmak) i

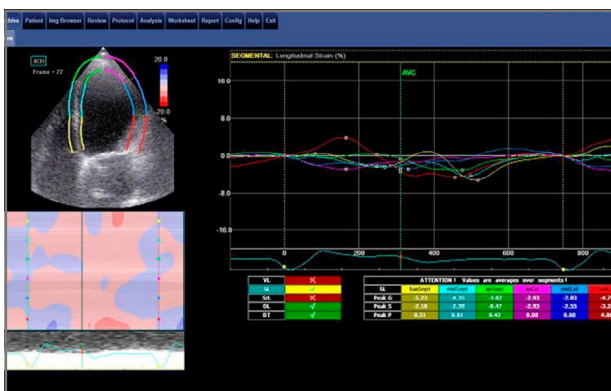
vremenskih odnosa stimuliranja lijeve i desne klijetke (interventrikularni odmak), uz praćenje sistoličke funkcije LK-a i veličine mitralne regurgitacije. Praćenjem transmitalnoga protoka doplerskim metodama usklađujemo atrioventrikularni odmak, dok nam vremenske razlike protoka kroz aortni i plućni zalistak služe u optimizaciji interventrikularnog odnosa. Iako velike randomizirane studije nisu pokazale kliničku učinkovitost ehokardiografije u procjeni odgovora na resinkronizacijsko liječenje, a nestanak septalnoga „flash“ nakon implantacije CRT-uređaja pokazao se visoko osjetljivim i specifičnim u predviđanju odgovora na CRT-terapiju. Budući da je septalni „flash“ poznat kao pomak prema šupljini i od šupljine LK-a u razdoblju izovolumne relaksacije, biljeg intraventrikularne disinkronije LK-a i mehanička posljedica bloka lijeve grane, njegova je vrijednost u navedenom smislu bila i očekivana.³⁷

Kardiovaskularni MR vrlo je pouzdana metoda u procjeni volumena i istisne frakcije LK-a zbog svojega trodimenzijskog pristupa procjeni nesimetričnih klijetki i superiorne kvalitete slike i veće reproducibilnosti. No, unatoč navedenom, ne primjenjuje se rutinski u bolesnika s intrakardijalnim uređajima zbog sigurnosnih razloga, limitiranosti pretrage i nedostupnosti upotrebe. MR srca daje nam uvjerljive podatke o proširenosti i stupnju fibroze miokarda (LGE) u predviđanju malignih poremećaja ritma. Stupanj fibroze u pojedinih bolesnika

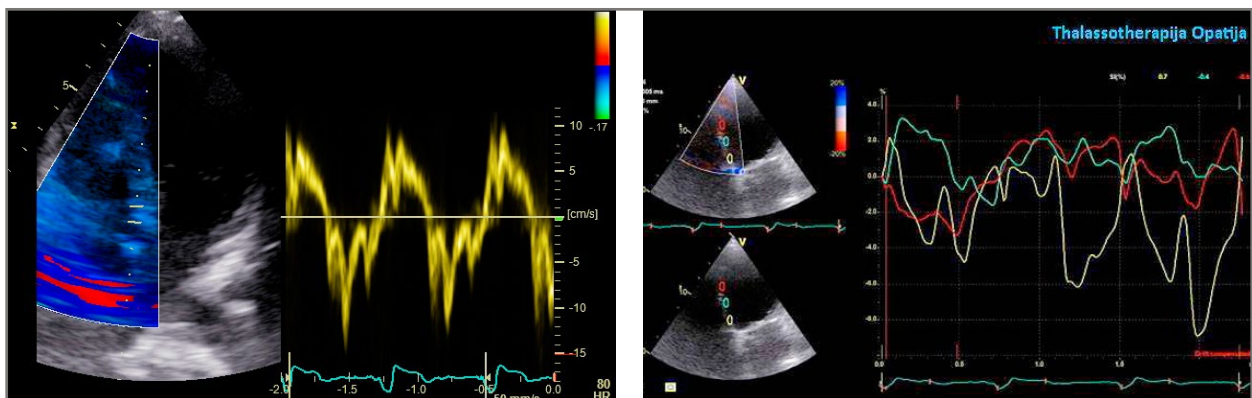
povezuje se i sa slabim odgovorom na liječenje resinkronizacijskom terapijom.^{38,39} MR srca isto tako daje uvid u anatomiju plućnih vena i njihovih utoka te daje mogućnost prikaza tromba u srčanim strukturama.

ZATAJIVANJE SRCA UZ OČUVANU ISTISNU FRAKCIJU LIJEVE KLIJETKE

Zatajivanje srca s očuvanom ejeckijskom frakcijom u porastu je u odnosu na ZS sa smanjenom ejeckijskom frakcijom LK-a. Gotovo 35–50% bolesnika sa ZS-om imaju očuvanu ejeckijsku frakciju LK-a. Danas se često rabi kao sinonim dijastoličko srčano zatajivanje.⁴⁰ Zatajivanje srca s očuvanom ejeckijskom frakcijom LK-a jest sindrom s kliničkim znakovima i simptomima ZS-a, s normalnim ili blago reduciranom ejeckijskom frakcijom i relevantnim strukturalnim srčanim promjenama (hipertrofija lijeve klijetke/proširenje lijevog atrija) i/ili dijastoličkom disfunkcijom. Osim što je na samom početku potrebno isključiti nekardijalne uzroke simptoma bolesnika (kronična bolest pluća, anemija) za postavljanje dijagnoze potrebno je učiniti sveobuhvatnu ehokardiografsku procjenu koja uključuje procjenu strukturalnih (hipertrofija lijeve klijetke/dilatacija lijevog atrija) i funkcijskih abnormalnosti. U procjeni dijastoličke disfunkcije rabe se parametri dobiveni doplerskom ehokardiografijom, u koje spadaju vrijeme izovolumne relaksacije (IVRT), E/A-omjer, vrijeme usporavanja ranoga mitralnog protoka (DT), omjer brzine protoka u plućnim venama u sistoli i dijastoli (S/D), brzina retrogradnog protoka u plućnim venama (PVA). Dobro je poznata procjena težine dijastoličke disfunkcije u četiri stupnja dobivena procjenom ehokardiografskih parametara transmitalnoga protoka (normalno punjenje, usporena relaksacija, pseudonormalizacija i restriktivno punjenje). Uz navedene parametre rabi se i tkivni doplerski prikaz mitralnog prstena (lateralni, medijalni).⁴¹ Uredne vrijednosti e' (>8 cm/s septalno, >10 cm/s lateralno, ili >9 cm/s prosječno, mjereno u realnom vremenu pulsним TDI-jem) označuju nalaz koji svakako ne govori u prilog ZS-u (slika 9). Dok vrijednosti manje od navedenih ili E/e' odnos >15 ili kombinacija parametara govore u prilog dijastoličkoj disfunkciji. Svakako,



SLIKA 8. Ehokardiografski apikalni prikaz četiriju šupljina, deformacijska analiza, dvodimenzionalno praćenje referentne točke („speckle tracking“), longitudinalna strain-analiza



SLIKA 9. Lijevo: Ehokardiografski apikalni prikaz četiriju srčanih šupljina. Tkivni doplerski prikaz mitralnoga prstena (septalno). Desno: Ehokardiografski apikalni prikaz četiriju šupljina, deformacijska analiza s pomoću tkivnoga doplerskog prikaza, kojom se prikazuju separate krivulje izdvojene referentne regije segmentalne kontraktibilnosti

najblaži oblik dijastoličke disfunkcije jest abnormalna relaksacija LK-a sa smanjenom transmitralnom E brzinom, kompenzatornim uvećanjem brzine transmitralnoga protoka u vrijeme kontrakcije pretkljetki (A) te smanjenim E/A-omjerom. U bolesnika s uznapredovalim oblicima bolesti prisutan je „restriktivni obrazac“ punjenja s visokom transmitralnom E-brzinom, kratkim DT-vremenom, i znatno uvećanim E/A-odnosom, gdje je znatno uvećanje transmitralne E-brzine posljedica povišenja tlaka u lijevom atriju, što ima za posljedicu uvećanje ranoga dijastoličkog transmitralnoga gradijenta tlaka. U bolesnika s intermedijarnim obrascem koji se naziva pseudonormalnim, E/A i DT mogu biti normalni, a razlikuju se od normalnog obrasca primjenjujući TDI kojim se prikazuje reducirane vrijednosti e' .⁴²

ZAKLJUČAK

Suvremene metode kardiovaskularnog oslikavanja znatno su pridonijele pronalasku bitnih odrednica u patofiziologiji procesa koji se pojavljuju u širokom i raznorodnom spektru sindroma zatajivanja srca. Nadalje, potonje omogućuju preciznije biranje modaliteta liječenja te individualizacije i optimizacije terapije u okrilju medicine utemeljene na dokazima. Zahvaljujući brojnim istraživanjima iz područja temeljnih i kliničkih znanosti te inovacijama u razvoju dijagnostičke tehnologije i liječenja, kardiologija današnjice visoko je propulzivna struka te u timskoj suradnji suradnih struka nudi permanentne korake u poboljšanju kvalitete zbrinjavanja oboljelih te poboljšanja dugoročne prognoze bolesti.

Noninvasive methods for heart imaging and their role in chronic heart failure

Viktor Peršić, Marko Boban

Thalassoterapija Opatija, Clinic for Treatment, Rehabilitation and Prevention of Cardiovascular Diseases, University of Rijeka School of Medicine, Rijeka, Croatia

SUMMARY Heart failure (HF) is one of the most common causes of hospitalization, morbidity and mortality of the population, with a continuous increase in prevalence. Cardiovascular imaging has a central role in the management of therapeutic procedures in patients with HF, evaluation of etiology and prediction of clinical outcome. Through this, one is able to obtain valuable clinical information for assessing the left ventricle, its structure, function and volume, directing the therapeutic care toward the pharmacological treatment, implementation of sophisticated medical devices or surgical treatment. Even though echocardiography is the method of choice due to its wide availability, good safety profile and low cost, there is a satisfactory number of additional diagnostic methods which are used in collaboration with other disciplines, such as: positron emission tomography (PET), single photon emission computed tomography (SPECT), magnetic resonance imaging of the heart (MRI) and computed tomography (CT).

KEY WORDS cardiac resynchronization therapy; heart failure; myocardial viability; noninvasive cardiovascular imaging

LITERATURA

- Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):606–19.
- Atherton JJ. Chronic heart failure: we are fighting the battle, but are we winning the war? *Scientifica (Cairo).* 2012;2012:279731.
- Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4 Suppl A):6A–13A.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e240.
- Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail.* 2010;16(6):e1–194.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787–847.
- McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA, et al. The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on acute and chronic heart failure. *Can J Cardiol.* 2013;29(2):168.
- Gillespie ND, McNeill G, Pringle T, et al. Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnoea. *BMJ.* 1997;314(7085):936–40.
- Badgett RG, Mulrow CD, Otto PM, Ramirez G. How well can the chest radiograph diagnose left ventricular dysfunction? *J Gen Intern Med.* 1996;11(10):625–34.
- Knudsen CW, Omland T, Clopton P, et al. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide and chest radiographic findings in patients with acute dyspnea. *Am J Med.* 2004;116(6):363–8.
- Gola A, Pozzoli M, Capomolla S, et al. Comparison of Doppler echocardiography with thermodilution for assessing cardiac output in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1996;78(6):708–12.
- Mullens W, Borowski AG, Curtin RJ, et al. Tissue Doppler imaging in the estimation of intracardiac filling pressure in decompensated patients with advanced systolic heart failure. *Circulation.* 2009;119(1):62–70.
- Diwan A, McCulloch M, Lawrie GM, et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with mitral valve disease. *Circulation.* 2005;111(24):3281–9.
- Drazner MH, Hamilton MA, Fonarow G, et al. Relationship between right and left-sided filling pressures in 1000 patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18(11):1126–32.
- Heart Failure Society Of America. Evaluation of patients for ventricular dysfunction and heart failure. *J Card Fail.* 2006;12(1):e16–25.
- Naqvi TZ, Goel RK, Forrester JS, Siegel RJ. Myocardial contractile reserve on dobutamine echocardiography predicts late spontaneous improvement in cardiac function in patients with recent onset idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(5):1537–44.
- Ghostine S, Caussin C, Habis M, et al. Non-invasive diagnosis of ischaemic heart failure using 64-slice computed tomography. *Eur Heart J.* 2008;29(17):2133–40.
- Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation.* 2008;117(1):103–14.
- Mule JD, Bax JJ, Zingone B, et al. The beneficial effect of revascularization on jeopardized myocardium: reverse remodeling and improved long-term prognosis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22(3):426–30.
- Schinkel AF, Poldermans D, Elhendy A, Bax JJ. Assessment of myocardial viability in patients with heart failure. *J Nucl Med.* 2007;48(7):1135–46.
- Schinkel AF, Poldermans D, Vanoverschelde JL, et al. Incidence of recovery of contractile function following revascularization in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 2004;93(1):14–7.
- Selvanayagam JB, Kardos A, Francis JM, et al. Value of delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in predicting myocardial viability after surgical revascularization. *Circulation.* 2004;110(12):1535–41.
- Kim RJ, Hillenbrand HB, Judd RM. Evaluation of myocardial viability by MRI. *Herz.* 2000;25(4):417–30.
- Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation.* 1995;91(3):663–70.
- Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission

computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet*. 2003;361(9355):374-9.

26. Lardo AC, Cordeiro MA, Silva C, et al. Contrast-enhanced multidetector computed tomography viability imaging after myocardial infarction: characterization of myocyte death, microvascular obstruction, and chronic scar. *Circulation*. 2006;113(3):394-404.
27. Elsässer A, Schlepper M, Klövekorn WP, et al. Hibernating myocardium: an incomplete adaptation to ischemia. *Circulation*. 1997;96(9):2920-31.
28. Bonow RO. Contractile reserve and coronary blood flow reserve in collateral-dependent myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(3):705-7.
29. Kühl HP, Beek AM, van der Weerd AP, et al. Myocardial viability in chronic ischemic heart disease: comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(8):1341-8.
30. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-2.
31. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al.

Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1475-87.

32. Takeshita A, Basta LL, Kioschos JM. Effect of intermittent left bundle branch block on left ventricular performance. *Am J Med*. 1974;56(2):251-5.
33. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, et al. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation*. 1989;79(4):845-53.
34. Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, Gibson DG. Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1996;53(2):163-70.
35. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2003;289(6):730-40.
36. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008;117(20):2608-16.
37. Parsai C, Bijns B, Sutherland GR, et al. Toward understanding response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular dyssynchrony is only one of multiple mechanisms. *Eur Heart J*. 2009;30(8):940-9.
38. Yokokawa M, Tada H, Koyama K, Naito S, Oshima S,

Taniguchi K. Nontransmural scar detected by magnetic resonance imaging and origin of ventricular tachycardia in structural heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32 Suppl 1:S52-6.

39. Bilchick KC, Dimaano V, Wu KC, et al. Cardiac magnetic resonance assessment of dyssynchrony and myocardial scar predicts function class improvement following cardiac resynchronization therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(5):561-8.
40. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Get With the Guidelines Scientific Advisory Committee and Investigators. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012;126(1):65-75.
41. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539-50.
42. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(2):165-93.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

prof. dr. sc. Viktor Peršić, dr. med.

Thalassotherapie Opatija, Klinika za liječenje, rehabilitaciju i prevenciju bolesti srca i krvnih žila, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

M. Tita 188/1, 51410 Opatija

E-mail: viktor.persic@ri.t-com.hr

Telefon: +385 91 1207 605