

KLINIČKI ZNAČAJ IZOPERIMETRIJSKIH I FRAKTALNIH SVOJSTAVA LEVE KOMORE DOBIJENIH ANALIZOM SLIKA MAGNETNE REZONANCE SRCA KOD BOLESNIKA SA HIPERTROFIČNOM KARDIOMIOPATIJOM

1. UVOD

Hipertrofična kardiomiopatija (engl. *hypertrophic cardiomyopathy*, HCM) predstavlja jednu od najčešćih primarnih kardiomiopatija definisanu zadebljanjem zida leve komore (engl. *left ventricle*, LV) ≥ 15 mm u bilo kom segmentu miokarda koje se ne može objasniti isključivo opterećenjem (1). Prevalenca HCM u opštoj populaciji procenjuje se na približno 1:500 na osnovu kliničke ekspresije bolesti (2), dok pojedine studije zasnovane na slikovnim metodama i genotipskoj analizi ukazuju na još veću učestalost, i do 1:200 (1).

HCM se morfološki karakteriše primarnom hipertrofijom miokarda, dezorganizacijom kardiomiocita i miokardnom fibrozom (3). Na makroskopskom nivou, ključna dijagnostička karakteristika HCM je povećana maksimalna debljina zida (engl. *maximum wall thickness*, MWT) leve komore, iako se klasična definicija hipertrofije zasniva na povećanoj masi miokarda leve komore (4). Primarne abnormalnosti mitralne valvule i subvalvularnog aparata, uključujući papilarne mišiće (PM), česte su kod pacijenata sa HCM i mogu doprineti razvoju sistolnog anteriornog pomeranja (engl. *systolic anterior motion*, SAM) mitralne valvule i dinamičke opstrukcije izlaznog trakta leve komore (engl. *left ventricular outflow tract obstruction*, LVOTO) (1,4,5).

Magnetna rezonanca srca (engl. *cardiac magnetic resonance*, CMR) predstavlja zlatni standard u dijagnostici HCM jer omogućava diferencijaciju HCM od drugih entiteta koji se karakterišu hipertrofijom leve komore, fenotipsku karakterizaciju bolesti, kvantifikaciju zapremina i funkcije komora, kao i karakterizaciju miokardnog tkiva (1,3,4,6). Parametri dobijeni CMR-om, uključujući MWT, procenat kasnog gadolinijumskog pojačanja (engl. *late gadolinium enhancement*, LGE), ejekcionu frakciju leve komore (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF), prisustvo LVOTO i apikalne aneurizme leve komore, uključeni su u savremene modele za procenu rizika od iznenadne srčane smrti ili se smatraju važnim modifikatorima rizika (1,7,8).

Klinički konsenzus Evropske asocijacije za kardiovaskularnu vizualizaciju (engl. *European Association of Cardiovascular Imaging*, EACVI) iz 2025. godine ukazuje na ograničenja postojećih definicija HCM koje se pretežno oslanjaju na MWT i sugerise potrebu za sofisticiranim, često multimodalnim pristupima proceni strukture leve komore (4). Iako MWT ostaje centralni dijagnostički parametar, on predstavlja pojednostavljen deskriptor koji ne odražava u potpunosti prostornu raspodelu hipertrofije, dinamički odnos između kavuma i zida leve komore niti njenu globalnu trodimenzionalnu konfiguraciju (1,4).

Jedan od obećavajućih pristupa je geometrijska karakterizacija leve komore, s obzirom na to da oblik komore i njena strukturna organizacija utiču na raspodelu naprezanja zida, mehaničku efikasnost i obrasce remodelovanja (9). Savremeni pristupi analizi geometrije komore naglašavaju značaj stepena i obrasca endokardne trabekulacije (10,11). Nedavne studije su pokazale da značajan deo miokarda leve komore kod pacijenata sa HCM može biti trabekulisan, čineći približno 25–30% ukupne miokardne mase (10,11). Povećana trabekulacija miokarda povezana je sa nepovoljnim strukturnim remodelovanjem, sistolnom disfunkcijom, većim stepenom fibroze i lošijim kliničkim ishodima (10). Važno je napomenuti da standardni volumetrijski pristupi u CMR analizi ne kvantifikuju u potpunosti geometrijsku kompleksnost komore, uključujući PM i trabekularne strukture, što može dovesti do potcenjivanja njene strukturne heterogenosti (5,10).

Decenijama istraživači nastoje da razjasne odnos između geometrije i mehaničke funkcije leve komore. Prema klasičnim biomehaničkim principima izvedenim iz Laplasovog zakona, stres zida komore direktno je proporcionalan intrakavitalnom pritisku i radijusu komore, a obrnuto proporcionalan debljini zida (9). Ipak, ovi principi ne uzimaju u obzir kompleksnu strukturnu organizaciju komorskog endokarda koja se uočava kod HCM, naročito nepravilnu i hipertrabekulisanu arhitekturu. Ovo ograničenje dovelo je do razvoja kvantitativnih pristupa analizi geometrije komore, među kojima je i fraktalna dimenzija (FD), koja kvantifikuje kompleksnost endokardne konture (12–14).

U kliničkoj praksi FD se tumači kao kvantitativna mera kompleksnosti trabekularne mreže sa potencijalnim značajem za fenotipsku karakterizaciju i stratifikaciju rizika (12–14). Međutim, FD je po svojoj prirodi zasnovana na analizi endokardne konture i ne uzima u obzir efektivnu površinu ili zapreminu kavuma, te odražava lokalnu morfološku kompleksnost, ali ne i globalnu geometriju komore (13). Pored toga, kod HCM, gde su PM često hipertrofični ili dislocirani, njihovo isključivanje iz analize može dodatno ograničiti geometrijsku karakterizaciju (5). Takođe, fraktalna merenja su zavisna od načina akvizicije slike i prostorne rezolucije, što može uticati na reproducibilnost rezultata (12).

Stoga, uprkos napretku u kvantifikaciji morfološke kompleksnosti endokarda, i dalje nedostaje integrativni parametar koji bi istovremeno obuhvatio kompleksnost endokardne konture i globalnu geometriju leve komore. U tom kontekstu, izoperimetrijski princip predstavlja kvantitativni geometrijski pristup proceni strukture leve komore. U dvodimenzionalnom modelu, ovaj princip definiše krug kao optimalnu konfiguraciju, jer obuhvata maksimalnu površinu za dati obim. Svako odstupanje od kružne geometrije rezultira relativno dužim obimom za istu obuhvaćenu površinu, što odražava odstupanje od optimalne kompaktne konfiguracije. Ovaj odnos može se izraziti indeksima zasnovanim na odnosu obima i površine, izvedenim iz klasične izoperimetrijske teorije, koji kvantifikuju stepen odstupanja geometrije komore od idealne kružne konfiguracije (14).

Za razliku od metoda zasnovanih isključivo na analizi konture, kao što je FD, izoperimetrijski pristup povezuje kompleksnost endokardne konture sa efektivnom površinom komorske šupljine. Kod pacijenata sa HCM, kod kojih asimetrično remodelovanje i arhitektonska distorzija menjaju geometriju leve komore, ovakav pristup može dati integrativniji i klinički interpretabilniji uvid u strukturu leve komore. Shodno tome, ova studija ispituje geometrijski model zasnovan na izoperimetrijskom principu kao novi kvantitativni parametar geometrijske organizacije leve komore kod bolesnika sa hipertrofičnom kardiomiopatijom.

2. RADNA HIPOTEZA

Geometrijski parametri leve komore izraženi izoperimetrijskim indeksom i fraktalnom dimenzijom značajno se razlikuju između bolesnika sa HCM i ispitanika bez HCM, te kvantitativno odražavaju stepen morfoloških promena miokarda. Očekuje se da će ovi parametri pokazati značajnu povezanost sa konvencionalnim CMR parametrima, kao i sa kliničkim karakteristikama bolesti.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Primarni cilj:

Utvrditi dijagnostički značaj kvantitativnih geometrijskih parametara leve komore (izoperimetrijskog indeksa i fraktalne dimenzije) u diferenciranju bolesnika sa HCM od ispitanika bez kliničkih i morfoloških znakova HCM.

Sekundarni ciljevi:

- Ispitati povezanost geometrijskih parametara leve komore sa konvencionalnim CMR parametrima
- Ispitati povezanost geometrijskih parametara sa kliničkim parametrima i indikatorima težine bolesti

4. MATERIJAL I METODE

4.1. Tip studije

Istraživanje će biti sprovedeno kao retrospektivna, opservaciona studija u jednom centru.

4.2. Mesto i period istraživanja

Studija će biti sprovedena na Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ u Beogradu. Podaci za analizu biće prikupljeni iz postojećih baza podataka i medicinske dokumentacije Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, uključujući CMR snimke, CMR izveštaje i dostupnu kliničku dokumentaciju. Analiza će obuhvatiti podatke dobijene tokom CMR pregleda urađenih u periodu od 2022. do 2026. godine.

4.3. Selekcija ispitanika

U studiji će biti prikupljeni i analizirani podaci o ukupno 120 odraslih ispitanika (>18 godina) podeljenih u dve grupe. Grupu bolesnika sa HCM činiće 60 pacijenata sa potvrđenom genetskom dijagnozom ili jakom kliničkom sumnjom na HCM u skladu sa važećim smernicama (1), definisanom kao LV MWT ≥ 15 mm u bilo kom segmentu miokarda koja se ne može objasniti isključivo opterećenjem. Kriterijumi za isključenje u okviru HCM grupe biće značajno remodelovanje leve komore koje odgovara terminalnoj fazi HCM ili prethodno sprovedena septalna redukciona terapija (hirurška miektomija ili alkoholna septalna ablacija).

Kontrolnu grupu činiće 60 ispitanika upućenih na CMR iz različitih kliničkih razloga kod kojih pregled nije pokazao morfološke ili funkcionalne abnormalnosti leve komore.

Iz analize će biti isključeni podaci dobijeni tokom CMR pregleda sa neadekvatnim kvalitetom slike usled značajnih artefakata.

4.4. Etička dozvola

Studija će biti sprovedena u skladu sa principima Helsinške deklaracije (revidirane 2024. godine). Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ (zavedeno pod brojem 6348).

4.5. Instrumenti merenja

Svi ispitanici su podvrgnuti CMR pregledu u okviru rutinske kliničke prakse, prema standardizovanom protokolu Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, koji je zasnovan na savremenim međunarodnim preporukama za primenu CMR u proceni kardiomiopatija, uključujući smernice Evropskog društva kardiologa (engl. *European Society of Cardiology*, ESC) (1) i standardizovane CMR protokole (15,16), bez modifikacija u odnosu na međunarodno prihvaćene protokole. U studiji će se analizirati podaci dobijeni tokom CMR pregleda koji su prethodno urađeni na osnovu kliničkih indikacija, a ne u istraživačke svrhe. Snimanja su sprovedena na 1.5 T magnetnom rezonantnom sistemu (*SIGNA Artist, GE Healthcare*). Protokol obuhvata standardne CMR sekvence: tri duge (engl. *long-axis*) projekcije (2-, 3- i 4-komorne), kompletan kratki (engl. *short-axis*, SAX) cine prikaz leve komore od baze do apeksa, sekvence sa dvostrukom inverzijom (engl. *black-blood*, BB), T1 i T2 mapiranje, kao i LGE sekvence. Standardna analiza CMR snimaka sprovodi se korišćenjem softvera cvi42 (*Circle Cardiovascular Imaging*), u skladu sa važećim preporukama za procenu funkcije i strukture leve komore (17). Procena obuhvata funkcionalne parametre (LVEF, udarni volumen, end-dijastolni i end-sistolni volumen), strukturne parametre (MWT, zapremine i masa LV) i morfološke karakteristike HCM (tip hipertrofije, SAM mitralne valvule, LVOTO, mitralnu insuficijenciju, apikalnu aneurizmu i abnormalnosti PM). Karakterizacija miokarda obuhvata procenu edema miokarda (T2 mapiranje i/ili BB sekvence) i analizu fokalne i difuzne fibroze korišćenjem tehnike LGE i T1 mapiranja.

Izoperimetrijska i fraktalna analiza

Analize će se vršiti na anonimizovanim CMR slikama izvedenim iz SAX *cine* sekvenci leve komore. Na svim slikama će ručno biti opertana endokardna kontura, uključujući trabekule, PM i subvalvularne strukture. Segmentaciju će vršiti glavni istraživač, a rezultati će biti verifikovani konsenzusom dva kardiologa specijalizovana za CMR, akreditovana od strane ESC.

Na osnovu dobijenih maski endokardne konture sprovedeće se fraktalna i izoperimetrijska analiza korišćenjem prilagođenog programa napisanog u programskom jeziku Python.

Fraktalna dimenzija izračunavaće se metodom *box-counting* kao mera kompleksnosti endokardne konture.

Izoperimetrijska analiza zasnivaće se na odnosu dužine konture endokarda (L) i površine komorske šupljine (A), pri čemu će izoperimetrijski indeks biti izražen formulom $L/\sqrt{A}$, čime se dobija bezdimenzioni indeks nezavisan od veličine komore. Pored toga, u cilju dodatne procene geometrijskih svojstava leve komore, biće izračunat i korigovani izoperimetrijski indeks, koji uzima u obzir površinu svih poprečno presečenih struktura (trabekula i papilarnih mišića) unutar kavuma leve komore. Ovaj indeks će se računati po formuli: $L / \sqrt{(A - \Sigma A_{un})}$, gde je L dužina endokardne strukture, A površina šupljine LV, a ΣA_{un} suma površina svih poprečno presečenih unutrašnjih (intrakavitarnih) struktura.

Fraktalna dimenzija i izoperimetrijski indeksi biće izračunavani na nivou svakog pojedinačnog SAX preseka LV od baze do apeksa. Dobijene vrednosti biće potom izražene kao srednja vrednost svih analiziranih preseka LV za svakog ispitanika. Takođe će biti izračunati standardna devijacija i koeficijent varijacije radi procene varijabilnosti geometrijskih parametara.

4.6. Veličina uzorka

S obzirom na to da izoperimetrijski indeks, prema dostupnim podacima iz literature, do sada nije primenjivan u proceni geometrije leve komore kod bolesnika sa HCM, određivanje veličine uzorka nije moglo biti zasnovano na direktno dostupnim podacima za ovaj parametar. Početna hipoteza u ovom istraživanju stoga ima eksploratorni karakter, ali je teorijski utemeljena na prethodnim saznanjima koja ukazuju na izražene razlike u morfologiji, volumenu i funkciji leve komore, kao i na povećanu trabekularnost i geometrijsku kompleksnost miokarda kod bolesnika sa HCM u odnosu na ispitanike bez HCM. U studijama zasnovanim na CMR analizi pokazano je da udeo trabekuliranog miokarda kod bolesnika sa HCM iznosi u proseku oko 26.7%, uz standardnu devijaciju od 6.4%, što odgovara približnom rasponu od oko 20% do 33% ukupne mase leve komore (10). Imajući u vidu ovaj raspon, za potrebe proračuna veličine uzorka kao polazna pretpostavka uzeta je konzervativna procena razlike između grupa od približno 20%, što odgovara donjoj granici uočenih vrednosti i umerenoj veličini efekta (Cohen $d \approx 0.52$). Na osnovu ove pretpostavke procenjeno je da je za postizanje statističke snage od 80% pri nivou značajnosti $\alpha = 0.05$ potrebno uključiti najmanje 60 ispitanika u svakoj

grupi. Imajući u vidu retrospektivni dizajn istraživanja i činjenicu da se ne očekuje gubitak podataka, ukupan broj ispitanika planiran za uključivanje iznosi 120, odnosno po 60 u svakoj ispitivanoj grupi.

4.7. Statistička analiza

Rezultati će biti prikazani kao broj i procenat [n (%)], aritmetička sredina $\pm$ standardna devijacija ili medijana sa interkvartilnim rasponom (25–75. percentil), u zavisnosti od tipa i raspodele podataka. Za poređenje između grupa koristiće se odgovarajući parametarski (Studentov t-test) i neparametarski testovi (χ^2 test). Pearsonova korelaciona analiza koristiće se za procenu povezanosti između kontinuiranih varijabli, dok će se linearna i logistička regresiona analiza koristiti za procenu odnosa između ispitivanih parametara. Dijagnostička tačnost izoperimetrijskog indeksa i fraktalne dimenzije u diferencijaciji bolesnika sa HCM od kontrolne grupe proceniće se primenom ROC (engl. *receiver operating characteristic*) analize, pri čemu će površina ispod krive (engl. *area under the curve*, AUC) biti korišćena kao mera diskriminativne sposobnosti. Imajući u vidu poznata ograničenja ROC analize u poređenju diskriminativne sposobnosti modela, statističke metode biće dodatno dopunjene izračunavanjem indeksa poboljšanja reklasifikacije (engl. *net reclassification improvement*, NRI) i indeksa poboljšanja diskriminacije (engl. *integrated discrimination improvement*, IDI), kako bi se omogućila preciznija procena doprinosa ispitivanih parametara i u potpunosti ostvario primarni cilj studije. Statistički značajnim smatraće se vrednosti $p < 0.05$. Statistička analiza podataka biće sprovedena korišćenjem programa *IBM SPSS Statistics 31.0* (IBM Corp., Armonk, NY, USA) i *R 4.5.0* (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

5. PROCENA KANDIDATA O POTENCIJALNOM NAUČNOM DOPRINOSU

Hipertrofična kardiomiopatija predstavlja kompleksno oboljenje kod koga morfološke promene miokarda često prevazilaze parametre koji se rutinski koriste u kliničkoj praksi. Iako magnetna rezonanca srca omogućava detaljnu procenu strukture miokarda, savremeni dijagnostički kriterijumi i dalje se u velikoj meri zasnivaju na relativno pojednostavljenim morfološkim parametrima koji ne odražavaju u potpunosti prostornu i geometrijsku kompleksnost leve komore.

U standardnoj kliničkoj praksi procena morfologije leve komore zasniva se pre svega na maksimalnoj debljini zida, koja predstavlja osnovni dijagnostički kriterijum za hipertrofičnu kardiomiopatiju. Međutim, ovakav pristup ne omogućava potpun uvid u prostornu raspodelu hipertrofije niti u kompleksnu arhitekturu endokarda. Zbog toga su uvedeni savremeni kvantitativni pristupi, uključujući fraktalnu dimenziju, koja omogućava procenu kompleksnosti endokardne konture. Međutim, ovaj pristup ima svoja ograničenja, pre svega jer ne uzima u obzir globalnu geometriju komore i odnos između konture i zapremine komorske šupljine.

U ovom istraživanju planira se određivanje izoperimetrijskih indeksa i fraktalne dimenzije kao kvantitativnih parametara geometrije leve komore, uz međusobno poređenje njihove sposobnosti da opišu morfološke promene kod bolesnika sa hipertrofičnom kardiomiopatijom. Poseban fokus biće na proceni u kojoj meri izoperimetrijski indeksi, zasnovani na odnosu obima i površine komorske šupljine, omogućavaju precizniju karakterizaciju globalne geometrije leve komore u odnosu na postojeće pristupe.

Rezultati ovog istraživanja mogu doprineti boljem razumevanju geometrijskog remodelovanja leve komore kod hipertrofične kardiomiopatije. Nadalje, očekuje se da će omogućiti identifikaciju novih kvantitativnih parametara sa potencijalnom primenom u diferencijaciji bolesnika, unapređenju fenotipske karakterizacije bolesti i razvoju savremenih dijagnostičkih pristupa zasnovanih na kvantitativnoj analizi slikovnih podataka.

6. REFERENCE

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44:3503-3626.
2. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Global burden of hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2018;6:376-378.
3. Brenes JC, Doltra A, Prat S. Cardiac magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2018;2018:22.
4. Cardim N, Haugaa K, Mohiddin SA, Hinojar R, Hirsch A, Szabo L, et al. Role of multi-modality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy in 2025. A Clinical Consensus Statement of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the ESC. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2026;27(3):369-399.
5. Yang C, Xu H, Qiao S, Jia R, Jin Z, Yuan J. Papillary and trabecular muscles have substantial impact on quantification of left ventricle in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12:2029.
6. Aguiar Rosa S, Thomas B, Pieroni M, Maurizi N, Zampieri M, Cappelli F, et al. Role of cardiovascular magnetic resonance in evaluation of left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2023;39:793-809.
7. Weng Z, Yao J, Chan RH, He J, Yang X, Zhou Y, He Y. Prognostic value of late gadolinium enhancement in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:1392-1402.
8. Yang Z, Yao FY, Long YT, Meng X, Gao LC, You Y, et al. Association between cardiac dysfunction and late gadolinium enhancement confined to the LV intramural region in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Med*. 2025;57:2533425.
9. Tsuda T. Clinical assessment of ventricular wall stress in hypertrophic response and ventricular remodeling. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021;8:122.
10. Casanova JD, Carrillo JG, Jiménez JM, Muñoz JC, Esparza CM, Álvarez MS, et al. Trabeculated myocardium in hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2020;9:3171.
11. Zhang Y, Zhou D, Zhu Y, Huang Q, Wang J, Zhang C, et al. Patterns of left ventricular trabeculation in hypertrophic cardiomyopathy. *BMC Med*. 2025;23:318.
12. Jiang WY, Chen BH, Zhang C, Shi RY, Wu R, An DA, et al. Fractal analysis in cardiovascular magnetic resonance. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2023;13:1030-1042.

- 13.** Wang J, Li Y, Yang F, Bravo L, Wan K, Xu Y, et al. Fractal analysis: prognostic value of left ventricular trabecular complexity in hypertrophic cardiomyopathy. *Radiology*. 2021;298:71-79.
- 14.** Captur G, Muthurangu V, Cook C, Flett AS, Wilson R, Barison A, et al. Quantification of left ventricular trabeculae using fractal analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:36.
- 15.** von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J. Cardiovascular magnetic resonance in the guidelines of the European Society of Cardiology: a comprehensive summary and update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2023;25(1):42.
- 16.** Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):17.
- 17.** Herzog BA, Greenwood JP, Plein S, Garg P, Haaf P, Onciul S, editors. *Cardiovascular Magnetic Resonance Pocket Guide*. 2nd ed. European Society of Cardiology; 2017.