

Új Echokardiográfiás Módszerek a Szívelégtelenség Diagnosztikájában

PhD tézis

Dr. Faludi Réka

Témavezető: Prof. Dr. Simor Tamás, PhD

Doktori program vezetője: Prof. Dr. Róth Erzsébet, DSc

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel, DSc

Pécsi Tudományegyetem

Szívgyógyászati Klinika

Pécs

2010

1. Bevezetés

A szívelégtelenség összetett klinikai szindróma, melynek háttérében számos strukturális vagy funkcionális szívbetegség állhat, melyek közös jellemzője, hogy a szív systoles vagy diastoles működése károsodott. Számos szív-, és érrendszeri betegség - koszorúérbetegség, nagyvérköri vagy pulmonális hipertónia, billentyű betegségek vagy a primer szívizombetegségek – előrehaladott formájában jön létre szívelégtelenség. Az echokardiográfia, ami az EKG mellett a leggyakrabban használt vizsgálóeljárás a kardiológiában, forradalmasította a szívelégtelenségben szenvedő betegek kivizsgálását. A hagyományos echokardiográfias módszerek – M-mód, 2D, és hagyományos Doppler – alapvető morfológiai, funkcionális és hemodinamikai adatokkal szolgálhatnak, non-invazív módon. Számos megoldatlan probléma azonban a szívultrahangos technikák további fejlesztését igényelte. Munkánk célja néhány, szívelégtelen betegeket érintő sajátos probléma vizsgálata volt, olyan új echokardiográfias módszerek felhasználásával, mint a szöveti Doppler technika (TDI) és a szívultrahangos Particle Image Velocimetry.

2. Célkitűzések

- Célunk volt a distoles funkciót jellemző TDI és hagyományos Doppler echokardiográfias értékek valamint a B-típusú nátriuretikus peptid szint összefüggéseinek vizsgálata hypertrophiás cardiomyopathiás betegeken.
- Non-invazív méréseken alapuló vizsgálatok során felmerült, hogy a jobb kamra nyugalmi, izolált diastoles funkciózavara a terhelés kiváltotta pulmonális artériás hipertónia jele lehet kötőszöveti betegségekben (CTD). Munkánk célja ezen megfigyelés igazolása volt, TDI mérések és jobb szívfél katéterezés során nyert eredmények segítségével.
- A bal kamrai áramlási mintázat vizualizálását és kvantitatív leírását terveztük egészségesekben és mitrális műbillentyű beültetésen átesett betegeken az új echokardiográfias Particle Image Velocimetry módszer segítségével. Az áramlás mediálta energiavesztésüket is vizsgáltuk.

3. A hagyományos és szöveti Doppler echokardiográfias paraméterek valamint a B-típusú nátriuretikus peptid (NT-proBNP) szint kapcsolata hypertrophiás cardiomyopathiás betegeken

3.1. Bevezetés

A hypertrophiás cardiomyopathia (HCM) örökletes szívizombetegség, melynek fő jellemzője az elsődlegesen kialakuló bal kamra hypertrophia. A szöveti Doppler technika volumenterheléstől független módszer. A mitralis anuluson mért kora-diastoles sebesség (E') a diastoles bal kamra funkciót leíró paraméter, míg a longitudinális systoles sebesség a globális systoles funkció jellemzője. A késő-diastoles sebesség (A') a bal pitvar systoles funkcióját jellemző érték. A mitralis beáramlási görbén mért kora-diastoles sebesség, és az anuláris kora-diastoles sebesség aránya (E/E') a bal kamrai töltőnyomás becslésére alkalmas paraméter. Az NT-proBNP szint rendszerint emelkedett izolált diastoles funkciózavarral bíró betegek esetében. Munkánk célja a anuláris TDI értékek és a hagyományos Doppler echokardiográfias paraméterek, valamint az NT-proBNP szint összefüggéseinek vizsgálata HCM-es betegeken.

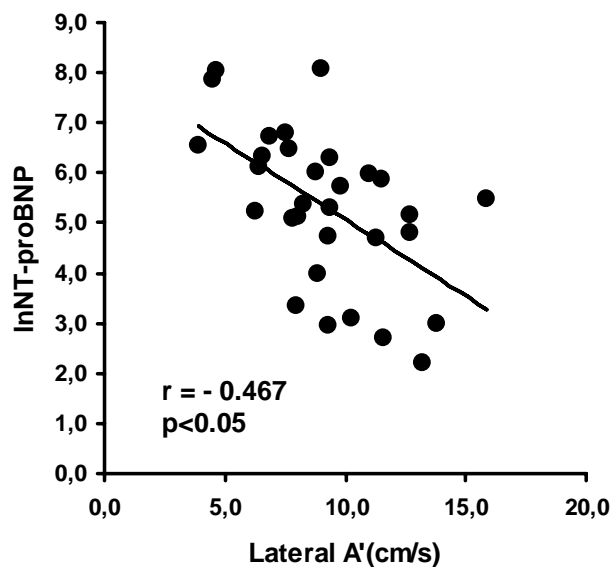
3.2. Betegek és módszerek

32 HCM-es beteget vizsgáltunk (21 férfi, 11 nő, átlagéletkoruk 47 ± 14 év). A betegek sinusritmussal bírtak, ejekciós frakció $\geq 50\%$. Jelentős mitralis vitium, mitralis műbillentyű kizárási kritérium volt.

ATL HDI 500 ultrahang készülék segítségével a mitralis beáramlási görbe hagyományos paraméterei (E, A, E/A, DT, IVRT) mellett TDI segítségével megmértük a mitralis anulus szintjében laterálisan és septálisan a kora-diaстоles (E') és késő-diaстоles (A') csúcsebességet is. Kiszámoltuk az E/E' arányt. ≥ 3 mérés eredményét átlagoltuk. Emelkedettnek tekintettük a töltőnyomást, ha a laterális E/E' >10 vagy a septális E/E' >15 volt. Az NT-proBNP szint mérése immunoassay segítségével történt (Roche-Elecsys teszt). A NT-proBNP értékeket természetes alapú logaritmussá (lnNT-proBNP) alakítottuk.

3.3. Eredmények

A laterális és septális E/E' 10 (31%) illetve 8 (25%) beteg esetében utalt emelkedett töltőnyomásra. Az átlagos NT-proBNP szint 543 ± 845 pg/ml-nek bizonyult. Emelkedett értéket 21 betegben (66%) találtunk. Az NT-proBNP szintek szignifikáns negatív korrelációt mutattak a laterális ($r=-0.59$, $p<0.001$) és septális A' értékkel. Hasonlóan erős korrelációt mutattak az E/A aránnyal is ($r=0.476$, $p=0.007$). Gyenge, de szignifikáns korrelációt találtunk az NT-proBNP és a septális E/E' érték között ($r=0.392$, $p=0.029$). Nem volt összefüggés az NT-proBNP szint és az egyéb vizsgált paraméterek között. Többváltozós lineáris regressziós vizsgálattal szintén a laterális A' érték bizonyult a lnNT-proBNP érték egyetlen szignifikáns predictorának ($r=-0.467$, $p<0.05$). (1. ábra)



1. ábra. A laterális A' paraméter és az lnNT-proBNP lineáris regressziós egyenese

3.4. Következtetések

Eredményeink alapján az NT-proBNP értékek fő meghatározója a bal pitvari systoles funkcióra utaló A' paraméter. Az NT-proBNP értékek szintén korrelációt mutattak az E/A aránnyal is, ám ez az utóbbi összefüggés kritikával kezelendő, mivel az E/A arány nem áll lineáris összefüggésben a diaстоles funkció romlásával. Vizsgálatunkban az A' érték csökkenő

tendenciát mutatott a bal kamrai töltőnyomás emelkedésével párhuzamosan, erős fordított arányosságot mutatva az NT-proBNP szinttel. Adataink arra utalnak, hogy a hiányzó láncszem a bal pitvari funkció és az NT-proBNP szint között a bal kamra diastoles funkció. Ugyanakkor gyenge, vagy semmiféle korreláció nem volt kimutatható a az NT-proBNP szint és a diastoles funkciót (DT, IVRT, E'), vagy a töltőnyomást (E/E') jellemző hagyományos Doppler vagy TDI paraméterek között. Eredményeink azt sugallják, hogy a bal pitvari falfeszülés járulékos, de direkt befolyással lehet a BNP szintézisre.

4. A jobb kamrai funkciózavar echokardiográfiás monitorozása kötőszöveti betegségekhez társuló nyugalmi, vagy terhelés kiváltotta pulmonális artériás hipertonia esetén

4.1. Bevezetés

Számos tanulmány utal rá, hogy a pulmonális artériás nyomás (PAP) terhelés során fellépő kóros emelkedése előre jelezheti a későbbiekben kialakuló pulmonális artériás hipertóniát (PAH) olyan CTD-s betegekben, akiknek normális a nyugalmi pulmonális nyomása, akár vannak fulladásos panaszai, akár nincsenek. Non-invazív méréseken alapuló vizsgálatok során az is felmerült, hogy a jobb kamra nyugalmi, izolált diastoles funkciózavara a terhelés kiváltotta PAH jele lehet. Munkánk célja ezen megfigyelés igazolása volt, TDI mérések és jobb szívfél katéterezés során nyert eredmények segítségével.

4.2. Betegek és módszerek

60 beteget (54±8 év, 50 nő) vizsgáltunk: 15 egészséges személyt és 45 beteget CTD-hez társuló PAH gyanújával. Csúcsi négyüregű nézetben myocardialis systoles (S), kora (E') és késő (A') diastoles sebességeket mértünk a lateralis tricuspidalis anuluson. A CTD-s betegek jobb szívfél katéterezésén estek át. Ha a nyugalmi meanPAP 30 Hgmm-nél alacsonyabb volt, fizikai terheléses tesztet végeztünk. Az egyes csoportok eredményei közti különbségeket ANOVA segítségével vizsgáltuk.

4.3. Eredmények

15 egészséges személynél normális PAP-t (systoles PAP: 24.6±2.4 Hgmm) mértünk echocardiographia segítségével. A jobb szívfél katéterezés során 24 CTD-s betegnél normális nyomásértékeket találtunk (mean PAP nyugalomban: 18.0±3.2; terhelés csúcán: 22.4±4.6 Hgmm). 8 CTD-s betegnél normális nyugalmi (mean PAP: 22.8±1.7 Hgmm), ám terhelés során emelkedett nyomásértékeket mértünk (39.8±6.3 Hgmm). 13 CTD-s betegnél nyugalmi PAH (meanPAP: 37.9±10.9 Hgmm). Az 1. táblázat összefoglalja a betegcsoportok főbb klinikai és echokardiográfiás jellemzőit. A terhelés kiváltotta PAH-os csoportban a jobb kamra izolált diastoles funkciózavara, míg a nyugalmi PAH-val bíró betegek esetében kombinált, systoles és diastoles jobb kamrai funkciózavar volt tapasztalható.

4.4. Következtetések

A jobb kamra longitudinális funkcióját a subendocardiális rostok teljesítménye határozza meg, melyek érzékenyen reagálnak a nyomás átmeneti, vagy tartós emelkedésére olyan betegekben, akiknél terhelés kiváltotta vagy nyugalmi PAH tapasztalható. A tricuspidalis anuluson mérhető sebességek kiválóan alkalmasak a globális systoles vagy diastoles jobb kamra funkció jellemzésére. Eredményeink – melyek invazív illetve TDI méréseken alapulnak – megerősítették a megfigyelést, mely szerint a jobb kamra izolált diastoles funkciózavara a terhelés kiváltotta PAH jele, míg nyugalmi PAH esetében kombinált, systoles és diastolés jobb kamrai funkciózavar a jellemző CTD-s betegekben.

1. táblázat. Főbb klinikai és echokardiográfias jellemzők az egyes betegcsoportokban

	Normál személy (n=15)	CTD-s betegek (n=45)			p
		Nincs PAH (n=24)	Terhelés kiváltotta PAH (n=8)	Nyugalmi PAH (n=13)	
Kor (évek)	50±6	54±7	58±8	55±8	NS
BSA (m²)	1.74±0.15	1.76±0.16	1.76±0.14	1.71±0.26	NS
Férfi/nő	3/12	3/21	0/8	4/9	NS
NYHA osztály					
I	15				
II		24	8	7	<0.001
III				6	
Bal kamrai EF (%)	63.5±2.3*	61.2±3.3	63.1±2.5#	59.0±3.7	<0.01
Mitralis E/A	1.3±0.4	1.0±0.3	0.9±0.3	1.1±0.3	NS
Mitralis E' (cm/s)	12.1±2.5	9.9±2.5§	9.2±1.3§	9.4±1.4§	<0.01
Mitralis E/E'	5.9±1.3	7.1±2.4	8.0±1.2	7.9±2.6	NS
JK átmérő (mm)	27.9±2.5†	31.8±4.1*	28.6±3.7†	38.4±8.2	<0.001
RVFAC (%)	56.9±4.6†	53.7±4.1†	54.8±3.7†	41.4±5.5	<0.001
Tricuspidalis E/A	1.37±0.21	1.20±0.28	0.91±0.17‡	0.97±0.09‡	<0.001
sPAP becsült (Hgmm)	24.6±2.4†	30.0±7.0†	32.8±4.5†	52.7±18.7	<0.001
Tricuspidalis S (cm/s)	13.9±2.6*	13.1±2.7#	12.7±2.1	10.6±2.4	<0.01
Tricuspidalis E' (cm/s)	11.0±1.7	9.7±2.3	8.2±2.2§	8.4±1.1§	<0.01
Tricuspidalis A' (cm/s)	13.4±3.0	13.7±2.8	12.8±2.4	12.0±3.6	NS
Tricuspidalis E'/A'	0.86±0.25	0.72±0.19	0.67±0.24	0.76±0.22	NS

(BSA: testfelszín; EF: ejekciós frakció; JK: jobb kamra; RVFAC: right ventricular fractional area change; sPAP systoles pulmonalis artériás nyomás echokardiográfiával becsülve; #p<0.05 versus nyugalmi PAH; *p<0.01 versus nyugalmi PAH; †p<0.001 versus nyugalmi PAH; §p<0.01 versus normál; ‡p<0.001 versus normál)

5. Echokardiográfiás Particle Image Velocimetry: új módszer a bal kamrai áramlási mintázatok meghatározására

5.1. Bevezetés

Az echokardiográfiás Particle Image Velocimetry (Echo-PIV) új módszer, amely lehetővé teszi a bal kamrai áramlási mintázat vizualizálását és kvantitatív leírását in vivo. Munkánk során a bal kamrában, diastoleban képződő örvény mintázatát és az áramlás mediálta energiavesztéséget vizsgáltuk egészségesekben és mitralis műbillentyű beültetést követően.

5.2. Betegek és módszerek

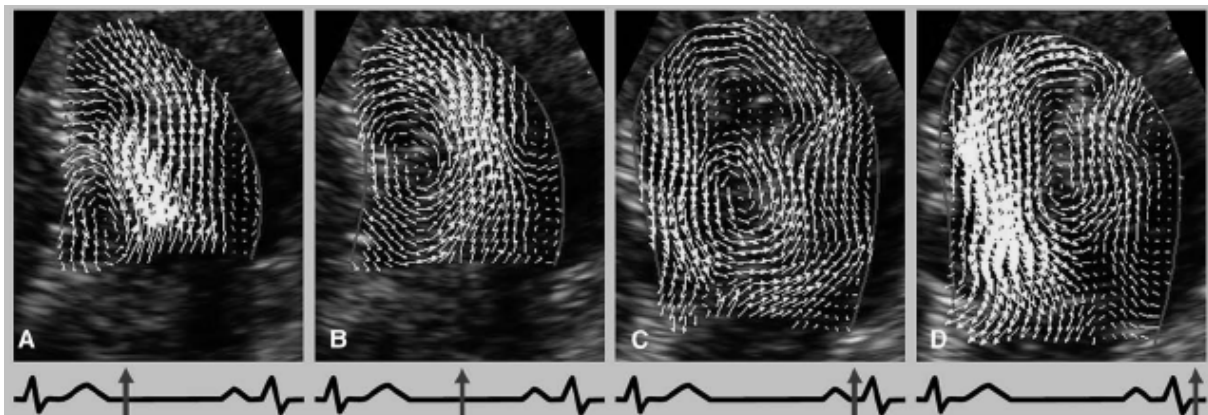
19 beteget vizsgáltunk (57 ± 19 év, 10 nő): 9 egészséges személyt és 10, mitralis műbillentyű beültetésen átesett beteget (5 bi-leaflet, 4 biológiai és 1 tilting disc billentyű). Acuson Sequoia C512 ultrahang készülékkel kontraszt echokardiográfiás vizsgálatot végeztünk. Kis dóziszú kontrasztanyag (0,1-0,2 ml SonoVue) i. v. alkalmazását követően csúcsi négyüregi és háromüregi nézetben készült felvételeket rögzítettünk. Egy digitális prototípus program (Omega Flow Version 2.3.1.) segítségével elemeztünk a bal kamrában diastoleban létrejövő örvény mintázatát és az áramlás mediálta energiavesztésre jellemző paramétereket nyertünk (relative pulsatile vorticity strength, RS, and vortex pulsation correlation, VPC).

5.3. Eredmények

Egészségesekben a diastoleban képződő örvény kitölti a bal kamrát és a vért a kiáramlási pálya felé tereli (2. ábra). Műbillentyűs betegekben több különböző áramlási mintázat észlelhető a műbillentyű típusától, orientációjától és elhelyezkedésétől valamint a bal kamrai geometriától függően. Összehasonlítva az egészségesekkel, műbillentyű hordozó betegekben magasabb bal kamrai energiavesztésre utaló paramétereket találtunk (2. táblázat).

5.4. Következtetések

Az Echo-PIV képes az egészségesekben illetve a műbillentyűt hordozó betegekben észlelt áramlási mintázatok világos megkülönböztetésére. A műbillentyűk jelentősen megváltoztatják a bal kamrai áramlási mintázatot, így a kinetikus energia tárolása kevésbé hatékony a diastole során e betegekben. A módszer új lehetőséget nyújt a bal kamrai működés hatékonyságának megítélésére, és jelentősége lehet a műbillentyű implantációs terápia optimalizálásában.



2. ábra. Áramlási mintázat az egészséges bal kamrában. A csúcsi négyüregi nézetben készült kontraszt echokardiográfiás felvételeken nyilak jelzik a lokális sebesség vektor irányát és nagyságát.

2. táblázat. A bal kamrai áramlási mintázat jellemző paraméterei egészségesekben és mitralis műbillentyű hordozó betegekben

	Egészséges szív	Minden műbillentyű	p*	Bi-leaflet billentyű	p**	Biológiai billentyű	p**	Tilting disc billentyű	p**
VA (%)	50.3±5.9	53.5±13.6	0.352	50.6±16.7	1.000	56.9±8.5	1.000	56.2±15.2	1.000
RS	1.62±0.43	2.36±0.71	0.000	2.33±0.92	0.037	2.43±0.48	0.034	2.28±0.16	0.941
VRS	0.43±0.10	0.52±0.16	0.052	0.50±0.16	1.000	0.53±0.18	0.828	0.64±0.09	0.315
VPC	0.72±0.24	1.20±0.51	0.000	1.20±0.60	0.041	1.22±0.49	0.076	1.22±0.29	0.743

VA – vortex area a bal kamrai area %-ában. RS, VRS and VPC az áramlás meciálta energia veszteség jellemző paraméterei: RS - relative pulsatile vorticity strength; VRS - vortex relative pulsatile vorticity strength; VPC - vortex pulsation correlation. P-értékek vs. egészséges szív

*) t-teszt, **) ANOVA post hoc teszt (Bonferroni)

6. Új eredmények

6.1. TDI méréseken alapulva szignifikáns korrelációt igazoltunk a B-típusú nátriuretikus peptid szint és a bal pitvari funkció között hypertrophiás cardiomyopathiás betegekben.

6.2. TDI mérések és jobb szívfél katéterezés során nyert eredmények segítségével igaztuk a megfigyelést, mely szerint a jobb kamra nyugalmi, izolált diastoles funkciózavara a terhelés kiváltotta pulmonális artériás hypertonia jele lehet kötőszöveti betegségekben.

6.3. Demonstráltuk, hogy az új echokardiográfiás Particle Image Velocimetry módszer alkalmas a bal kamrai áramlási mintázat vizualizálására és egészségesekben illetve a műbillentyűt hordozó betegekben észlelt áramlási mintázatok világos megkülönböztetésére.

6.4. Az echokardiográfiás Particle Image Velocimetry módszer segítségével bizonyítottuk, hogy az áramlás mediálta bal kamrai energiaveszteség magasabb műbillentyűt hordozó betegekben, mint egészséges személyekben.

7. Köszönetnyilvánítás

Hálával tartozom mindazoknak, akik lehetővé tették PhD dolgozatom elkészítését.

Őszinte köszönetet mondok témavezetőmnek, Prof. Dr. Simor Tamásnak, és programvezetőmnek, Prof. Dr. Róth Erzsébetnek. Hasznos tanácsaik és a tőlük kapott bátorítás folyamatos segítségemre voltak kutatásaim és a dolgozat megírása során.

Köszönettel adózom Prof. Dr. Jens-Uwe Voigtnak és Prof. Jan D'hoogenak a Leuveni Katolikus Egyetemről. Ők felügyelték külföldön végzett munkámat, és sokat tanultam tőlük a „professzionális tudományról”.

Köszönetet mondok korábbi és jelenlegi munkahelyi vezetőimnek, Prof. Dr. Mózsik Gyulának, Prof. Dr. Papp Lajosnak és Dr. Szabados Sándornak, a tőlük kapott folyamatos támogatásért.

Korábbi munkatársaim az I. sz. Belgyógyászati Klinikán és jelenlegi kollegáim a Szívgyógyászati Klinikán mindenkor támogattak kutatómunkámban. Mindannyiuknak szeretnék köszönetet mondani segítségükért, támogatásukért, figyelmükért és a tőlük kapott értékes útmutatásért. Különösen hálás vagyok Dr. Komócsi Andrásnak és Dr. Tóth Leventének.

Külön köszönettel tartozom Szüleimnek, amiért türelmes szeretetükkel lehetővé tették e munka megszületését.