

A jobb szívfél funkciójának echokardiográfiás vizsgálata tranziens jobb kamrai nyomásterheléssel járó kórképekben

PhD tézis

Dr. Nógrádi Ágnes

Témavezető: Dr. Faludi Réka PhD

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos PhD, DSc

Programvezető: Prof. Dr. Szokodi István PhD, DSc



Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Szívgyógyászati Klinika

Pécs, 2023

1. Bevezetés

A pulmonális nyomásemelkedés, ez a komplex etiológiájú állapot, a jobb kamrai utóterhelés növekedését eredményezi. Ez anatómiai és biokémiai szintű válaszreakciókat vált ki, melyek részint adaptív, részint maladaptív természetűek. E folyamatok végső soron a jobbszívfél-elégtelenség klinikai szindrómájához vezetnek, mely emelkedett morbiditással és mortalitással jár.

A jobbszívfél-terheléssel járó kórképek között kiemelkedő fontosságú a krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease, COPD), mely világszerte járványszerűen terjed, a vezető halálokok egyike. Tartós egészségkárosodással járó kórkép, ami súlyos terhet ró az egészségügyre.

A COPD jellegzetes tünete a nehézlégzés és a terhelhetőség csökkenése. Ezek számos okra vezethetők vissza, közöttük a károsodott nyugalmi légzésfunkciós paraméterek (mint például a FEV1), a tüdő dinamikus hiperinflációja, a pulmonális hipertónia, a kardiális funkció károsodása, valamint egyéb tényezők, mint például a depresszió és a vázizomgyengeség. A terhelési intolerancia esetleges kardiális okai közül az alacsony perctérfogattal járó szisztolés jobbkamra-elégtelenség ritkán fordul elő a COPD-s betegek körében, viszont gyakran igazolható náluk jobb kamrai diasztolés diszfunkció, ami a töltőnyomás terhelésre jelentkező vagy nyugalmi emelkedésével jár. Bal kamrai diasztolés diszfunkció is gyakran kerül leírásra COPD-s betegekben. Kevés adat áll azonban rendelkezésre a jobb és bal kamra diasztolés diszfunkciójának a funkcionális kapacitásra gyakorolt hatásáról ebben a kórképben.

A szkleroderma (szisztémás szklerózis, SSc) szintén gyakran társul pulmonális hipertóniával. Ezt a szisztémás autoimmun kórképet gyulladás, mikrovaszkuláris károsodás, valamint a bőr és különböző belső szervek generalizált fibrózisa jellemzi. Igazolt, hogy ezen betegek körében nagy arányban fordul elő a szív és a tüdő érintettsége, ami kedvezőtlen prognózissal társul. Szklerodermában gyakran látható bal kamrai diasztolés funkciózavar, melyet gyakran kísér a bal pitvari funkció károsodása. A jobb kamra diszfunkcióját hagyományosan a pulmonális artériás hipertónia vagy a tüdőfibrózis szövődményének tartották, de az utóbbi időben szöveti Doppler vagy speckle tracking echokardiográfia segítségével olyan szklerodermás betegekben is kimutatták a szubklinikus jobbkamra-diszfunkciót, akikben a pulmonális nyomás nyugalomban nem volt emelkedett. A legújabb irodalmi adatok arra utalnak, hogy a jobb

pitvar mérete és mechanikája összefügg a funkcionális kapacitással az olyan jobb szívfél érintettséggel járó kórképekben, mint például az idiopátiás pulmonális artériás hipertónia. Szklerodermában azonban keveset tudunk a jobb pitvari mechanikáról, illetve arról, milyen összefüggést mutat ez a betegek terhelhetőségével és túlélésével.

A jobb kamra és a jobb pitvar funkcionális károsodásának mérése nem egyszerű feladat, de az újabb echokardiográfiás módszerek, mint a szöveti Doppler (tissue Doppler imaging, TDI) technika és a közelmúltban kifejlesztett speckle tracking echokardiográfia megfelelően érzékeny módszerek ahhoz, hogy a jobb szívfélnek akár szubklinikus szintű funkciózavarát is detektálják.

2. Célkritizálás

Jelen munkánk célja a jobb szívfél echokardiográfiás vizsgálata volt – elsősorban a jobb pitvari dimenziókra és mechanikára fókuszálva – olyan tranziens jobb kamrai nyomásterheléssel járó kórképekben, mint a COPD és a szkleroderma. Szöveti Doppler és speckle tracking alapú strain technikával vizsgáltuk az echokardiográfiás paraméterek és a páciensek funkcionális állapota közötti összefüggéseket. A jobb pitvari méret és mechanika prognosztikus szerepét is vizsgáltuk manifeszt pulmonális artériás hipertóniában nem szenvedő szklerodermás betegpopulációban.

3. Módszerek

3.1. A bal és jobb kamrai diasztolés funkció paraméterei és a COPD-s betegek funkcionális állapota közötti korreláció

Vizsgálatunkba 65 főnyi, GOLD II.-IV. stádiumban levő COPD-s beteget vontunk be (életkor: 61 ± 9 év). A funkcionális kapacitás felmérésére 6 perces sétatesztet alkalmaztunk. Mértük a bal és jobb pitvari area indexet, kiszámítottuk a vena cava inferior összenyomhatósági indexét. Mértük a mitrális és trikuszipidális beáramlás paramétereit (E és A hullám), valamint az annuláris szisztolés (S), kora (e')- és késődiasztolés (a') miokardiális longitudinális sebességértékeket. Kiszámoltuk az E/A, E/e' és az e'/a' arányt. 34 egészséges, szívbetegségben nem szenvedő önkéntes adatait használtuk kontrollként.

3.2. A jobb pitvarméret és mechanika jelentősége szklerodermában: korreláció a funkcionális kapacitással és prognosztikai érték

70 főnyi szklerodermás beteget vontunk be a tanulmányba (életkor: 57 ± 12 év). A funkcionális kapacitás vizsgálatára 6 perces sétatesztet alkalmaztunk. A vizsgálatba történő bevonáskor echokardiográfia során megmértük a jobb kamra szisztolés funkciójának paramétereit (TAPSE, RVFAC), a trikuszipidális beáramlás paramétereit (E, A), valamint a trikuszipidális annuláris szisztolés (S), kora- (e') és késődiasztolés (a') miokardiális longitudinális sebességértékeket, továbbá a jobb kamra falvastagságát. Két dimenziós speckle tracking strain technikával vizsgáltuk a jobb pitvari rezervoár, konduit és kontraktilis strain értékeket. A jobb pitvari stiffnessst a trikuszipidális E/e' és a rezervoár strain hányadosaként számítottuk ki. Az echokardiográfias adatokat 25 egészséges önkéntesből álló kontrollcsoport adataival hasonlítottuk össze. A betegek túlélését öt éves követés után vizsgáltuk. Az összhalálozást választottuk végpontnak. Szekvenciális χ^2 elemzést használtunk annak megítélésére, hogy a jobb pitvari volumen, strain vagy stiffness paraméterek beépítése a trikuszipidális S mellé képes-e szignifikánsan növelni a modell prognosztikus erejét.

4. Eredmények

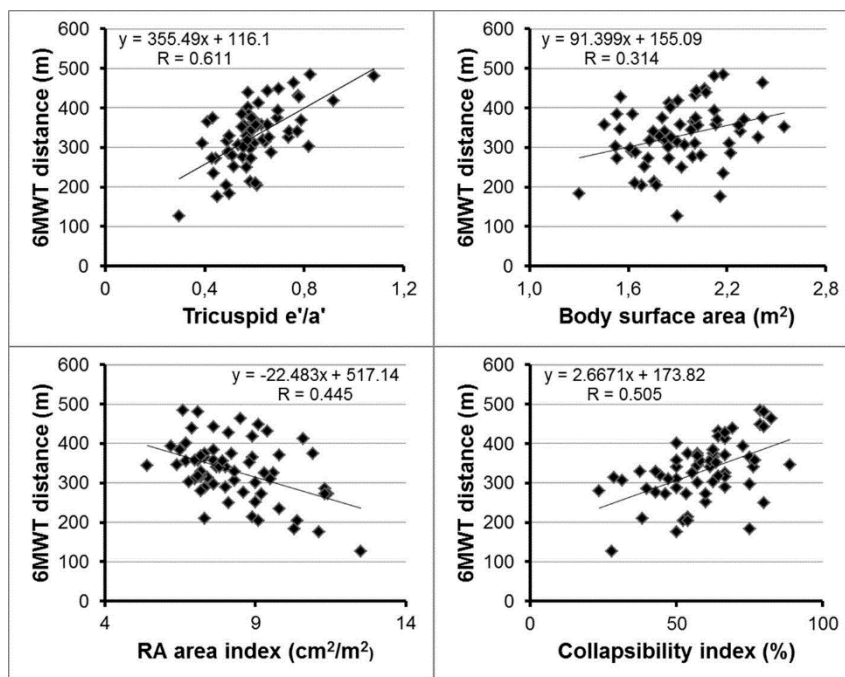
4.1. A bal és jobb kamrai diasztolés funkció paraméterei és a COPD-s betegek funkcionális állapota közötti korreláció

A betegek 6 perces járástávolsága 330 ± 76 m volt. 48 betegben (74%) igazoltunk bal kamrai diasztolés diszfunkciót. A bal kamrai töltőnyomás 28 betegben (43%), a jobb kamrai töltőnyomás 29 betegben (45%) volt emelkedett. Egyváltozós analízis során a bal pitvari area index mellett a jobb szívfél számos echokardiográfiás jellemzője mutatott szignifikáns korrelációt a funkcionális kapacitással, amint az **1. táblázatban** látható. Többváltozós lineáris regressziós analízis alapján a trikuszipidális e'/a' ($r = 0,611$; $p = 0,000$), az összenyomhatósági index ($r = 0,505$; $p = 0,000$), a jobb pitvari area index ($r = -0,445$; $p = 0,000$) és a testfelszín ($r = 0,314$; $p = 0,011$) bizonyultak a 6 perces járástávolság független prediktorainak (**1. ábra**).

1. táblázat. A 6 perces járástávolság (m) prediktorai COPD-s betegekben: egyváltozós és többváltozós regressziós analízis. (Nem standardizált (B) és standardizált (β) regressziós koefficiensek. (BP, bal pitvar; BSA, testfelszín; JP, jobb pitvar; JK, jobb kamra)

	Egyváltozós analízis			Többváltozós analízis		
	B	r	p	B	β	p
Életkor (év)	-2,297	-0,273	0,029			
BSA (m ²)	91,399	0,314	0,011	96,914	0,359	0,000
BP area index (cm ² /m ²)	-15,515	-0,319	0,011			
JK bazális átmérő index (mm/m ²)	-10,627	-0,290	0,021			
JK hosszanti átmérő index (mm/m ²)	-6,357	-0,271	0,031			
JP area index (cm ² /m ²)	-22,522	-0,445	0,000	-15,606	-0,304	0,001
Összenyomhatósági index (%)	2,677	0,505	0,000	1,384	0,270	0,005
Trikuszipidális a' (cm/s)	-17,858	-0,525	0,000			
Trikuszipidális e'/a'	355,493	0,611	0,000	213,688	0,377	0,000

A statisztikailag szignifikáns p értékeket ($p < 0,05$) félkövér szedéssel jelöltük.



1. ábra A 6 perces járástávolság fő prediktorai COPD-s betegekben

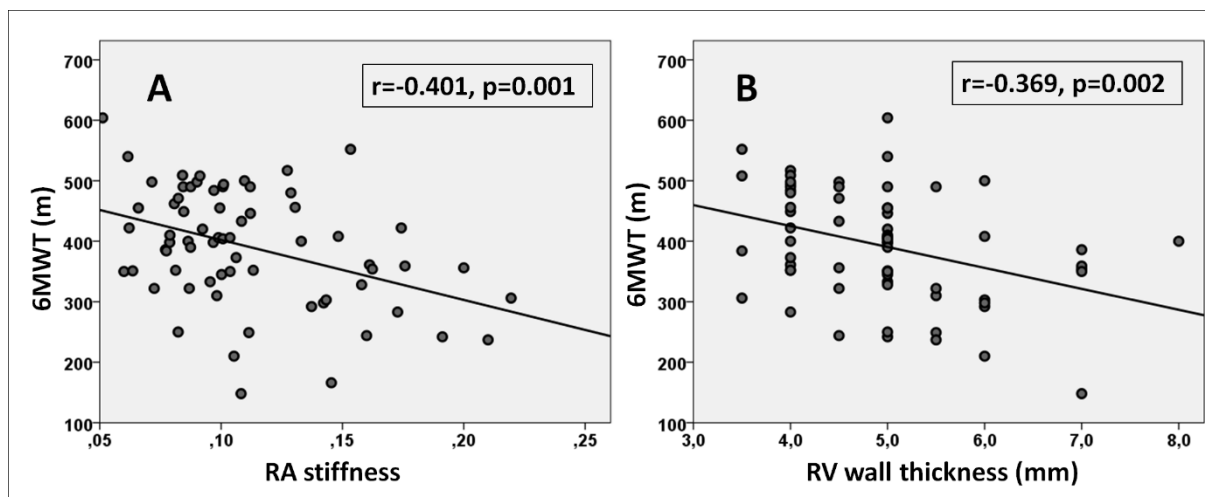
4.2. A jobb pitvarméret és mechanika jelentősége szklerodermában: korreláció a funkcionális kapacitással és prognosztikai érték

A jobb pitvari rezervoár strain ($49,3 \pm 10,7$ vs. $59,6 \pm 9,9\%$, $p = 0,000$) és konduit strain ($26,8 \pm 8,1$ vs. $34,3 \pm 7,3\%$, $p = 0,000$) szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult szklerodermás betegekben, míg a kontraktilis strain nem mutatott szignifikáns különbséget ($22,9 \pm 5,8$ vs. $25,3 \pm 5,7\%$, $p = 0,082$). A jobb pitvari stiffness szignifikánsan magasabb volt szklerodermás betegekben ($0,11 \pm 0,04$ vs. $0,08 \pm 0,02$, $p = 0,001$). A szklerodermás betegek echokardiográfiás paraméterei az egészséges kontrollcsoporttal összehasonlítva a **2. táblázatban** láthatók. A 6 perces járástávolság 391 ± 95 m volt. Többváltozós lineáris regressziós analízissel a jobb kamrai falvastagság ($r = -0,289$, $p = 0,030$) és a jobb pitvari stiffness bizonyult a 6 perces járástávolság független prediktorának (**2. ábra**).

2. táblázat A szklerodermás populáció echokardiográfiás jellemzői és összehasonlításuk az egészséges kontrollcsoporttal (BK, bal kamra)

Változó		Szkleroderma (n=70)	Egészséges kontroll (n=25)	p
Életkor (év)		57±12	54±7	0,239
BSA (m ²)		1,75±0,19	1,83±0,18	0,071
Női nem n (%)		63 (90%)	19 (76%)	0,082
BK ejekciós frakció (%)		60,8±4,5	63,3±2,5	0,011
BK diasztolés funkció n (%)	Normál	20 (28,6)	25 (100)	<0.001
	Károsodott relaxáció	35 (50)		
	Pszeudonormális	15 (21,4)		
Trikuszipidális regurgitáció foka n (%)	Enyhe	63 (90)	25 (100)	0,259
	Közepes	5 (7)		
	Súlyos	2 (3)		
Számított JK-i szisztolés nyomás (Hgmm)		26,2±5,7	25,8±2,9	0,724
JK bazális átmérő index (mm/m ²)		18,4±2,4	17,5±1,6	0,924
JK középső átmérő index (mm/m ²)		13,5±2,1	13,0±1,5	0,175
JK hosszanti átmérő index (mm/m ²)		31,7±3,6	32,3±2,8	0,392
Véna cava inferior (mm)		14,0±3,8	14,8±4,7	0,469
Összenyomhatósági index (%)		55,5±11,5	55,0±13,4	0,874
JK falvastagság (mm)		5,0±1,0	4,8±0,8	0,329
RVFAC (%)		47,5±7,2	54,1±6,6	0,000
TAPSE (mm)		21,1±2,6	23,6±1,6	0,000
Trikuszipidális E (cm/s)		47,5±9,2	54,3±8,9	0,002
Trikuszipidális A (cm/s)		39,5±8,8	39,0±5,6	0,771
Trikuszipidális e' (cm/s)		9,5±2,3	11,7±2,8	0,002
Trikuszipidális a' (cm/s)		13,2±2,6	13,6±3,3	0,533
Trikuszipidális S (cm/s)		12,4±2,3	13,6±2,3	0,027
Trikuszipidális E/e' ratio		5,3±1,5	4,9±1,4	0,278
JP Vmax index (ml/m ²)		19,4±5,5	19,5±5,9	0,943
JP rezervoár strain (%)		49,3±10,7	59,6±9,9	0,000
JP kontraktilis strain (%)		22,9±5,8	25,3±5,7	0,082
JP konduit strain (%)		26,8±8,1	34,3±7,3	0,000
JP stiffness		0,11±0,04	0,08±0,02	0.001

A statisztikailag szignifikáns p értékeket (p < 0,05) félkövér szedéssel jelöltük.



2. ábra. A 6 perces járástávolság fő prediktorai szklerodermás betegekben: a jobb pitvari stiffness (A) és a jobb kamrai falvastagság (B)

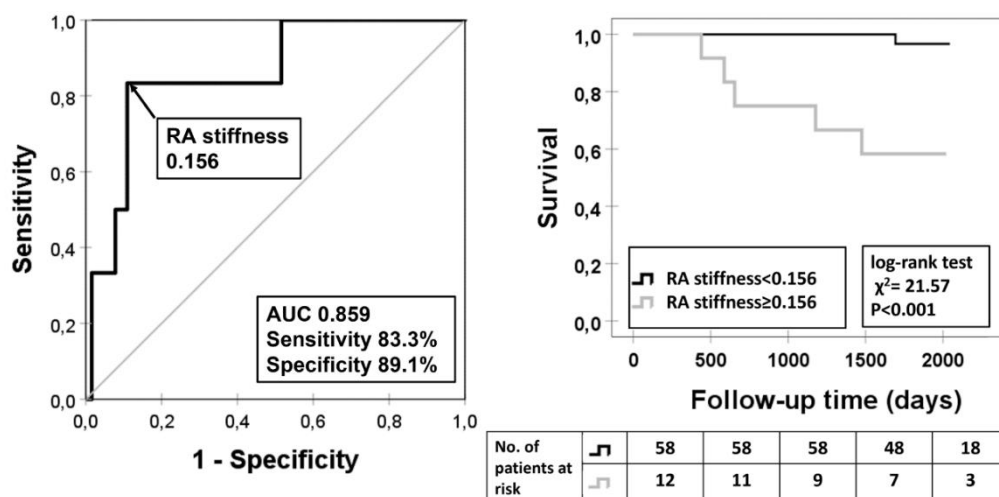
A $4,7 \pm 0,9$ éves követési periódus során 6 beteg (8,6%) halálozott el. Szekvenciális Cox analízis során a jobb pitvari stiffness a trikuszipidális S-hez hozzáadva szignifikánsan javította a modell diagnosztikus teljesítményét ($\Delta\chi^2 = 3,950$; $p = 0,047$), és a kimenetel független prediktora maradt (HR 2,460 (1,005-6,021); $p = 0,049$). A jobb pitvari Vmax index és a strain értékek a modellhez adva nem mutattak járulékos prognosztikus erőt a trikuszipidális S-hez képest (**3. táblázat**). ROC analízissel a jobb pitvari stiffness $\geq 0,156$ érték volt a halálozás legerősebb prediktora (szenszitivitás = 83,3%, specificitás = 89,1%, AUC = 0,859), amint a **3. ábrán** látható.

Ha a betegeket a trikuszipidális S és a jobb pitvari stiffness határérték alatti illetve feletti értékeit figyelembe véve csoportosítottuk (trikuszipidális S határértéke: 10 cm/s, jobb pitvari stiffness határértéke: 0,156) és ezeket az alcsoportokat hasonlítottuk össze, a magas trikuszipidális S ÉS alacsony jobb pitvari stiffness csoportban ($n=55$) mutatkozott a legalacsonyabb mortalitási arány (1 esemény, 1,8%). Ezzel a csoporttal összehasonlítva a csökkent trikuszipidális S VAGY magas jobb pitvari stiffness értéket mutató páciensek ($n=10$) szignifikánsan magasabb mortalitást mutattak (2 esemény, 20%; log-rank $p=0,008$), míg a legmagasabb halálozási arány a csökkent trikuszipidális S ÉS magas jobb pitvari stiffness csoportban adódott ($n=5$, 3 esemény, 60%; log-rank $p<0,001$) (**4. ábra**).

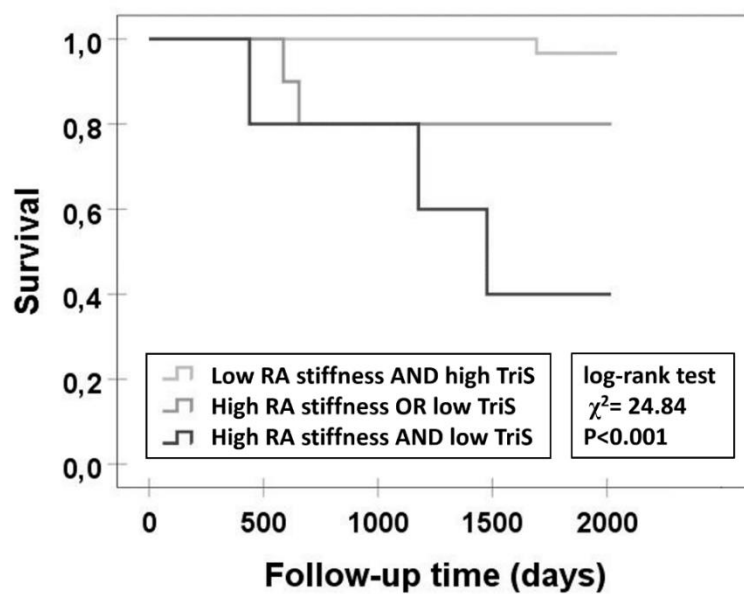
3. táblázat. Szekvenciális Cox regressziós analízis modellek a kimenetel előrejelzésére szklerodermában. A C-statisztika a prediktív modell általános teljesítményét mutatja. A $\Delta\chi^2$ a modellhez egyenként hozzáadott jobb pitvari paraméterek járulékos prognosztikus erejét mutatja a trikuszipidális S-hez képest.

		Modell 1	Modell 2	Modell 3
C-statisztika	0,721	0,737	0,820	0,849
$\Delta\chi^2$		2,376; p=0,123	2,536; p=0,111	3,950; p=0,047
Változók a modellben	HR (95%CI) p érték	HR (95%CI) p érték	HR (95%CI) p érték	HR (95%CI) p érték
Trikuszipidális S (cm/s)	0,548 (0,355-0,848); p=0,007	0,687 (0,421-1,122); p=0,134	0,599 (0,399-0,901); p=0,014	0,768 (0,464-1,271); p=0,304
JP Vmax index (ml/m ²)		1,114 (0,967-1,283); p=0,135		
JP kontraktilis strain (%)			0,867 (0,716-1,049); p=0,141	
JP stiffness				2,460 (1,005-6,021); p=0,049

A statisztikailag szignifikáns p értékeket (p < 0,05) félkövér szedéssel jelöltük.



3. ábra ROC görbe és Kaplan–Meier túlélési görbe mutatja a jobb pitvari stiffness teljesítményét az összhalálozás előrejelzésében (χ^2 : χ^2)



No. of patients at risk	Low RA stiffness AND high TriS	55	55	55	47	18
	High RA stiffness OR low TriS	10	10	8	6	1
	High RA stiffness AND low TriS	5	4	4	2	2

4. ábra Kaplan–Meier túlélési görbe ábrázolja a trikuszipidális S-hez (TriS) hozzáadott jobb pitvari stiffness járulékos prognosztikus értékét az összhalálozás előrejelzésében. Az alcsoportokat a páciensek trikuszipidális S és jobb pitvari stiffness profilja alapján alakítottuk ki. (χ^2 : χ^2)

5. Következtetés

Munkánk során igazoltuk, hogy a jobb kamrai diasztolés funkció és töltőnyomás jelentősen befolyásolja a COPD-s betegek funkcionális kapacitását. Hasonlóképpen, eredményeink arra mutatnak, hogy a speckle tracking alapú jobb pitvari stiffness emelkedett szklerodermás betegekben egészséges kontrollokhoz képest, és szignifikáns korrelációt mutat a betegek terhelhetőségével. Emellett igazoltuk, hogy a jobb pitvari stiffness szignifikáns hatással van az összhalálózásra pulmonális artériás hipertóniában nem szenvedő szklerodermás betegek esetében. Ez a hatás a jobb kamrai longitudinális szisztolés funkció prediktív hatásától független, és ahhoz járulékosan hozzáadódik.

Eredményeink valószínű magyarázata, hogy a vizsgált kórképekben a pulmonális artériás nyomás terhelésre kóros mértékben emelkedik, ami a jobb szívfél tranziens nyomásterheléséhez vezet. Ez a funkcionális kapacitás csökkenését és a jobb kamra, valamint a jobb pitvar látens funkcionális károsodását okozza, amit a vizsgálatainkban alkalmazott modern, érzékeny echokardiográfiás technikákkal igazolni tudtunk.

Eredményeink arra utalnak, hogy ezek a relatíve egyszerű, nyugalmi echokardiográfiás paraméterek alkalmasak lehetnek a magas kockázatú populációk szűrése során a terhelési pulmonális hipertóniával élő, rosszabb prognózisú betegek azonosítására.

6. Új eredmények

- A jobb kamrai diasztolés funkció és töltőnyomás jellemző echokardiográfiás paraméterei szignifikáns korrelációt mutatnak a COPD-s betegek funkcionális kapacitásával.
- A jobb pitvari rezervoár és konduit strain károsodott, a jobb pitvari stiffness pedig emelkedett szklerodermás betegekben az egészséges kontroll populációhoz képest.
- A jobb pitvari stiffness a funkcionális kapacitás egyik fő meghatározója szklerodermás betegekben.
- A jobb pitvari stiffness szignifikáns hatással van az összhalálózásra pulmonális artériás hipertóniában nem szenvedő szklerodermás betegek esetében. Ez a hatás a jobb kamrai longitudinális szisztolés funkció prediktív hatásától független, és ahhoz járulékosan hozzáadódik.

7. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni mindazoknak, akik támogattak kutatásaim és doktori tézisem megírása során.

Elsősorban témavezetőmnek, Dr. Faludi Rékának mondok őszinte köszönetet mindazért az oktatásért, iránymutatásért és töretlen támogatásért, amelyet tőle kaptam. Az orvosi munkában és a kutatásban mutatott odaadása és szakmai igényessége példaértékű volt számomra. Nélküle nem tudtam volna megvalósítani ezt a művet.

Hálás vagyok a Szívgyógyászati Klinika korábbi igazgatóinak, Prof. Dr. Papp Lajosnak és Prof. Dr. Szabados Sándornak, valamint jelenlegi igazgatójának, Prof. Dr. Cziráki Attilának, hogy karrierem kezdetétől fogva támogató hozzáállással lehetőséget biztosítottak számomra a klinikai munkára, a kutatásra, valamint a tézis megírására.

Prof. Dr. Czirják Lászlóval és Dr. Minier Tündével a PTE Reumatológiai és Immunológiai Klinikáról hosszú távú szakmai együttműködés köt össze, mely lehetőséget adott a szklerodermás betegek tudományos vizsgálatunkba való bevonására és a betegségükkel kapcsolatos klinikai adatok összegyűjtésére. Nekik is szeretném kifejezni köszönetemet.

Mély hálával tartozom a Szívgyógyászati Klinikán dolgozó kollégák közösségének, orvosoknak, nővéreknek, asszisztenseknek és minden munkatársnak, akik végig kísérték, segítettek és támogattak gyógyító és kutató munkám során.

Végül, de nem utolsósorban, férjem és családom szeretete és bátorítása felbecsülhetetlen erőt adott. Segítő elfogadásuk nélkül nem jöhetett volna létre ez a munka.