

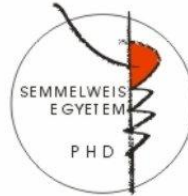
Új echocardiographiás technikák alkalmazása ritka kardiológiai kórképekben

Doktori tézisek

Dr Veress Gabriella

Semmelweis Egyetem

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Prof Dr Merkely Béla PhD, DSc

Hivatalos bírálók:

Dr Jánoskúti Livia PhD

Prof Dr Varga Albert PhD

Szigorlati bizottság

Elnök: Prof Dr Szabó Zoltán, PhD

Tagok:

Prof Dr Borbola József, PhD

Dr Zsáry András, PhD

Budapest

2011

1 Bevezetés

Az echocardiographiás, új képalkotó technikák pontos leírást adnak a myocardiális kontrakció és relaxáció mechanikájáról, így napjainkban már számos kardiológiai kórkép esetén gyakorlati alkalmazást is nyertek. A szöveti Doppler echocardiographiával (TDI) és deformációs képalkotással, mint a speckle tracking echocardiographiával (STE) ez ideig kevés információ áll rendelkezésünkre a ritka kardiológiai betegségekben, mint a constrictiv pericarditis (CP), a restrictiv cardiomyopathia (RCM) és az izolált noncompact cardiomyopathia (NCCM).

Kutatásaink arra irányultak, hogy ezen képalkotó technikák milyen új információkat nyújtanak említett ritka betegségekben, a szív funkciójának és pathofiziológiai történéseinek megismerésére. Ezen kívül vizsgáltuk, hogy endomyocardialis biopszia (EMB) során a fluoroscopia mellett alkalmazott echocardiographia mennyiben segít a procedúra alatt az eddig nem észlelt új szövődmények felismerésében.

1.1 A TDI bevezetése tovább facilitálta a CP korai felismerését. Az irodalomban nincs elegendő információ a mitralis és tricuspidalis systoles annulus sebességekre önmagukban, illetve

a pericardiectomia következtében kialakuló systoles és diastoles annulus sebesség-változásokra sem, amelyek az annulus mozgások mechanikájába további betekintést nyújthatnak CP-ben. Vizsgálataink célja ezen annulus sebesség-változások meghatározása volt CP-ben szenvedő betegekben, akik pericardiectomiában részesültek.

1.2. A myocardialis mozgások leírására egy új és innovatív módszer hódít egyre nagyobb teret napjainkban, a STE. A mitralis septalis (medialis) annulus sebesség általában növekedett CP-ben és nagyobb, mint a lateralis annulus sebesség. Hipotézisünk szerint a CP-ben a pericardiummal összenőtt lateralis fal longitudinalis strain értékei alacsonyabbak, mint a medialis strain értékek. Célunk volt STE-vel a medialis/ lateralis aránypárok értékeinek meghatározása és összehasonlítása CP-ben és amyloidosis okozta RCM-ban szenvedő betegekben a pontosabb differenciáldiagnosztikai paraméterek meghatározása érdekében.

1.3. Újabban a Mayo Klinikán, Rochester MN-ban egy intervenciós-imaging team alakult ki, amelyben echocardiographiás szakemberek (orvosok és sonographerek) karöltve segítik az intervenciós laboratórium munkáját. A klinikán végzett endomyocardialis biopsziák során

megfigyeltünk egy eddig az irodalomban nem közölt jelenséget, nevezetesen az acut intracardialis thrombusképződést.

1.4. Az NCCM egy ritka congenitalis szívizombetegség, mely 2006 óta szerepel a cardiomyopathiák WHO szerinti osztályozásában. Azonban ez a ritka betegség mind az etiológiáját, pathogenezisét és pontos diagnosztikáját illetően további vizsgálatokat igényel, a myocardialis funkció csökkenésének korai felismerésére.

2 Célkitűzések

- A mitralis és tricuspidalis annulus sebesség-változások meghatározása TDI-vel pericardiectomisált CP-es betegeken, ami által további betekintést nyerhetünk az annulus mozgások mechanizmusába,
- medialis/lateralis strain arány párok meghatározása és összehasonlítása STE-vel CP és RCM elkülönítésére,
- echocardiographia-vezérelt EMB-ban részesülő betegek analízise, valamint ezen procedúrák részletes leírása és mindezek klinikai jelentőségének tárgyalása EMB alatt kialakult akut thrombusképződés kapcsán,

- a speckle myocardialis imaging (SMI) szerepének meghatározása a bal kamrai dysfunkció megállapítására izolált NCCM-ban szenvedő betegeken, akiknél sem a 2D képen, sem a standard Doppler echocardiographia alapján nem mutatható ki csökkent bal kamra funkció, valamint a korai bal kamrai dysfunkció detektálására legalkalmasabb SMI paraméterek meghatározása NCCM-ban.

3 Módszerek

A betegpopuláció 366 betegből állt, 288 retrospective (99 CP, 189 EMB-ban részesült beteg) és a 80 prospective beválasztott betegből (15 CP, 15 cardialis amyloidosisban szenvedő, 20 NCCM-ban szenvedő és 40 kontroll egyén). A betegek 2006. január és 2009. április között kerültek beválasztásra a Mayo Klinika (Rochester MN) cardiovascularis részlegén. A vizsgálatok protokolljai az intézmény etikai bizottsága által elfogadásra kerültek. A vizsgálatba bevont betegek teljes körű tájékoztatást kaptak a vizsgálatokról, és beleegyező nyilatkozatot írtak alá. Minden beteg átfogó echocardiographiás vizsgálatban részesült. A következő statisztikai módszereket használtuk JMP statisztikai szoftverrel: Shapiro-Wilk teszt,

student t-teszt, Wilcoxon-teszt, Spearman korreláció analízis, Fisher teszt és ANOVA.

1.1 Módszerek szöveti Doppler echocardiographiával vizsgált constrictiv pericarditisben szenvedő betegekben

Tanulmányunkba retrospective 99 sebészileg igazolt CP-ben szenvedő beteget választottunk be (72 férfi, átlagéletkor: 58 ± 15 év), akik átfogó echocardiographiás vizsgálatban részesültek pericardiectomia előtt és után. Betegeinket etiológia szerint két csoportra osztottuk: primer (idiopathiás és postpericarditis eredetű CP-s betegek, $n=52$) és secunder csoport (szívsebészeti beavatkozás után vagy mellkasi irradiáció kapcsán kialakult CP-s betegek, $n=47$). TDI-vel mértük a systoles és diastoles annulus sebességeket a mitralis és tricuspidalis annulusoknál négyüregű csúcsi metszetekből pericardiectomia előtt és után.

1.2 Módszerek speckle tracking echocardiographiával vizsgált constrictiv pericarditisben és restrictiv cardiomyopathiában szenvedő betegekben

45 prospective beválogatott beteg (15 CP-ben, 15 CA-ban szenvedő beteg és 15 kontroll egyén) vett részt a tanulmányban. A longitudinalis strain STE-vel határoztuk meg négyüregű metszetekből Toshiba Wall Motion Tracking szoftvert alkalmazva.

1.3 Módszerek echocardiographia vezérelt endomyocardialis biopszia vizsgálatban

A tanulmányba retrospective 90 szívtranszplantált és tisztázatlan eredetű bal kamra dysfunkcióban szenvedő beteget vontunk be, akiknél 2008. június és 2009. április között a rejekció követésére és a pontos etiológia tisztázására 189 esetben echocardiographia vezérelt endomyocardialis biopszia történt. Az esetek 77%-ában a jobb oldali véna jugularis interna felől, az esetek 21%-ában a jobb, az esetek 1,6%-ában a bal oldali véna femoralison keresztül történt a beavatkozás. Egy biopszia alkalmával általában a szívizomból 5 mintavétel történt.

1.4 Módszerek speckle tracking echocardiographiával vizsgált izolált noncompact cardiomyopathiában szenvedő betegekben

Prospectiv tanulmányunkban betegeinket 3 csoportba soroltuk: 1. csoport: 20 egészséges egyén (kontroll csoport), 2. csoport: 10 NCCM-ban szenvedő beteg 50% feletti ejekciós frakcióval (EF), 3. csoport: 10 NCCM-ban szenvedő beteg 50% alatti EF-val. Longitudinalis, radialis és circumferencialis SMI paramétereket (myocardialis sebesség (sMV), elmozdulás (sD), strain (sS), strain rate (sSR)) és bal kamra rotációt/torziót hasonlítottunk össze említett csoportokban levő betegeknél.

4 Eredmények

4.1 Eredmények szöveti Doppler echocardiographiával vizsgált constrictiv pericarditisben szenvedő betegekben

Szignifikáns különbség mutatkozott a primer és secunder csoport e' értékei között a tricuspidalis e' kivételével. Mind a primer, mind a secunder csoportban a korai diastoles e' értékek szignifikánsan csökkentek pericardiectomia után medialis e' esetén $p < 0.0001$ és $p = 0.0004$, mitralis lateralis e' esetén $p = 0.0005$ és $p = 0.028$. Összességében a medialis e' csökkenése jelentősebb volt, mint a mitralis lateralis e' csökkenés; $p < 0.0001$ és $p = 0.0004$.

Szignifikáns különbségek mutatkoztak még az s' sebességekben és a két alcsoportban pericardiectomia előtt. Pericardiectomia után csak a lateralis s' bizonyult alacsonyabbnak a secunder csoportban. Közepes-erős korreláció volt megfigyelhető az s' és e' és s' és a' sebességek között pericardiectomia előtt, mely korrelációk gyengültek pericardiectomia után.

Pericardiectomia után hét betegben továbbra is a CP-re jellemző reziduális echocardiographiás jelek voltak megfigyelhetők: mitralis E respiratorikus változása, vena hepaticában diastoles reverz flow kilégzéskor, vagy vena cava plethora. Nem találtunk szignifikáns különbséget a medialis annulus s' , e' és a'

sebességekben ezen betegeket a 92 reziduális constrictio nélküli beteggel összehasonlítva ($p > 0.35$ minden esetben).

4.2 Eredmények speckle tracking echocardiographiával vizsgált constrictiv pericarditisben és restrictiv cardiomyopathiában szenvedő betegeken

A longitudinális strain értékek szignifikánsan magasabbak voltak CP-ben, mint CA-ban a septalis, a lateralis basalis és a középső lateralis szegmensben, míg a középső septalis szegmensben nem volt szignifikáns a különbség. Továbbá szignifikáns különbséget találtunk a longitudinális basalis septalis/lateralis (BS/BL) és középső septalis/lateralis (MS/ML) aránypárokban.

4.3. Eredmények echocardiographia vezérelt endomyocardialis biopszia vizsgálatban

A 189 echocardiographia által vezérelt biopszia alatt 8 esetben (4%) volt akut thrombusképződés megfigyelhető. A transzplantált betegek 5.2%-ában, a cardialis amyloidosisra gyanús betegek 7.1%-ában fordult elő e ritka szövődmény. Bár a biopsziák nagy része a jobb jugularis interna felől történt, csak 3 esetben alakult ki thrombus e megközelítésből. A thrombusképződés leggyakrabban a jobb oldali vena femoralis felőli behatolás kapcsán jelentkezett ($5/35=12.5\%$). Nem volt

egyértelmű összefüggés a mintavételek száma és a thrombusképződés között.

4.4 Eredmények speckle tracking echocardiographiával vizsgált izolált noncompact cardiomyopathiában szenvedő betegekben

A 3. csoportba sorolt (EF<50%) NCCM-ás betegeknél az EF, a TDI-vel mért e' az E/e' és az összes SMI paraméter szignifikánsan kisebb volt az 1. csoport egyéneihez viszonyítva. Ezzel szemben a 2. csoport (EF>50%) NCCM-ás betegek és az 1. csoport egyénei között nem találtunk szignifikáns különbséget a TDI-vel mért e' és E/e' értékei között. Az SMI-vel mért longitudinalis sS, sSR és sD és a radiális sS, továbbá a bal kamra rotációs /torziós értékek csökkentek voltak a 2. csoportban a kontroll egyénekhez képest. E két csoport közötti összehasonlításban a 6 csúcsi szegmens longitudinalis sS átlaga (AUC=0,94), az sS globális átlaga (AUC=0,94), a bal kamra rotáció csúcsi átlaga (AUC=0,94), a bal kamra torzió (AUC=0,93), és a bal kamrai torziós arány (AUC=0,94) mutatta a legjelentősebb különbségeket.

5 Összefoglalás

Nagyszámú betegen először prezentáljuk a mitralis és tricuspidalis annulus systoles, korai és késői diastoles

sebességeinek átfogó analízisét CP-ben, beleértve az etiológiai alcsoportok részletes analízisét és postpericardiectomiás változásait. A primer alcsoportban mind a mitralis és tricuspidalis sebességek magasabbak voltak a secunder alcsoportéhoz képest, ami a besugárzás okozta myocardium károsodásnak, a koszorúsérbetegségnek vagy magának a szívsebészeti eljárásnak tudható be. Továbbá mind a mitralis és tricuspidalis systoles és diastoles (s' , e' , a') sebességek csökkentek pericardiectomia után. Közepes-erős korreláció volt megfigyelhető az s' és e' és s' és a' sebességek között pericardiectomia előtt, mely korrelációk gyengültek pericardiectomia után.

Ismereteink szerint egy új, korábban nem ismertett differenciáldiagnosztikai módszert ismertettünk a CP és RCM elkülönítésére. A speckle tracking echocardiographia a longitudinális strain meghatározásokkal, és a basalis medialis/lateralis arány párok alkalmazásával hasznos információt szolgáltat e két kórkép elkülönítésében.

Echocardiographia vezérelte EMB kapcsán munkacsoportunk először számolt be az eljárás kapcsán kialakuló intracardialis akut thrombusképződésről. Fontos klinikai következményei lehetnek rutin biopsziában részesülő transzplantált betegeken,

különösen azoknál, akik korábban thromboembóliás betegségben szenvedtek vagy véralvadási zavarral bírnak. Ezen betegeknek echocardiographia vezérelte EMB-t ajánlunk, a fluoroscopia kizárólagos alkalmazása helyett. Az eljárás során alkalmazott echocardiographia lehetővé teszi a szövődmény korai felismerését és azonnali kezelését.

Tudomásunk szerint munkacsoportunk vizsgálta először mind a 18 bal kamrai szegmenst speckle myocardial imaginggel NCCM-ban normal és csökkent ejekciós frakciójú betegeken, és végezte el kontroll csoporttal történő összehasonlítását. Már normál ejekciós frakciójú és normál TDI paraméterekkel bíró NCCM-ban szenvedő tünetmentes betegeken is kóros SMI értékeket figyeltünk meg, különösen a longitudinalis sD, sS, sSR, és BK-i rotációs/torziós értékek tekintetében. Ezen elváltozások egy már zajló, szubklinikai, az NCCM morfológiai jelenlétével összefüggő myopathias folyamatra utalnak. A longitudinalis sS és BK-i rotációs/torziós paraméterek tudták a legpontosabban megkülönböztetni ezen betegeket a kontroll egyénektől, ezáltal diagnosztikai kiegészítő módszerként szolgálhatnak a NCCM jelenleg használt, elsősorban morfológián alapuló diagnosztikai kritériumrendszeréhez.

6 Következtetések

A ritka kardiológiai kórképeket gyakran nehezen ismerjük fel, mert nem gondolunk rá, vagy hibásan ítéljük meg a diagnosztikai nehézségek miatt. Ez kedvezőtlen klinikai következményekkel járhat, amennyiben a betegek nem kapják meg időben a megfelelő terápiát, mint például késői pericardiectomiára kerülő CP-es betegek vagy RCM-ben szenvedő betegek esetében, akik a diagnózis késői felismerése miatt már alkalmatlanná válhatnak az adekvát kezelésre.

Az EMB kapcsán fel nem ismert akut thrombusképződésnek súlyos klinikai következményei lehetnek. Korábbi thromboembóliás eseményt elszenvedő vagy véralvadási zavarral rendelkező betegeknél echocardiographia vezérelt EMB-t tartunk indokoltnak.

A NCCM-át gyakran elnézik vagy későn diagnosztizálják a betegség ritka előfordulása és kevésbé ismert volta miatt. Mivel jelentős potenciális cardiovascularis szövődményekkel járhat, mint például arrythmiák jelentkezése, és hirtelen szívhalál, korai felismerése lényeges.

Az echocardiographia fejlődése nagymértékben hozzájárult a ritka kardiológiai kórképek pontos és egyre nagyobb számú felismeréséhez. Az új technikák, mint szöveti Doppler és speckle tracking echocardiographia segítik a ritka kardiológiai

kórképek diagnózisát és differenciáldiagnosztikáját. Továbbá prognosztikai információt nyújthatnak és segítik a beteg korszerű kezelésének megválasztását. Az eredményeink alátámasztják ezen új echocardiographiás technikák alkalmazásának hasznosságát és szélesebb körű klinikai alkalmazását.

7 Publikációk

7.1 Értekezéshez kapcsolódó publikációk

Veress G, Bruce CJ, Kutzke K, Click RL, Scott CG, Oh JK, Rihal CS. Acute thrombus formation as a complication of right ventricular biopsy. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(10):1039-1044.

IF: 3.518

Bellavia D, Michelena HI, Martinez M, Pellikka PA, Bruce CJ, Connolly HM, Villarraga HR, **Veress G**, Oh JK, Miller FA. Speckle myocardial imaging modalities for early detection of myocardial impairment in isolated left ventricular non-compaction. *Heart* 2010;96(6):440-447.

IF: 4.706

Veress G, Ling LH, Kim KH, Dal-Bianco JP, Schaff HV, Espinosa RE, Melduni RM, Tajik AJ, Sundt TM, III, Oh JK. Mitral and tricuspid annular velocities before and after pericardiectomy in patients with constrictive pericarditis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4(4):399-407.

IF: 4.757

Veress G, Apor A, Merkely B. Constrictiv pericarditis napjainkban. *Cardiol Hung* 2011;41:263-268.

Veress G, Kim KH, Masaki M, Espinosa RE, Apor A, Merkely B, Oh JK. Speckle tracking echokardiográfia mint egy új diagnosztikai módszer a konstriktív pericarditis és restriktív cardiomyopathia elkülönítésére. *Cardiol Hung* 2010;40:G9.

Veress G, Kim KH, Masaki M, Espinosa RE, Oh JK. Differential diagnosis of constrictive pericarditis from restrictive

myocardial disease by speckle tracking echocardiography. J Am Coll Cardiol (Suppl A) 2010;55:10.

IF: 14.292

Veress G, Apor A, Ling LH, Kim KH, Schaff H, Espinosa RE, Tajik JA, Sundth TM, Merkely B, Oh JK. Mitral and tricuspid annular velocities before and after pericardiectomy in patients with constrictive pericarditis. *Cardiol Hung* 2011;41:F8.

7.2 Egyéb publikációk és idézhető abstractok

Masaki M, Yuasa T, Cha YM, **Veress G**, Dong K, Mankad SV, Oh JK. 2D ultrasound speckle tracking strain imaging of the left atrium in the estimation of left ventricular filling pressures. *J Am Coll Cardiol (Suppl A)* 2010;55:10.

IF:14.292

Veress G, Vago H, Apor A, Barta E, Szelid Zs, Toth L, Varju I, Szabolcs Z, Merkely B. Kettős lokalizációjú primer szívtumor – esetismertetés. *Cardiol Hung (Suppl B)* 2008; p. B75.

Kutyifa V, Veress G, Apor A, Andrassy P, Szilagyai Sz, Geller L, Merkely B. Szöveti Doppler echocardiographia szerepe cardialis resynchronisatio terápia során. *Cardiol Hung (Suppl B)* 2008; p. B60.

Veress G, Merkely B, Masszi J, Gellér L, Faluközy J, Kutyifa V, **Veress G Jr**, Mikes G, Simon A, Berényi I. Early results of comprehensive cardiac rehabilitation after biventricular pacemaker implantation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 92: 363.

IF: 2.221

Veress G, Merkely B, Masszi J, Faluközy J, Dobrán I, Simon A, **Veress G Jr.** Biventricularis pacemakert viselők rehabilitációja. *Cardiol Hung* 2005; 35: B3.

Tihanyi L, **Veress G Jr.**, Simon A, Veress G. A pericardiumot érintő korai és késői szövődmények szívműtét után – 9 éves retrospektív vizsgálat alapján. *Kardiovaszkuláris prevenció és rehabilitáció. Kardiovaszkuláris Rehabilitáció és Prevenció* 2011;3:24-26.