

BEVEZETÉS

A standardizálás szükségessége az echokardiográfiában:

Az echokardiográfia olyan nem invazív vizsgáló módszer, amellyel könnyen és precízen tanulmányozható a szív morfológiája és működése a rutin klinikai gyakorlatban. Tapasztalt kezekben támogatja a diagnózis felállítását, és kiegészítheti az egyéb invazív és nem invazív eljárásokat. E technika sarkalatos pontja a képminőség, ezért is van szükség a standardizálásra. Fontos, hogy az objektív és reprodukálható képelemzést lehetővé tevő speciális szoftverek használatával csökkentsük a vizsgálók közötti eltéréseket. Különösen a deformációs képalkotás igényli a szoftverfüggetlen értékek egyértelmű interpretációját a 2 és 3D echokardiográfiában.

Deformációs képalkotás:

A deformációs képalkotás a szívizom mozgásának leírására és elemzésére szolgáló echokardiográfiai módszer. A szívizom morfológiai változásainak meghatározására a strain használják. A strain egy dimenzióatlan fizikai kifejezés, az alapérték százalékos

arányával fejezi ki egy tárgy deformációját a kezdeti alakjához képest. A szív 3D-s mozgása során háromféle alakváltozási érték mérhető. A hosszanti, a radiális és a cirkumferenciális strain. Fontos elkülöníteni a globális és a regionális (szegmentális) strain is. Az előbbi a szegmentális strain értékek átlaga. A deformáció mérésére kétféle módszer használható. Míg a szöveti Doppler-képzés (TDI) egy dimenziót alkalmaz, addig a speckle tracking technika két vagy három dimenziót használ. Az előbbi a Doppler-effektuson alapul, és lehetővé teszi a szív ciklus során a szív minden szegmensében a sebesség meghatározását. A speckle tracking módszer, mint ahogy neve is elárulja, úgynevezett speckle-t vizsgál. A "speckle" kifejezés a szívizom szürkeárnyalatos ultrahangmintázatát takarja. Ezt az egyedi mintázatot az ultrahangsugarak interferenciája hozza létre a szívizom finom struktúráin való szóródásuk következtében.

Foreshortening:

A foreshortening a torzított (ferde) hosszanti metszetek vizsgálatát jelenti, amelyek így a megrövidült bal kamrai (LV) szegmenseket ábrázolják. A klinikai gyakorlatban a fő problémát az apikális vagy úgynevezett csúcsi nézetek

megrövidülése okozza. Ez akkor fordul elő, amikor a vizsgáló a transzducert szuboptimális – többnyire túlságosan kraniális és túlságosan mediális – pozícióba helyezi, hogy a szívről egy vélhetően jobb képet kapjon, amely azonban nem felel meg a csúcsi szabványos nézetnek.

Kardiotoxicitás:

Az elmúlt évtizedben a rosszindulatú daganatok korai felismerése és az onkológiai terápiák fejlődése a malignus onkológiai megbetegedések túlélési esélyeinek jelentős javulásához vezetett, ezzel egyidejűleg azonban a daganatos túlélők körében a halálozás jelentős növekedését figyelték meg a szív- és érrendszeri betegségek miatt, amelyek a kemoterápiás kezelés megkezdésétől a rosszindulatú betegség teljes lefolyásán keresztül kialakulhatnak, és az onkoterápia potenciális szövődményét jelentik.

A szívkárosodás kimutatása:

A biomarkerek az akut és krónikus szívbetegségek diagnózisának alapvető elemei, és fontosak a kardioprotektív terápiára adott válasz nyomon

követésében is. Az elmúlt években az előzőek mellett a képalkotó eljárások jelentősége is módosult. Az echokardiográfia széles körben alkalmazott technika, amelynek előnye a könnyű hozzáférés, az utánkövetés lehetősége és a multimodalitás, valamint röntgenexpozíció veszélye nélkül a biztonságos hozzáférés például társuló vesebetegség esetén. A korábbi években a kardiotoxicitás kimutatására általánosan használt képalkotó paraméter a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) volt.

A rákterápiával összefüggő szívműködési zavar definíció szerint az LVEF 50% alá csökkenése vagy a kiindulási értékhez képest >10%-kal a normálérték alsó határa (53%) alatti értékre történő csökkenése. Továbbá akkor is fennáll, ha a globális longitudinális strain (GLS) -18% alá csökken vagy >15%-os relatív csökkenést mutat elérve a normál tartomány alatti értékeket.

CÉLKITŰZÉSEK

1. A strain mintázatok és a kardiotoxicitás vizsgálata standardizált új echokardiográfiás módszerekkel.

Az első vizsgálat célja a standardizálás jelentőségének a hangsúlyozása volt az echokardiográfiában.

2. A foreshortening hatásának vizsgálata a szöveti Doppler és a 2D speckle tracking kvantitatív paramétereire.

Tekintettel arra, hogy a kemoterápiával összefüggő szív működési zavarok megnövekedett mortalitást eredményezhetnek, a specifikus echokardiográfiás paraméterek korai detektálása és ezáltal a kemoterápia módosítása és/vagy a kardioprotektív kezelés megkezdése javíthatja a túlélést. Ezért a második vizsgálat célja:

3. Annak meghatározása, hogy a kemoterápiában részesülő betegek korai kardiális manifesztációi kimutathatók-e standardizált 2D és 3D echokardiográfiával, a konvencionális valamint a deformációs paraméterek felhasználásával.

ANYAG ÉS MÓDSZER:

A foreshortening hatását értékelő vizsgálatba 54 normál falmozgási mintázatú és normál ejekciós frakciójú (EF $65,5\pm 6,8\%$) beteget vontunk be a Lipcsei Egyetem Kardiológiai és Angiológiai Klinikáján. Az echokardiográfiás vizsgálat során minden beteg szinusz ritmust mutatott, és a vizsgálat során optimális akusztikus ablakkal rendelkeztek az apikális (csúcsi) transthoracalis megközelítésből. Azok a betegek, akiknek a szegmenseit a suboptimális képminőség miatt nem tudtuk megfelelően megjeleníteni a teljes szív ciklus során, kizárásra kerültek a vizsgálatból. A vizsgált csoport 32 férfiből és 22 nőből állt, átlag életkoruk 49 ± 17 év. Negyvenhat százalékuknál hipertenzív szívbetegséget igazoltak, míg a többieknek semmilyen szívbetegségre utaló jelük nem volt.

A kardiotoxicitás korai felismerését értékelő vizsgálat két csoportból állt 25-25 vizsgálati alany bevonásával (N=50) a fent említett kardiológiai osztályon. Hangsúlyozni kell, hogy a vizsgálatba itt is csak kiváló képminőségű alanyokat választottunk be. A megfelelő képminőség lehetővé teszi a miokardiális speckle-k megbízható

követését, és így jó követési görbéket kaphatunk. Az első csoportban (kontroll csoport) huszonöt egészséges, szív- és érrendszeri betegségekkel nem rendelkező alanyt elemeztünk. A második csoportban huszonöt, különböző rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő, többféle kardiotoxikus kemoterápián átesett beteg echokardiográfiás vizsgálata történt a kemoterápia előtt és közben, átlagosan 3 hónapos (± 2 hét) követési idő alatt. A helyi etikai bizottság jóvágyta az eljárásokat.

Módszerek:

Standard 2D és Doppler echokardiográfiát végeztünk 1,5-4,6 MHz-es mátrix array vizsgálófejjel. A standard négyüreg-metszet (4ChV) mellett egy definiált ötüreg metszetet (5ChV) is készítettünk a foreshortening bemutatására. A foreshortening mértékét a mitrális annulus diasztolés átmérőjével és a bal kamra diasztolés és szisztolés hosszával jellemeztük a monoplan Simpson's szabály és az auto EF módszer alkalmazásával. A felvételeket háromszor ismételtük meg, majd cine loop formátumban tároltuk az EchoPAC szoftverrel történő offline elemzéshez.

A kardiotoxicitás korai felismerésének vizsgálatában minden kontroll és beteg 2D és 3D transthoracalis echokardiográfián esett át, a vizsgálat 1-4 MHz-es phased-array mátrix 3D ultrahangfejjel történt. Offline módon meghatároztuk az LVEF-ot, a bal kamrai végdiasztolés térfogatot (LVEDV), a bal kamra végszisztolés térfogatát (LVESV), a bal kamra izomtömegét, a globális longitudinális strain (GLS), a globális radiális strain (GRS) és a globális circumferenciális strain (GCS) a 2D és 3D echokardiográfia 16 szegmensből álló modelljének segítségével. Kétdimenziós parasternalis rövid tengelyű felvételeket készítettünk a bal kamra csúcsának, a papilláris izmoknak és a mitrális billentyűnek a szintjén a globális radiális és a circumferenciális strain méréséhez 2D speckle tracking (ST) módszerrel. Kétdimenziós csúcsi hossz tengelyű, két- és négyüregi felvételeket készítettünk a GLS 2D ST-vel történő értékeléséhez. A kétdimenziós csúcsi nézeteket meghatározott szelvény síkokban, $\sim 60^\circ$ -os különbséggel vettük fel. Minden 2D-s nézetet összehasonlítottunk a triplán nézeteivel. Az összes kontroll és beteg 3D-s felvételén megmértük a longitudinális, radiális és circumferenciális idő-csúcs

intervallumot. Az LVEF-et félautomata 3D-s falmozgáskövetéssel mértük. A képkockasebesség 30-60 fps között volt a 2D és 3D ST esetében (átlagérték: 57 ± 6 fps és 25 ± 2 fps). A vizsgált régió (ROI) szélességét manuálisan választottuk ki. A végszisztolét az aortabillentyű záródásakor a szoftver automatikusan határozta meg.

STATISZTIKA:

Az adatokat átlag \pm standard deviáció és standard hiba formájában adtuk meg.

1. A foreshortening hatását vizsgáló tanulmány:

A 4ChV és a definiált megrövidülésnek (foreshorteningnek) megfelelő 5ChV összehasonlítását páros T-próbával végeztük mindkét alcsoportban. A minta normál eloszlást mutatott. Statisztikailag szignifikánsnak tekintettük a $<0,05$ p-értéket. A TVI és a speckle tracking alapú törzs képalkotó módszerek közötti egyezést Bland-Altman-elemzéssel értékeltük.

2. A kardiotoxicitás korai kimutatását értékelő vizsgálat:

Az első és a második csoport közötti összehasonlításokat független T-próbával végeztük. A 2. csoportban a kemoterápia előtt és alatt kapott adatokat páros T-próba segítségével hasonlítottuk össze. A $<0,05$ -ös p-értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. A minta normál eloszlást mutatott.

EREDMÉNYEK

A foreshortening hatását vizsgáló tanulmány:

Az előre definiált megrövidült (foreshortening) nézetet 75 ± 8 mm-es diasztolés bal kamrai hossz jellemezte. Ehhez képest a standardizált 4ChV-vel meghatározott bal kamrai hosszérték 81 ± 8 mm volt ($p<0,001$). A szisztolés bal kamrai hossz 58 ± 7 mm-nek bizonyult a definiált 5ChVnézetben és 63 ± 7 mm-nek mutatkozott a standardizált 4ChV-ben ($p<0,001$). A mitrális billentyű gyűrűjének diasztolés átmérője is jelentősen megváltozott (29 ± 4 mm vs. 16 ± 4 mm; $p<0,001$). Az EF $66\pm 7\%$ és $69\pm 8\%$ ($p=0,001$) volt a standardizált 4ChV és a megrövidült nézetben becsülve. A megrövidült metszetek a szívteljesítmény, a stroke volumen, valamint a szisztolés és diasztolés térfogat alulbecsléséhez vezettek. A szöveti Doppler-módszerrel elemzett csúcsszisztolés strain paraméterekben nem kaptunk statisztikai különbséget a standard 4ChV és a megrövidült nézet között. A 2D speckle trackinggel meghatározott bazális szeptális csúcsszisztolés strain azonban szignifikánsan

alacsonyabb volt a definiált megrövidült nézetben, mint a standardizált 4ChV-ben.

A kardiotoxicitás korai kimutatását értékelő vizsgálat:

A kontrollcsoporthoz képest a 2. csoportban a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) értéke mindkét időpontban (a kemoterápia előtt és alatt) csökkent. A bal kamrai ejekciós frakció azonban nem különbözött a 2. csoportban a 3 hónapos követés alatt. A bal kamrai térfogat és a bal kamrai izomtömeg tekintetében a két vizsgálati csoportban nem volt szignifikáns különbség. A kontrollcsoportban a 2D globális cirkumferenciális strain és a 2D globális longitudinális strain szignifikánsan magasabb volt a 3 hónapos követés után, bár a kontrollcsoport és a 2. csoport kiindulási strainaértékei között (a kemoterápia előtt) nem volt szignifikáns különbség. A 2D radiális strain esetében azonban szignifikáns különbséget figyeltünk meg a kontrollcsoport és a 2. csoport kiindulási adatai között (a kemoterápia előtt), valamint a 2. csoporton belül a kiindulási és a 3 hónapos követési adatok között. A 3D globális cirkumferenciális értékek szignifikánsan magasabbak

voltak a 2. csoportban (mind a kemoterápia előtt, mind a kemoterápia alatt) a kontrollcsoporthoz képest.

KÖVETKEZTETÉS

A TVI-hez képest a 2D speckle tracking segítségével egyszerűbb lehet a regionális balkamrai deformáció közötti különbségek kimutatása. Ennek azonban előfeltétele az optimális képminőség. Ezzel szemben a TVI a nem megfelelő akusztikai ablakokkal rendelkező betegeknél megbízhatóbb technikának minősíthető.

Lényeges a foreshortening elkerülése és a standardizálás biztosítása. Ha ezen feltételek nem teljesülnek, még a normális regionális csúcshiziológiai strainértékek is jelentősen eltérnek.

A kardiotoxikus kemoterápia által kiváltott preklinikai myocardialis diszfunkció a speckle tracking deformációs paraméterei segítségével kimutatható.

Megállapíthatjuk, hogy a 2 dimenziós globális radiális strain már 3 hónap elteltével is használható, mint potenciális paraméter a kemoterápia alatti korai szívmegbetegedés kimutatására.