

Agnieszka Mielczarek

**„Ocena odkształcenia mięśnia lewej komory za pomocą techniki
śledzenia markerów akustycznych w echokardiografii
dwu- i trójwymiarowej u pacjentów ze zwężeniem zastawki
aortalnej- korelacje z tolerancją wysiłku i wartość
prognostyczna”**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Karina Wierzbowska- Drabik

Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Łódź 2019

Streszczenie w języku polskim

Wstęp

Stenoza aortalna (SA) jest obecnie najczęstszą zastawkową wadą serca w krajach rozwiniętych, jej częstość wzrasta wraz z obserwowanym w skali światowej zwiększeniem średniej wieku populacji i stanowi ona, obok choroby wieńcowej, jedno z najczęstszych wskazań do leczenia kardiochirurgicznego lub przezskórnej implantacji zastawki. Metoda analizy odkształcenia miokardium za pomocą techniki śledzenia markerów akustycznych w echokardiografii dwu- i trójwymiarowej (2D STE i 3D STE- speckle tracking echocardiography) dostarcza, ciągle jeszcze niewystarczająco zweryfikowanych w wielu scenariuszach klinicznych, narzędzi do wielokierunkowej, ilościowej oceny lewej komory serca (LK), której funkcja jest kluczowa w diagnostyce i wyborze sposobu leczenia pacjentów z SA.

Cele

Celem niniejszej pracy były obok ilościowej charakterystyki funkcji LK u pacjentów w różnych stadiach zaawansowania SA za pomocą techniki 2D STE i 3D STE w badaniu wyjściowym oraz w badaniu kontrolnym po 12 miesiącach, ocena korelacji zaawansowania SA z parametrami deformacji oraz z tolerancją wysiłku i poziomem NT-proBNP. Oceniono także progresję SA oraz funkcję LK po 12 miesiącach obserwacji w zależności od zastosowanego leczenia operacyjnego. Istotnym celem omawianej pracy była również ocena wartości prognostycznej parametrów echokardiograficznych i klinicznych w rocznej obserwacji.

Metodyka

Do badania włączono 142 pacjentów, w tym 111 z rozpoznaniem SA (74 pacjentów z ciężką oraz 37 z postępującą SA). U wszystkich pacjentów wykonano pełne badanie echokardiograficzne przezklatkowe wraz z oceną sondą trójwymiarową, na podstawie którego dokonano klasyfikacji chorych do poszczególnych grup (ciężka SA, postępująca SA, grupa kontrolna). Ponadto, oceniono tolerancję wysiłku za pomocą testu 6 MWT, oznaczono poziom NT-proBNP a pacjentów

z klinicznymi wskazaniami zakwalifikowano do koronarografii. Uzyskane obrazy echokardiograficzne analizowano za pomocą techniki 2D STE i 3D STE na stacji roboczej EchoPAC. Po upływie 12 miesięcy skontaktowano się telefonicznie z pacjentem lub jego bliskimi uzyskując dane dotyczące przeżycia i przeżycia wolnego od powikłań oraz przebytej wymiany zastawki (AVR) oraz zapraszając pacjentów na wizytę kontrolną. Dokonano ponownej oceny klinicznej i echokardiograficznej, z uwzględnieniem subanalizy w podgrupach chorych z ciężką SA leczonych zabiegowo i zachowawczo.

Wyniki

W ocenie ilościowej funkcji lewej komory za pomocą techniki śledzenia markerów akustycznych w echokardiografii 2D oraz 3D, bezwzględne wartości globalnego odkształcenia podłużnego, okrężnego i radialnego zmniejszały się w sposób spójny wraz z narastaniem stopnia zwężenia zastawki aortalnej (w porządku malejącym w grupie kontrolnej, grupie z postępującą SA i grupie z ciężką SA). W ocenie klinicznej pacjentów z SA najkrótszy dystans 6 MWT i najwyższe wartości NT-proBNP odnotowano w grupie z ciężką SA. Po okresie rocznej obserwacji najniższe wartości odkształcenia podłużnego, okrężnego i radialnego 2D i 3D oraz najkrótszy dystans 6 MWT i najwyższe wartości NT-proBNP obserwowano w grupie z ciężką SA nieleczoną zabiegowo.

Analizując zmiany parametrów odkształcenia miokardium w ciągu 12 miesięcznej obserwacji stwierdzono poprawę globalnego odkształcenia 2D oraz wszystkich parametrów deformacji 3D (odkształcenia podłużnego, okrężnego, radialnego, pola powierzchni) u pacjentów z ciężką SA leczoną zabiegowo, co istotnie różniło ich od grupy z ciężką SA leczoną zachowawczo. Podobnie, dystans 6-cio minutowego marszu wydłużył się jedynie w grupie leczonej zabiegowo. Dystans 6 MWT i poziom NT-proBNP istotnie korelowały ze wszystkimi parametrami deformacji 3D oraz z globalnym odkształceniem podłużnym i uśrednionym okrężnym w metodzie 2D. Analizując wartość prognostyczną odkształcenia i parametrów klinicznych, wyznaczono krzywe ROC i

stwierdzono, że dystans 6 MWT, NT-proBNP, 2D i 3D GLS odznaczały się wysoką wartością predykcijną dla zgonu i podwójnie oraz potrójnie złożonego punktu końcowego. Zaproponowano wartości odcięcia dla 6MWT 300 m, NT-proBNP 1000 pg/ml, LAVI 34 ml/m², 3D GLS 10%, a ich znaczenie potwierdzono za pomocą krzywych przeżycia Kaplana- Meiera. Niezależnymi predyktorami zgonu w rocznej obserwacji były: skrócony dystans sześciominutowego marszu, obniżony 3D GLS i zwiększony indeks objętości lewego przedsionka oraz obecność niewydolności nerek.

Wnioski

Ocena funkcji LK wykazała zmniejszenie frakcji wyrzutowej LK serca ocenionej wizualnie i metodą 3D oraz progresję masy mięśnia LK w ocenie 2D i 3D wraz ze zwiększaniem się stopnia SA. Podobnie parametry odkształcenia 2D i 3D pogarszały się wraz z narastaniem stopnia zwężenia zastawki aortalnej.

W analizie po 12 miesiącach jedynie u osób po leczeniu operacyjnym SA stwierdzono poprawę parametrów odkształcenia 2D i 3D oraz obniżenie masy mięśnia lewej komory. Wszystkie parametry odkształcenia 3D uległy istotnej statystycznie poprawie w grupie pacjentów leczonych inwazyjnie w przeciwieństwie do grupy leczonej zachowawczo. Spośród parametrów odkształcenia 2D, numerycznie wszystkie uległy poprawie w grupie leczonej zabiegowo, jednak jedynie zmiana odkształcenia podłużnego osiągnęła istotność statystyczną.

Ponadto, zaawansowanie SA korelowało istotnie z odkształceniem podłużnym w ocenie dwu- i trójwymiarowej. Globalna funkcja lewej komory oceniona za pomocą większości parametrów deformacji 3D korelowała z poziomem NT-proBNP oraz tolerancją wysiłku, podczas gdy w ocenie 2D dotyczyło to jedynie globalnego odkształcenia podłużnego i uśrednionego okrężnego.

Najsilniejszymi predyktorami zgonu, jak również podwójnie i potrójnie złożonego punktu końcowego były: skrócony dystans 6-cio minutowego marszu, podwyższona wartość NT-

proBNP, obniżona wartość globalnego odkształcenia podłużnego (z przewagą 3D GLS).
Proponowane wartości odcięcia, których znaczenie potwierdzono w analizie Kaplana-Meiera
to: 6MWT<300 metrów, NT-proBNP>1000 pg, LAVI> 34 ml/m², 3D GLS<10%.

Podsumowanie

Uzyskane w pracy wyniki dokumentują, że parametry odkształcenia 2D i 3D, a w szczególności globalne odkształcenie podłużne 3D dostarczają obiektywnego, ilościowego narzędzia w ocenie stopnia zaawansowania, progresji oraz wyników leczenia zwężenia aortalnego, oferując ponadto informację prognostyczną w obserwacji wielomiesięcznej. Spójne wyniki uzyskane w pracy uzasadniają szersze wykorzystywanie tej nowoczesnej techniki w praktyce klinicznej wraz z tak uznanymi parametrami oceny klinicznej w kardiologii jak poziom NT-proBNP oraz test sześciominutowego marszu.

Streszczenie w języku angielskim

Introduction

Aortic stenosis (AS) is currently the most common valvular heart disease in developed countries, its incidence increases with the global increase in average age of the population, and it is along with coronary artery disease, one of the most common indications for cardiac surgery or percutaneous valve implantation. In many clinical scenarios, the myocardium deformation analysis using two- and three- dimensional speckle-tracking echocardiography (2D STE and 3D STE) provides still insufficiently verified tools for multidirectional, quantitative assessment of the left ventricle (LV) whose function is critical in the diagnosis and selection of treatment methods for patients with AS.

Aims

In addition to the quantitative characteristics of the LV function in patients at various stages of AS assessed using 2D STE and 3D STE at baseline and in the follow-up study after a 12-month period, the aim of this study was to assess the correlation of AS severity with deformation parameters and with exercise tolerance as well as with NT-proBNP level. The AS progression and LV function were also assessed after 12 months of follow-up depending on the surgical treatment used. Moreover, an important goal of this study was to assess the prognostic value of echocardiographic and clinical parameters during the one-year follow- up.

Methods

A total of 142 patients took part in the study, including 111 with AS (74 patients with severe and 37 with progressive AS). All patients underwent full transthoracic echocardiographic examination together with three-dimensional probe assessment, based on which patients were classified into individual groups (severe AS, progressive AS, and control group). In addition, exercise tolerance rated by the 6MWT test was assumed, NT-proBNP levels were determined, and patients with clinical indications were qualified for coronary angiography. The obtained

echocardiographic images were analyzed using 2D STE and 3D STE techniques at EchoPAC workstation. After 12 months, the patient or loved ones were contacted by phone to obtain information on the complication-free survival and aortic valve replacement (AVR) experiences, inviting patients for a follow-up visit. Clinical and echocardiographic reassessment was performed, including sub-analysis in the subgroups of patients with severe AS, treated surgically and those treated conservatively.

Results

In the quantitative assessment of left ventricular function using 2D and 3D speckle-tracking technique, the absolute values of global longitudinal, circumferential and radial strain decreased consistently as the degree of aortic stenosis increased (in decreasing order in the control, progressive AS and severe AS group). In clinical assessment of patients with AS, the shortest distance of 6MWT and the highest NT-proBNP values were recorded in the group with severe AS. After a one- year period of observation, the lowest values of longitudinal, circumferential and radial deformation in 2D and 3D as well as the shortest distance of 6MWT and the highest NT-proBNP values were observed in the group with severe AS not subjected to surgery. When analyzing changes in the myocardium deformation parameters over a 12-month follow-up, an improvement was observed in the global 2D deformation and in all 3D deformation parameters (longitudinal, circumferential and radial deformation, and in surface area) in patients with severe AS who were surgically treated. This significantly differentiated them from the group of patients with severe AS subjected to conservative treatment. Similarly, the 6-minute walking distance was only extended in the surgically treated group. The 6MWT distance and NT-proBNP level significantly correlated with all 3D deformation parameters and with the global longitudinal and mean circumferential deformation in 2D method. The ROC curves were determined when the prognostic value of deformation and clinical parameters was analyzed; and it was found that the 6MWT distance, NT-proBNP, 2D and 3D GLS were characterized by a high predictive value for

death and a double and triple composite endpoint. Proposed cut-off values were as follows: for 6MWT 300 meters, NT-proBNP 1000 pg/ml, LAVI 34 ml/m², and 3D GLS 10%, while their significance was confirmed using Kaplan-Meier survival curves. Independent predictors of death in one-year follow up were: shortened 6-minute walking distance, reduced 3D GLS and increased left atrial volume index, and the presence of renal failure.

Conclusions

The assessment of LV function revealed a decrease in the heart's LV ejection fraction assessed visually and in 3D, as well as progression of the LV muscle mass in 2D and 3D, together with increasing AS degree. Similarly, 2D and 3D deformation parameters deteriorated as the degree of aortic stenosis increased.

After 12 months of study, it was only in AS patients who were treated surgically that an improvement was achieved, it referred to the 2D and 3D deformation parameters and the reduced left ventricular muscle mass. All 3D deformation parameters improved statistically in the group of patients treated invasively as opposed to the group treated conservatively. Of the 2D deformation parameters, numerically all have improved in the surgically treated group, however only a change in the longitudinal deformation achieved statistical significance.

In addition, the severity of AS significantly correlated with longitudinal deformation in two- and three-dimensional assessment. The global left ventricular function assessed using 3D deformation parameters correlated with NT-proBNP level and exercise tolerance, while in 2D assessment it only concerned global longitudinal and mean circumferential deformation.

The strongest predictors of death, as well as double and triple composite endpoints were: a shortened 6-minute walk distance, increased NT-proBNP value, and a reduced longitudinal global deformation (with predominance of 3D GLS). The proposed cut-off values, significance of which was confirmed in the Kaplan-Meier analysis are as follows: 6MWT <300 meters, NT-proBNP > 1000 pg/ml, LAVI > 34 ml / m², 3D GLS <10%.

Summary

The study results present that 2D and 3D deformation parameters, particularly global longitudinal 3D deformation provide an objective, quantitative tool in assessing severity, progression and results of the aortic stenosis treatment, while also offering a prognostic factor in the longterm observation. Consistent results obtained in the study justify a wider use of this modern technique in clinical practice together with the well-recognized clinical assessment parameters such as NT-proBNP level and 6-minute walk test used in cardiology.