

Echografische evaluatie van de rechterventrikelfunctie en prognostische waarde ervan bij hartfalen met gevrijwaarde functie: stand van zaken en perspectieven

Sibille Lejeune, Anne-Catherine Pouleur
Cardiovasculaire afdeling, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussel



Sibille Lejeune (links) en
 Anne-Catherine Pouleur (rechts)

Hartfalen met gevrijwaarde ejectiefractie is een syndroom dat wordt gekenmerkt door symptomen van hartfalen zonder daling van de linkerventrikelejectiefractie. Het hart van die patiënten trekt normaal samen, maar de relaxatie verloopt niet correct, waardoor de vullingsdrukken stijgen om het hartdebiet op peil te houden. Die drukstijging kan stroomopwaarts invloed uitoefenen op de longcirculatie en op de functie van het rechterventrikel. Een verstoorde rechterventrikelfunctie is prognostisch ongunstig. Echografische evaluatie van de rechterventrikelfunctie is echter moeilijk gezien de geometrie en de positie van het rechterventrikel in de thorax. Daarom wordt actief gezocht naar nieuwe, betrouwbare meetmethoden. Eén daarvan is onderzoek van de vervorming van het myocard door tracking van echografische akoestische markers (*speckle tracking strain*).

Inleiding

In België hebben meer dan 200.000 mensen hartfalen, het is de belangrijkste oorzaak van ziekenhuisopname na de leeftijd van 65 jaar. Ongeveer **de helft van die patiënten vertoont een hartfalen met gevrijwaarde ejectiefractie (HFpEF) en dat percentage stijgt met circa 1% per jaar, terwijl het percentage hartfalen met gedaalde ejectiefractie (HFrEF) daalt** (1, 2). De patiënten vertonen dyspneu, perifeer oedeem en inspanningsintolerantie met een ogenschijnlijk normale linkerventrikelejectiefractie bij echocardiografie. Hartfalen met gevrijwaarde ejectiefractie is niet te wijten aan contractiestoornissen, maar aan **afwijkingen bij de relaxatie** (actief fenomeen) **en/of de compliance** (vermogen tot passieve uitrekking van het myocard) van het linkerventrikel, waardoor het ventrikel zich minder goed vult en de druk stroomopwaarts in de voorkamer en de longaders stijgt. De drukstijging in de longcirculatie kan op termijn invloed hebben op de functie van het rechterventrikel (RV).

Het **rechterventrikel** werd lang beschouwd als een hartholte die eigenlijk niet absoluut noodzakelijk is. Nu is echter duidelijk geworden dat het RV **actief deelneemt aan de totale hartfunctie en dat rechterventrikeldisfunctie prognostisch ongunstig is**, zowel bij HFrEF (3-5) als bij HFpEF (6-8). Bij patiënten met een HFpEF kan een achteruitgang van de linkerventrikelfunctie niet worden gebruikt als criterium om verergering van de ziekte te evalueren. Daarom moeten we zoeken naar andere follow-upparameters.

Ondanks de groeiende belangstelling voor de rechterventrikelfunctie blijft het moeilijk die te evalueren. Het RV is sikkelvormig, waardoor het moeilijk is de functie ervan bij echografie te meten. **De huidige richtlijnen pleiten dan ook voor meting van meerdere parameters waaronder de fractional area change (FAC), weefseldopplerbeeldvorming afgeleid van de snelheid van de systolische golf over de**

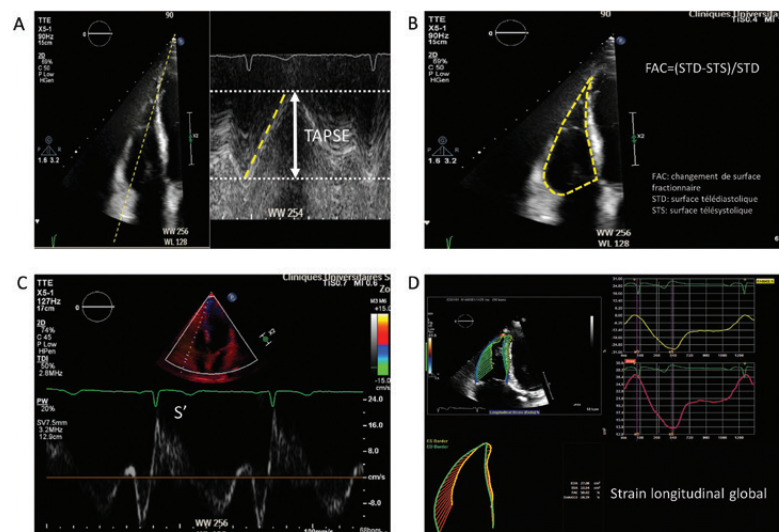
tricuspidalisannulus (S') en de systolische verplaatsing van de tricuspidalisannulus bij M-mode-echografie (TAPSE) (9) (Figuur 1). De rechterventrikelfunctie kan echter het best worden gemeten door berekening van de ejectiefractie op beelden van een MRI van het hart (cMRI) (Figuur 2). Een MRI is

een duur onderzoek, dat niet overal kan worden uitgevoerd. Daarom wordt gezocht naar nieuwe echografische technieken. **Beeldvorming van de vervorming van het myocard door tracking van de verplaatsing van natuurlijke akoestische markers (speckle tracking strain)** blijkt een nieuwe,

Figuur 1:

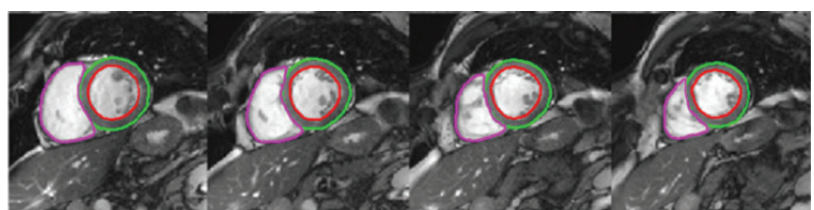
Echografische evaluatie van de functie van het rechterventrikel.

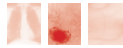
- De systolische excursie van de tricuspidalisannulus (TAPSE) bij M-mode-echografie is gemakkelijk te meten, ook als de beeldkwaliteit slecht is, maar weerspiegelt enkel de longitudinale functie van de vrije wand van het RV.
- Fractional area change (FAC):** meet het verschil in ventrikeloppervlakte op echografische beelden in systole en diastole en weerspiegelt de totale functie van het RV. De variabiliteit is echter hoog.
- Meting van de S'-golf heeft een geringere prognostische waarde dan de andere parameters.
- De globale longitudinale *strain* (GLS) door tracking van *speckles* is een interessant alternatief, dat echter in de gewone praktijk nog niet veel wordt uitgevoerd.



Figuur 2:

Bij MRI wordt de functie van het rechterventrikel gemeten door de omtrek van het rechterventrikel (in het roze) tijdens de systole en de diastole te schetsen op coupes door de kleine as.





betrouwbare methode te zijn om mechanische veranderingen van het RV te evalueren. De variabiliteit ervan is aanvaardbaar en de precisie hangt minder af van de hoek van het echografische beeld dan bij gebruik van andere parameters (10-13).

Methoden om de functie van het rechterventrikel te meten (Figuur 1)

Systolische verplaatsing van de tricuspidalisannulus (TAPSE) (Figuur 1A) is de parameter die in de gewone praktijk het vaakst wordt gebruikt. Die kan gemakkelijk worden gemeten, ook als de beeldkwaliteit slecht is, maar weerspiegelt enkel de longitudinale functie van de vrije wand van het RV en hangt af van de hoek van het echografische beeld. Die beperkingen gelden ook voor meting van de S' (Figuur 1C) bij weefseldoppler. Dat laatste onderzoek heeft overigens een minder goede prognostische waarde. De **fractional area change (FAC) (Figuur 1B)** weerspiegelt de totale functie van het RV, maar de resultaten verschillen sterk van de ene onderzoeker tot de andere en ook als eenzelfde onderzoeker het onderzoek herhaalt. Daardoor is het moeilijk in de praktijk te gebruiken (9, 14).

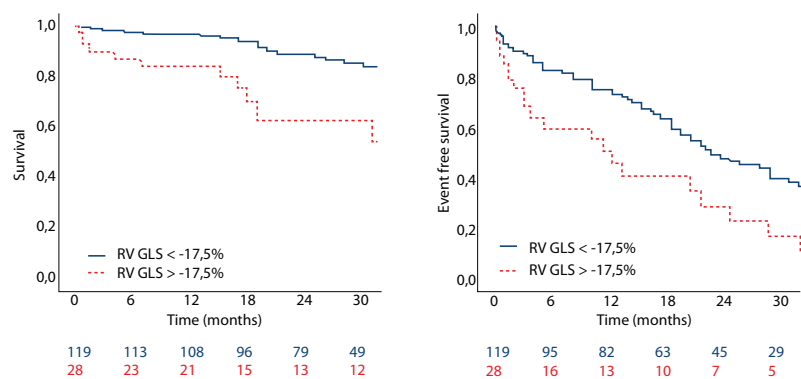
Onlangs is de **globale longitudinale strain (Figuur 1D)** voorgesteld voor echografische evaluatie van de rechterventrikelfunctie. De *strain* (S) is een parameter zonder fysische eenheid, die de vervorming van een voorwerp ten opzichte van zijn oorspronkelijke vorm weergeeft. De *strain* wordt uitgedrukt in percentuele verandering ten opzichte van de oorspronkelijke vorm: $S = \Delta L/L_0$ waarbij S de longitudinale *strain* weergeeft, ΔL de absolute lengteverandering en L_0 de initiële lengte. De *strain* krijgt een positieve waarde toebedeeld als de afstand tussen de gemeten punten toeneemt (verlenging), en een negatieve als de afstand korter wordt. Aangezien de systolische verkorting wordt gemeten, wordt de globale longitudinale *strain* van het rechterventrikel uitgedrukt in een negatieve waarde. Die techniek analyseert de verplaatsing van het myocard tijdens de hartcyclus en doet dat door **speckles** [natuurlijke akoes-

tische markers) in het tweedimensionale ultrasone beeld te volgen. De geometrische verplaatsing van elke *speckle* geeft de lokale weefselbeweging weer.

studies hebben bovendien verschillen in *strain* aangetoond volgens de leeftijd en het geslacht (19), wat het nog moeilijker maakt normaalwaarden op te stellen.

Figuur 3:

Kaplan-Meier-curven die het verschil tonen in optreden van hartfalen en/of de totale sterfte volgens de rechterventrikelfunctie te oordelen naar de globale longitudinale strain.



Lejeune S, Roy C, Ciocea V, Slimani A, de Meester C, Amzulescu M, et al. Right Ventricular Global Longitudinal Strain and Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography. 2020.

Meting van de globale longitudinale *strain* van het rechterventrikel moet worden gevalideerd bij proefdieren (met sonomicrometrie) en in studies bij de mens die de *strain* vergelijken met de ejectiefractie gemeten bij MRI (12, 15, 16). Het is bewezen dat er een significante correlatie bestaat tussen beide (Pearson-correlatiecoëfficiënt $R = -0,50$ tot $-0,80$) en met de TAPSE ($R = -0,547$ tot $-0,83$) en de FAC ($R = -0,213$ tot $-0,73$) (17). Die parameter bekijkt het septum én de vrije wand van het RV en hangt niet af van de hoek van het beeld en correleert dan ook beter met de MRI-metingen dan de klassieke parameters.

Een technische beperking van de *strain* is de **kwaliteit van de tweedimensionale beeldvorming**. Die moet goed zijn voor *tracking* van het myocard tijdens de hartcyclus. Problemen die een routinegebruik in de weg staan, zijn een gebrek aan standaardisering en de variabiliteit van de normaalwaarden naargelang van de gebruikte software (11, 13, 18). Meerdere

Rechterventrikeldisfunctie bij HFpEF

Minstens een vijfde tot 30-50% van de patiënten met een HFpEF vertoont afwijkingen van de rechterventrikelfunctie (20). **Meerdere mechanismen spelen daarbij mee**, vooral een stijging van de longdruk door de verhoogde vullingsdrukken, maar ook subtiele afwijkingen van de functie van het linkerventrikel, waardoor het septum minder goed bijdraagt tot de functie van het RV. Ook atriumfibrillatie (frequent bij HFpEF) heeft weerslag op de rechterventrikelfunctie (21). De gegevens over de prognostische waarde van rechterventrikeldisfunctie te oordelen naar de TAPSE, de FAC of de S' bij patiënten met een HFpEF zijn tegenstrijdig. In de studie van Melenovsky et coll. (6) correleerde rechterventrikeldisfunctie gedefinieerd als een $FAC < 35\%$ sterk met de sterfte bij patiënten met overgewicht en gevorderd hartfalen, wat niet zo was bij patiënten met een minder ernstig hartfalen (22). In andere studies hadden de FAC en de TAPSE een prognostische

waarde bij univariate analyse, maar waren ze geen onafhankelijke voorspellers van ongewenste evenementen [7, 23]. Ook studies die de rechterventrikelfunctie hebben gemeten met MRI, hebben tegenstrijdige resultaten opgeleverd [24, 25]. **De globale longitudinale strain daarentegen is een belangrijke voorspeller van ongewenste evenementen gebleken** (ziekenhuisopname wegens hartfalen en overlijden, **figuur 3**), ongeacht andere belangrijke klinische gegevens zoals de nierfunctie, de body mass index en het hemoglobinegehalte [7, 8]. Al bij al leert de literatuur [20] dat rechterventrikeldisfunctie correleert met een hoger risico op ziekenhuisopname en overlijden bij patiënten met HFpEF.

Conclusie

Hartfalen met gevrijwaarde ejectiefractie heeft gevolgen voor de rechterventrikelfunctie. Rechterventrikeldisfunctie verhoogt het risico op overlijden en ziekenhuisopname. Daarom zou de rechterventrikelfunctie routinegewijs moeten worden gemeten bij die patiënten, ook al zijn de therapeutische mogelijkheden nog beperkt. We zouden patiënten dan vaker kunnen volgen en de comorbiditeit en de stuwingsintensiever behandelen. Het is nog niet duidelijk hoe de rechterventrikelfunctie het beste kan worden geëvalueerd, maar de gegevens over speckle tracking strain zijn bemoedigend. De globale longitudinale strain correleert immers goed met de MRI-metingen, is reproduceerbaar en heeft extra prognostische waarde naast de andere klinische en echografische parameters. Er moet echter nog een belangrijke inspanning worden geleverd om de software te standaardiseren. Pas dan kan die methode in de routine worden gebruikt.

Referenties

1. Policies OEoHSa. Belgium: Country Health Profile 2017, State of Health in the EU. OECD publishing, Paris/ European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels. 2017.
2. Devroey D, Van Casteren V. The incidence and first-year mortality of heart failure in Belgium: a 2-year nationwide prospective registration. *International journal of clinical practice*. 2010;64:330-5.
3. Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI, Iskandrian AE, Bittner V, Perry GJ, et al. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation*. 2010;121:252-8.
4. Gulati A, Ismail TF, Jabbour A, Alpendurada F, Guha K, Ismail NA, et al. The prevalence and prognostic significance of right ventricular systolic dysfunction in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2013;128:1623-33.
5. Pouleur AC, Rousseau MF, Ahn SA, Amzulescu M, Demeure F, de Meester C, et al. Right Ventricular Systolic Dysfunction Assessed by Cardiac Magnetic Resonance Is a Strong Predictor of Cardiovascular Death After Coronary Bypass Grafting. *The Annals of thoracic surgery*. 2016;101:2176-84.
6. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *European heart journal*. 2014;35:3452-62.
7. Bosch L, Lam CSP, Gong L, Chan SP, Sim D, Yeo D, et al. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2017;19:1664-71.
8. Lejeune S, Roy C, Ciocea V, Slimani A, de Meester C, Amzulescu M, et al. Right Ventricular Global Longitudinal Strain and Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2020.
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16:233-70.
10. de Groote P, Fertin M, Goeminne C, Petyt G, Peyrot S, Foucher-Hossein C, et al. Right ventricular systolic function for risk stratification in patients with stable left ventricular systolic dysfunction: comparison of radionuclide angiography to echodoppler parameters. *European heart journal*. 2012;33:2672-9.
11. Tadic M, Pieske-Kraigher E, Cuspidi C, Morris DA, Burkhardt F, Baudisch A, et al. Right ventricular strain in heart failure: Clinical perspective. *Archives of cardiovascular diseases*. 2017;110:562-71.
12. Park JH, Negishi K, Kwon DH, Popovic ZB, Grimm RA, Marwick TH. Validation of global longitudinal strain and strain rate as reliable markers of right ventricular dysfunction: comparison with cardiac magnetic resonance and outcome. *Journal of cardiovascular ultrasound*. 2014;22:113-20.
13. Il'Giovine ZJ, Mulder H, Chiswell K, Arges K, Tomfohr J, Hashmi A, et al. Right Ventricular Longitudinal Strain Reproducibility Using Vendor-Dependent and Vendor-Independent Software. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2018;31:721-32.e5.
14. Hoette S, Creuze N, Gunther S, Montani D, Savale L, Jais X, et al. RV Fractional Area Change and TAPSE as Predictors of Severe Right Ventricular Dysfunction in Pulmonary Hypertension: A CMR Study. *Lung*. 2018;196:157-64.
15. Lu KJ, Chen JX, Profitis K, Kearney LG, DeSilva D, Smith G, et al. Right ventricular global longitudinal strain is an independent predictor of right ventricular function: a multimodality study of cardiac magnetic resonance imaging, real time three-dimensional echocardiography and speckle tracking echocardiography. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2015;32:966-74.
16. Giusca S, Dambrauskaite V, Scheurwegs C, D'Hooge J, Claus P, Herbots L, et al. Deformation imaging describes right ventricular function better than longitudinal displacement of the tricuspid ring. *Heart*. 2010;96:281-8.
17. Lee JH, Park JH. Strain Analysis of the Right Ventricle Using Two-dimensional Echocardiography. *Journal of cardiovascular imaging*. 2018;26:111-24.
18. Morris DA, Krisper M, Nakatani S, Kohncke C, Otsuji Y, Belyavskiy E, et al. Normal range and usefulness of right ventricular systolic strain to detect subtle right ventricular systolic abnormalities in patients with heart failure: a multicentre study. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2017;18:212-23.
19. Muraru D, Onciul S, Peluso D, Soriani N, Cucchini U, Aruta P, et al. Sex- and Method-Specific Reference Values for Right Ventricular Strain by 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2016;9:e003866.
20. Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Lam CS, Geelhoed B, et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *European journal of heart failure*. 2016;18:1472-87.
21. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*. 2018;20:16-37.
22. Shah AM, Cikes M, Prasad N, Li G, Getchevski S, Claggett B, et al. Echocardiographic Features of Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74:2858-73.
23. Damy T, Viallet C, Lairez O, Deswarte G, Paulino A, Maison P, et al. Comparison of four right ventricular systolic echocardiographic parameters to predict adverse outcomes in chronic heart failure. *European journal of heart failure*. 2009;11:818-24.
24. Aschauer S, Kammerlander AA, Zotter-Tufaro C, Ristl R, Pfaffenberger S, Bachmann A, et al. The right heart in heart failure with preserved ejection fraction: insights from cardiac magnetic resonance imaging and invasive haemodynamics. *European journal of heart failure*. 2016;18:71-80.
25. Goliash G, Zotter-Tufaro C, Aschauer S, Duca F, Koell B, Kammerlander AA, et al. Outcome in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Role of Myocardial Structure and Right Ventricular Performance. *PLoS one*. 2015;10:e0134479.