

Jämförelse mellan ekokardiografiska metoder vid bedömning av vänsterkammarmfunktion hos kvinnliga bröstcancerpatienter

Sarah Andersson Nyberg & Martina Lesjak

Examensarbete, 15 hp, kandidatuppsats
Biomedicinsk laboratorievetenskap, Klinisk fysiologi
Jönköping, Maj 2015

Handledare: Louise Rundkvist Universitetsadjunkt, Johnny Nijm Överläkare, PhD

Examinator: Rachel De Basso Universitets lektor

Sammanfattning

Ekokardiografi är en mycket användbar teknik som bland annat kan bedöma vänsterkammarens funktion hos hjärtat med hjälp av ejektionsfraktion (EF) och global longitudinell strain (GLS). EF är idag den metoden som används mest vid bedömning av vänsterkammarens funktion och beräknas enligt Simpsons biplanmetod. GLS är en ny metod som mäter myokardiets deformation och har i tidigare studier visat sig vara en känslig metod och kan upptäcka förändringar i myokardiet tidigare än EF. Vid behandling av bröstcancer kan hjärtat påverkas toxiskt och därmed genomgår denna patientgrupp regelbundna kontroller med ekokardiografi.

Syftet med denna studie är att jämföra två ekokardiografiska metoder hos 20 stycken kvinnliga bröstcancerpatienter. Jämförelser har gjorts mellan EF beräknat med Simpsons biplanmetod (EFbi) och GLS samt mellan EFbi och EF beräknat från GLS (EFGLS). Detta är en kvantitativ retrospektiv studie där data insamlats mellan oktober-december 2014 på avdelningen klinisk fysiologi vid Länssjukhuset Ryhov i Jönköping. Den analysmetod som använts är McNemar's test samt kappavärde. Resultatet av studien visar att EFbi och GLS gav en dålig överensstämmelse mellan metoderna och en rimlig överensstämmelse sågs mellan EFbi och EFGLS. Slutsatsen har dragits utifrån kappavärdet.

Nyckelord: Global Longitudinell Strain (GLS), Ejektionsfraktion (EF), Speckle tracking, Kardiotoxiskt.

Summary

A comparison of echocardiography methods for assessment of left ventricular function in female breast cancer patients

Echocardiography is a useful technique which can value the function of the left chamber of the heart by using ejection fraction (EF) and global longitudinal strain (GLS). Today EF is the most common method in assessments of the left chamber function and is calculated by Simpson's biplanemethod. GLS is a new method that measures the myocardial deformation. It has been proved to be a sensitive method and can detect changes in the myocardium earlier than EF.

The purpose of this study is to compare two echocardiographic methods among 20 female breast cancer patients. Comparisons have been made between EF calculated with Simpson's biplanemethod (EF_{bi}) and GLS, and between EF_{bi} and EF calculated by GLS (EF_{GLS}). This is a quantitative retrospective study. The data used in this study was collected between October – December 2014 at the Department of Clinical Physiology at the Hospital Ryhov in Jönköping. The method used to analyse the results was McNemar's test and Kappa value. The results of the study showed that EF_{bi} and GLS gave a modest correspondence between the methods. A reasonable correspondence were observed between EF_{bi} and EF_{GLS}. The conclusion has been drawn from the kappa value.

Keywords: Global Longitudinal Strain (GLS), Ejection fraction (EF), Speckle tracking, Cardiotoxic.

Innehållsförteckning

Inledning	1
Bakgrund	1
Hjärtats Anatomi & Fysiologi	1
Ultraljud	2
Ejektionsfraktion	3
Strain.....	4
Två dimensionell speckle tracking	5
Bröstcancerbehandling och kardiotoxicitet	6
Syfte	7
Material och metod	7
Urval	7
Datainsamling	7
Statistik analys	8
Etiska överväganden	9
Resultat	10
Diskussion	12
Slutsatser	16
Omnämmanden	16
Referenser	17
Bilagor	21

Inledning

Överlevnaden hos patienter som insjuknat i bröstcancer har ökat under de senaste åren. Detta är dels tack vare tidigare diagnos, införandet av kombinationskemoterapi samt att strålnings-tekniken har utvecklats. Dock har det visat sig att behandlingen är kardiotoxisk och kan ge långsiktiga risker i form av kardiovaskulära sjukdomar. Det är därför viktigt att följa patienterna under cancerbehandlingen med regelbundna ekokardiografiska undersökningar, för att kontrollera hjärtats funktion (1,2).

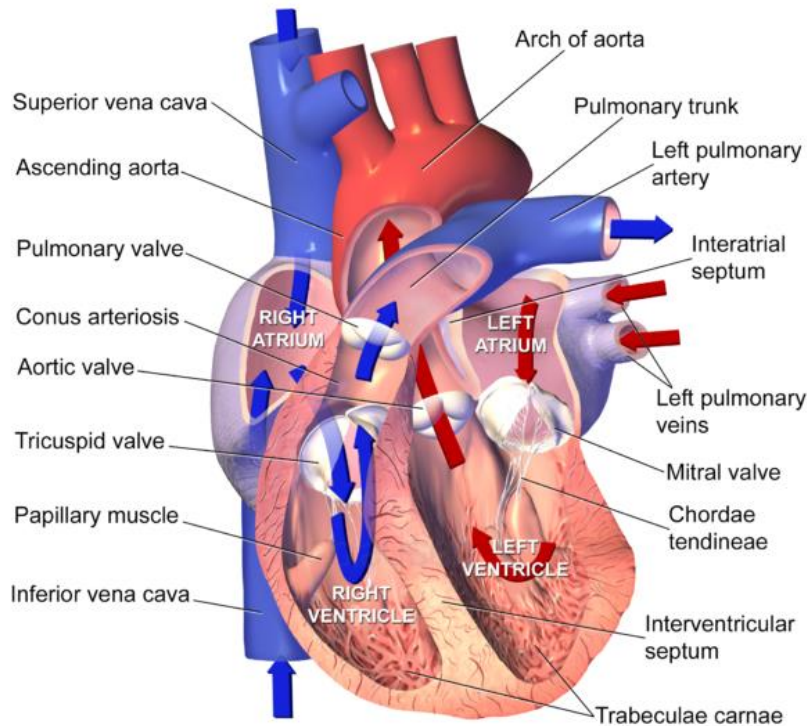
Ejektionsfraktion (EF) är en standardmätning som mäts med ekokardiografi och används för att bedöma vänsterkammarens funktion (3). En annan ny metod som har dykt upp inom eko-kardiografi är strain som ger ett mått på myokardiets deformation. Detta är en känslig metod och kan ge en tidigare upptäckt av myokarddysfunktion (4).

Inga tidigare studier har hittats där jämförelse mellan EF som beräknas med Simpsons biplanmetod (EFbi) och EF som erhålls från GLS (EFGLS) har gjorts. Jämförelsen mellan EFbi och global longitudinell strain (GLS) finns det tidigare studier gjorda på. Detta är dock ett nytt område inom ekokardiografi och flera studier behöver genomföras inom området för att stärka metoden.

Bakgrund

Hjärtats Anatomi & Fysiologi

Hjärtat är beläget något åt vänster i mediastinum och hjärtspetsen, apex, pekar snett nedåt åt vänster. Hjärtat är ett viktigt organ som har i uppgift att förse kroppen med syre. Syrefattigt blod pumpas ut från höger kammare via arteria pulmonalis till lungorna för syresättning. Blodet återvänder till vänster förmak och vidare till vänsterkammare som pumpar ut syrerikt blod i stora kretsloppet via aorta. Hjärtat omges av hjärtsäcken, perikardium, som består utav två skikt. Mellan dessa skikt finns en liten mängd vätska som har i uppgift att minska friktionen mellan hjärtat och perikardium under hjärtcykeln. Det inre skiktet av perikardium kallas epikardium och är sammanvuxet med hjärtat och utgör det yttrelagret av hjärtväggen. Myokardium bildar det mittersta lagret av hjärtväggen och utgörs av muskulatur. Det inre lagret består av endokardium som är ett tunt epitelskikt (5,6). Hjärtat har fyra klaffar mitralis-, tricuspidalis-, pulmonalis- och aortaklaffen vilket presenteras i figur 1.



Figur 1. Schematisk bild av hjärtat där olika strukturer namngivits (7)

Hjärtcykeln delas in i systole och diastole som representerar kontraktionsfasen samt fyllnadsfasen. Diastole delas i sin tur in i fyra faser, isovolymetriska relaxationsfasen, snabba fyllnadsfasen, distansen och kontraktionsfasen. Systole delas in i två faser, isovolymetriska kontraktionsfasen och ejektionsfasen (6).

Ultraljud

Kardiologen Inge Elder och fysikern Hellmuth Hertz startade utvecklingen av ekokardiografi i Sverige för drygt femtio år sedan (8). Ekokardiografi avbildar hjärtat med hjälp av ultraljud och är den mest använda hjärtavbildningsmodaliteten (9).

Ultraljud som sänds in i kroppen sprids med en konstant hastighet på 1540 m/s (10) och reflekteras vid gränssytan mellan vävnader med olika densitet. En del av ekot återvänder till proben och ger en avbildning av hjärtat. Doppler tekniken inom ultraljud möjliggör en noggrann mätning av både blodflöde och myokardets hastighet (9).

Ejektionsfraktion

Prestationsförmågan hos hjärtat bestäms till stor del av vänsterkammarens systoliska funktion. Faktorer som bestämmer den systoliska vänsterkammarfunktionen är preload, afterload, kontraktiliteten hos myokardiet samt hjärtfrekvensen. Med ekokardiografi är vänsterkammarens systoliska funktion en av de viktigaste mätningarna som görs och EF är ett primärt mått på denna funktion. Fördelarna med vänsterkammarens EF är att måttet kan följas upp och jämföras under tid samt att det har etablerats i kliniska rutiner i många år. EF är ett mått som kan mätas med många olika avbildningstekniker t.ex. med magnetresonanstomografi (MR) (11,12). MR är referensstandard när det gäller bedömning av vänsterkammarens volym. Detta beror på den höga bildkvalitén som kan urskilja blod från vävnad samt den noggranna volymberäkningen (12).

Idag görs mätningarna av EF med hjälp av Simpsons biplanmetod som är standardmetoden inom ekokardiografi. European Association of Ekokardiografi rekommenderar att denna metod används vid mätning av systolisk funktion (11).

Vänsterkammarens systoliska funktion uttrycker slagvolymen som en procentandel utifrån slutdiastoliska volymen vilket ger EF. Markeringar läggs längs endokardiet i apikal två- och fyrkammarvy där volymer beräknas i slutdiastole och slutsystole med hjälp av Simpsons biplanmetod. När volymerna är beräknade används nedanstående formel för uträkning av EF.

$$EF = (EDV - ESV) / EDV * 100$$

EDV- slutdiastoliska volymen, ESV - slutsystoliska volymen (10,11).

Äldre metoder som användes innan Simpsons biplanmetod var M-mode och linjära metoder. Dessa är inte längre rekommenderade av American and european societies of echocardiography (12).

En annan metod för att bedöma vänsterkammarens funktion är eyeball tekniken. Den bygger på en visuell uppskattning av hur myokardväggen rör sig. Detta är en subjektiv bedömning och är mycket operatörsberoende (4).

Tredimensionell (3D) ekokardiografi är också en metod som kan användas för att beräkna EF. 3D ger en snabbare möjlighet till mätning av volymer än Simpsons biplanmetod med tvådimensionell (2D) ekokardiografi (11).

Referensvärden för EF (13):

Normalt >55%

Lätt nedsatt 45-54%

Måttligt nedsatt 30-44%

Uttalat nedsatt <30%

Strain

Strain är en ny metod inom ekokardiografi som används för att bedöma myokardiets deformation. Strain uttrycks i procent och värdet kan vara positivt eller negativt. Vid positiv strain sker en förlängning av myokardiet och vid negativ sker en förkortning. För 2D objekt kan deformation mätas i flera riktningar (4,14).

Vid bedömning av myokardiets kontraktionsförmåga måste väggrörelse (hastighet och förskjutning) och väggdeformation åtskiljas. Då myokardiet förskjuts och hela myokardiet rör sig med samma hastighet, sker ingen deformation. Då myokardiets segment rör sig i olika hastighet sker en deformation. Deformationen tillåter att passiv och aktiv myokardrörelse kan skiljas åt.

Väggrörelsen hos kammaren är positionsberoende då den apikala delen drar med sig den basala delen. Detta gör att både väggrörelsehastigheten samt väggförskjutningen ökar från apex till basen. En del av rörelsen i basen är en effekt av den apikala kontraktionen (4).

Strain är ett komplex mätvärde som påverkas av många olika parametrar. Bland annat sker det en deformation i tre olika plan longitudinell, cirkulär och radiell riktning (14,15).

Vid mätning av longitudinell strain delas myokardiet in i sex segment där varje segment representeras av ett strain värde. Indelning görs i två-, tre- och fyrkammarvy. Värdena summeras och ger global longitudinell strain (10).

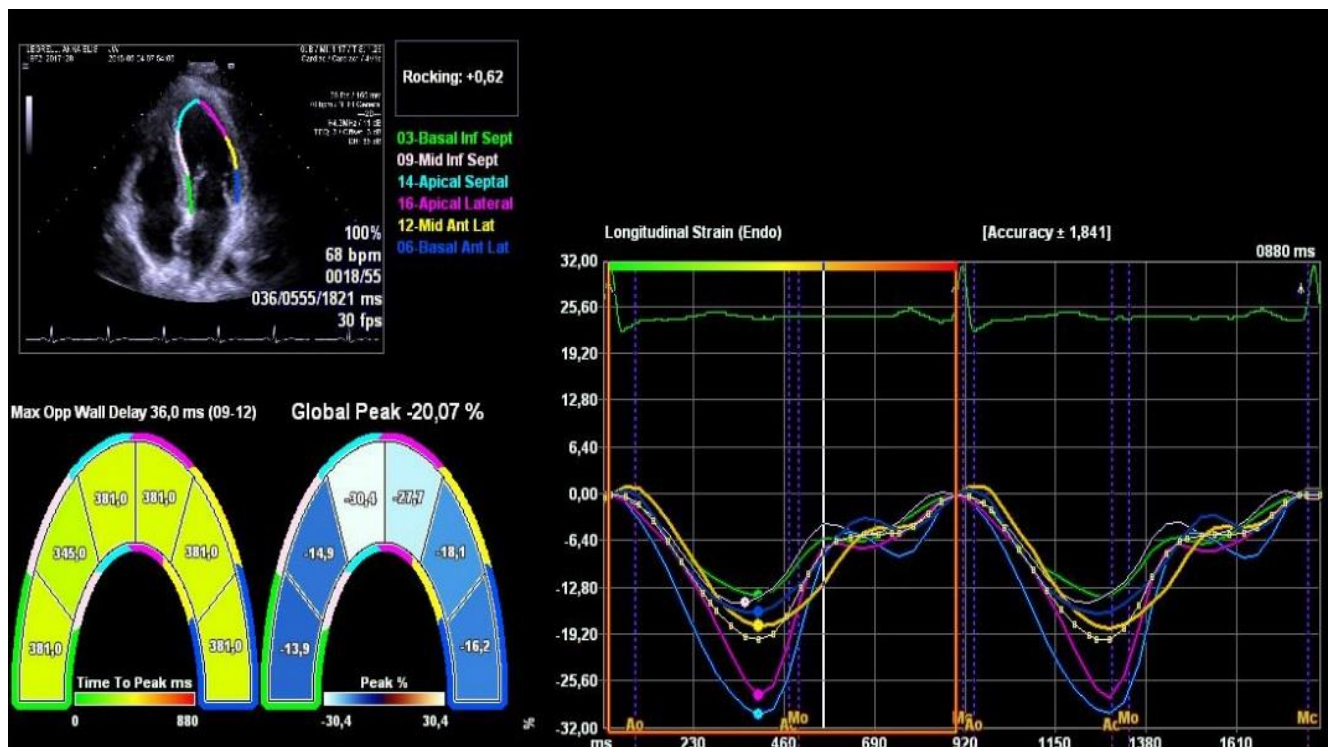
Referensvärden för GLS% hos kvinnor (16).

Ålder (år)	GLS %
<40	-17,9 ± 2,1
40-60	-17,6 ± 2,1
>60	-15,9 ± 2,4
Alla	-17,4 ± 2,3

Två dimensionell speckle tracking

Speckle tracking är en ny icke-doppler metod som används för att erhålla strain (17). Hos myokardiet finns det oregelbundna strukturer som kallas speckles (10), dessa speckles finns jämnt fördelade över hela myokardiet. Vid speckle tracking sker en registrering av speckles från bild till bild. Den förskjutning som uppstår hos varje speckle representerar den lokala väggrörelsen. Rörelsemönstret hos myokardvävnaden representeras av rörelsen hos speckles (17).

Ekokardiografiska bilder erhålls från parasternala samt apikala vyer och bearbetas offline. För att kunna erhålla strain behövs hög bildupplösningens kvalitet och en hög frame rate (FPS, *Frame Per Second*). Dock behövs endast en hjärtcykel för att inhämta denna data (17). Den optimala frame rate som används ligger mellan 50-70 FPS (16). För låg FPS ger ett dåligt resultat då varje speckle blir svår att följa från bild till bild på grund av den låga hastigheten (18,19). Om FPS ökar över det optimala intervallet påverkas rumsupplösningen som då minskar (16). Fördelen med speckle tracking är att mätningen av speckles görs i två dimensioner längst myokardväggens riktning och är därmed vinkel oberoende (4).



Figur 2. Global longitudinell strain (GLS) beräknat med speckle tracking i fyrkammervy

Bröstcancerbehandling och kardiotoxicitet

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen hos kvinnor i Sverige. Under 2013 drabbades 9123 kvinnor av bröstcancer. Detta är en ökning av fall under perioden 1970-2013 (20).

Cancer behandlingen har under de senare åren förbättrats vilket resulterat i en signifikant överlevnad (21). År 2011 var överlevnaden hos kvinnor 80 %, 10 år efter diagnos (22).

Dagens cytostatikaterapi har kardiovaskulära biverkningar då den är kardiotoxisk och kan orsaka t.ex. hjärtsvikt och kardiomyopati (1). Cytostatikan är riktad mot cancercellerna men den kan även påverka andra delar av kroppen. Mekanismen bakom kardiotoxicitet är varierande beroende på vilken typ av cytostatika som används. En del läkemedel skadar cellerna direkt och kan i sin tur orsaka hjärtsäcksinflammation. Det finns även läkemedel som påverkar koagulationssystemet och detta kan orsaka trombosbildning (23).

Kardiotoxicitet kan uppkomma i subakut, akut eller kroniskt tillstånd. Vid akut eller subakut kardiotoxicitets förekommer förändringar hos QT- tiden i EKG på grund av supraventrikulära och ventrikulära arytmier. Det kan även uppkomma akuta koronara -, perikardit - och myokardit symtom.

Kronisk kardiotoxicitet börjar vanligen som en asymtomatisk systolisk vänsterkammardysfunktion. Diastolisk vänsterkammardysfunktion förekommer också både i kombination med den systoliska dysfunktionen eller ensam. Dysfunktionen kan leda till en kronisk kardiomyopati som skulle kunna vara dödlig. Kronisk kardiotoxicitet delas in i två undergrupper beroende på symtom. Den första undergruppen har symtom tidigt, inom ett år efter avslutad behandling. Den andra undergruppen uppvisar symtom först ett år efter avslutad behandling (23).

Patienter som genomgår cytostatikabehandling ska genomgå regelbundna ekokardiografiska kontroller för att följa upp hur hjärtat påverkas under behandling.

EF är ett viktigt mätvärde att följa hos patienter under pågående bröstcancer behandling (1,23)

Syfte

Syftet med arbete är att jämföra olika ekokardiografiska metoder som ger ett mått på vänsterkammarfunktionen hos bröstcancerpatienter under pågående cancerbehandling. Dels genom att jämföra hur ejektionsfraktion beräknat med Simpsons biplanmetod ställs i förhållande till global longitudinell strain, samt ejektionsfraktion som erhållits från global longitudinell strain.

Material och metod

Detta är en retrospektiv studie med kvantitativ ansats med ett urval på 20 stycken kvinnliga bröstcancerpatienter. Studien jämför två olika metoder inom ekokardiografi där undersökningarna genomfördes under 2014. Det material som använts till denna studie är vetenskapliga artiklar, litteratur samt data som insamlats med hjälp av programvaran Syngo Dynamics Siemens Medical Solutions, USA.

Urval

Urvalet bestod av 20 stycken kvinnliga bröstcancer patienter mellan åldrarna 39-90. Patienterna valdes ut mellan oktober – december 2014 då de genomgått en ekokardiografisk undersökning under cancerbehandling. Undersökningen genomfördes på avdelningen för klinisk fysiologi Länssjukhuset Ryhov i Jönköping. Bröstcancerpatienter valdes för att tillvägagångssättet av den ekokardiografiska undersökningen inkluderar strain mätning i rutinen, vilket inte ingår i en standard undersökning.

Datainsamling

Data har hämtats på avdelningen klinisk fysiologi vid Länssjukhuset Ryhov i Jönköping. Undersökningarna genomfördes på avdelningens ultraljudsapparater (Siemens Acuson SC2000, USA). Biomedicinska analytiker har utfört en standard undersökning för patienter under pågående bröstcancerbehandling enligt gällande metodbeskrivning. Projektionerna har tagits då patienten legat i vänster sidoläge i apikala två- och fyrkammerwyer. Markeringar placerades längst endokardiet och volymer beräknades med hjälp av eSie Left Heart programmet. Även vid longitudinell strain placerades markeringar längs endokardiet och beräknades med VVI (Velocity Vector Imaging) programmet (24).

Patientlistor drogs ut av ansvarig läkare där personnummer fanns tillgängligt som användes för att söka fram värdena EFbi, EFGLS och GLS från undersökningarna.

Programmet Syngo Dynamics, Siemens Medical Solutions USA (syngo), lagrar undersökningarna digitalt och data insamlades via detta program. En del värden fanns inte sparade hos vissa patienter i syngo, dessa värden hämtades från någon av avdelningens fyra ultraljudsapparater. Personnummer användes även här för att söka fram undersökningarna.

EF fanns beräknad hos samtliga patienter i syngo enligt Simpson biplanmetod. GLS samt EFGLS värdena återfanns också i syngo, bortsett från sex patienter där värdena återfanns i någon av de fyra ultraljudapparaterna. Ett medelvärde av GLS beräknades utifrån apikal två- och fyrcammarvy.

Statistik analys

Rådata fördes in i microsoft office excel professional plus 2013 där korstabeller och demografisk data sammanställdes. IBM SPSS statistics användes till att analysera data med hjälp av McNemar's test och kappavärde. McNemar's test användes då parvisa observationer gjordes utifrån korstabeller för att se om det förekom någon statistisk signifikant skillnad mellan grupperna. Testet användes vid båda jämförelserna med en signifikans nivå på 5 %, $P < 0,05$.

Ett kappavärde beräknades för att se hur överstämelsen såg ut mellan de två metoderna. Vid beräkning av kappavärdet fås en kvot mellan 0-1. Ett värde närmare ett ger en bättre överensstämmelse än ett värde närmare noll. Denna kvot kan dock vara negativ vilket innebär att överensstämmelsen är mindre än den förväntade vid slumpen (25).

Kappavärde	Överensstämmelse
< 0,00	Dålig
0,00-0,20	Lätt
0,21-0,40	Rimlig
0,41-0,60	God
0,61-0,80	Stor
0,81-1,00	Nästan perfekt

Etiska överväganden

Ett tillstånd för att genomföra denna studie gavs av avdelningschefen Patrik Skogvard på klinisk fysiologi vid Länsjukhuset Ryhov i Jönköping. Den insamlade data har hanterats konfidentiellt samt förvarats på Länsjukhuset Ryhov. Alla patienter har avidentifierats i arbetet enligt sekretesslagen. En etisk egengranskning har utförts för denna studie enligt anvisningar från Högskolan i Jönköping (Bilaga 1).

Resultat

I studien analyserades värden från 20 stycken kvinnliga bröstcancerpatienter mellan åldrarna 39-90. Värden som samlades in var EFbi, GLS och EFGLS. Dessa värden har insamlats från tidigare utförda ekokardiografisk undersökningar och analyserats mellan varje patient.

Demografisk data redovisas i tabell 1 där variabler ålder, längd, vikt, BMI, EF, GLS och EFGLS presenteras.

Tabell 1. Demografisk data över de 20 deltagarna. Ålder redovisas i antal medan övriga variabler redovisas med medelvärde, standardavvikelse och spridning

Variabler	Deltagare
Ålder <40 (n)	1
40-60 (n)	6
>60 (n)	13
Längd (cm)	167,8 ± 5,8 155-178
Vikt (kg)	72,9 ± 11,8 49-90
BMI	25,9 ± 4,7 16,42-37,04
EFbi (%)	55,6 ± 5,9 38-65
GLS (%)	-17,1 ± 3,2 12,2-24,3
EFGLS (%)	53,2 ± 7,9 38-71

BMI = Body Mass Index, EFbi = Ejektionsfraktion simpson biplan, GLS = Global Longitudinell Strain, EFGLS = Ejektionsfraktion Global Longitudinell Strain.

I tabell 2 visas en jämförelse mellan EFbi och EFGLS i en korstabell. Patienter med EFbi >55% delas in i gruppen normal och EFbi <55% delas in i gruppen icke normal. EFGLS delas också in i grupperna normal och icke normal utifrån samma referensvärden.

Under EFbi indelning normal samt icke normal återfinns 14 respektive 6 patienter. Under EFGLS indelning normal samt icke normal återfinns 7 respektive 13 patienter.

Tabell 2. Korstabell mellan EFGLS och EFbi

EFbi			
EFGLS	Normal	Icke normal	Antal
Normal	7	0	7
Icke normal	7	6	13
Antal	14	6	20

EFGLS = Ejektionsfraktion Global Longitudinell Strain, EFbi = Ejektionsfraktion simpson biplan.

Denna jämförelse gav ett p-värde på 0,016 vilket är under signifikans nivån på 0,05. Detta ger en statistisk signifikant skillnad mellan grupperna EFbi och EFGLS.

Kappavärdet på 0,375 gav en rimlig överensstämmelse mellan EFbi och EFGLS.

I tabell 3 visas en jämförelse mellan EFbi och GLS i en korstabell. EFbi har delats in i normal och icke normal. Normal representeras av EFbi >55% och icke normal av EFbi <55%. GLS har också delats upp i normal och icke normal utifrån referensvärden som är kön- och åldersrelaterade <40 år (-17,9 ± 2,1), 40-60 år (-17,6 ± 2,1), >60 år (-15,9 ± 2,4) (16).

Under EFbi indelning av normal och icke normal återfinns 14 respektive 6 patienter. Under GLS indelning av normal och icke normal återfinns 10 respektive 10 patienter.

Tabell 3. Korstabell mellan GLS och EFbi

EFbi			
GLS	Normal	Icke normal	Antal
Normal	6	4	10
Icke normal	8	2	10
Antal	14	6	20

GLS = Global Longitudinell Strain, EFbi = Ejektionsfraktion simpson biplan.

Jämförelse av GLS och EFbi ger ett p-värde på 0,388. Detta är större än signifikant nivån på 0,05 vilket inte ger en statistisk signifikant skillnad mellan grupperna GLS och EFbi.

Kappavärdet mellan EFbi och GLS gav -0,200 vilket gav en dålig överensstämmelse mellan metoderna.

Diskussion

I denna studie gjordes en av jämförelserna mellan EFbi och GLS där resultaten analyserades med McNemar's test och kappavärde. Kappavärdet gav en dålig överensstämmelse mellan metoderna EFbi och GLS. I en tidigare review artikel av Thavendiranathan P et. Al har GLS visat sig vara en mer sensitiv teknik än EF (1). Artikeln har sammanställt resultatet från flera olika studier där patientens ålder, teknik och cancer har varierat. Resultatet av artikeln visar att deformationen hos hjärtat via strain inträffar tidigare än förändringar av vänsterkammarens EF. I denna studie har endast värden från ett tillfälle inhämtats vilket gör att förändringar under tid inte kan observeras. Det finns inget som styrker att den dåliga överensstämmelsen beror på att GLS förändras tidigare än EFbi. Dock visar tabell 3 att åtta patienter har ett normalt EFbi och ett icke normalt GLS värde vilket kan tyda på att GLS förändras tidigare än EFbi och därmed stämmer överens med tidigare nämnda artikelns forsknings resultat.

McNemar's test gav ingen statistisk signifikant skillnad mellan metoderna EFbi och GLS. När p-värdet beräknades observerades patienter i gruppen EFbi normal och jämfördes med gruppen GLS normal. Vilket gav en differens på fyra patienter. Samma jämförelse gjordes mellan gruppen EFbi icke normal och gruppen GLS icke normal vilket också gav en differens på fyra patienter. Detta kan vara anledningen till att det inte gav någon statistisk signifikant skillnad i McNemar's test då fyra patienter inte ger en stor gruppsskillnad. T.ex. om en patient skulle ha ett EFbi värde som kategoriserats i gruppen normal samt ett GLS värde som kategoriserats i gruppen icke normal, ger detta en miss-match. Detta inkluderades inte vid analysen av McNemar's test. Detta värde är intressant att studera för att se om metoderna skiljer sig åt. P-värdet vid McNemar's test kan därmed inte representera denna miss-match jämförelse.

Referensvärdena för GLS har ett litet intervall inom de tre åldersgrupperna. I denna studie var det sex patienter som fick ett GLS värde över referensintervallet för normal och placerades därför i gruppen icke normal. Alla dessa patienter hade ett EFbi värde som var normalt samt EFGLS normalt med bortfall på en patient. Detta kan vara ett stort måtfel i denna studie då patienter som har ett GLS värde över referensintervallet placeras i den icke normala gruppen. Detta kan vara en anledning till vidareforskning av referensvärdena för GLS för att säkerställa en optimal bedömning.

I jämförelsen mellan EFbi och EFGLS finns en statistik signifikant skillnad mellan metoderna då p-värdet var under signifikansnivån. Kappavärdet gav en rimlig överensstämmelse mellan metoderna. EFbi och EFGLS går under samma referensvärden och borde korrelera bra med varandra då värdena kommer från samma patient. Inga tidigare studier har hittats där metoderna EFbi och EFGLS har jämförts med varandra.

Den biomedicinska analytikern (BMA) har en viktig roll vid mätning av både GLS och EF. Det krävs en korrekt bedömning vid avgränsningen av endokardiet vid både GLS och EF mätning för att få ett tillförlitligt värde. Ett tränat öga kan upptäcka värden som inte korrelerar med eye ball tekniken, detta kräver erfarenhet. Därför är det viktigt att den som utför undersökningen har kunskapen och erfarenhet om hur EF och GLS mäts. GLS är en ny metod för många BMA på klinisk fysiologi i Jönköping vilket kan ge missvisande värden då erfarenhet saknas. I denna studie har olika BMA gjort mätningarna vilket skulle kunna vara en felkälla då uppfattningen om var endokardiets avgränsning går kan variera. Resultatet kan därav bli missvisande.

Bildkvalitén på de hjärtbilder som tas med ekokardiografi har stor betydelse för mätning av volymerna i vänsterkammaren. Det har visats i en studie att magnetresonans (MR) är bättre än två dimensionell ekokardiografi när det kommer till volymmätning (12). I en annan studie har det visats att GLS beräknat med metoden speckle tracking ger en bra korrelation med MR. Korrelationen gällde både friskt myokard segment och infarktömråden (4). Detta är en bra anledning till att använda metoden mer då tillgängligheten av MR inte är lika stor som ekokardiografi. Undersökningen med MR tar även längre tid och kräver mer förberedelser, det är inte heller alla sjukhus som har en MR på plats. Det finns flera kontraindikationer vid MR som t.ex. patienter med pacemaker eller personer med klaustrofobi som kan ha svårt att genomföra undersökningen då undersökningen utförs i ett trångt utrymme.

Vid ekokardiografi är patientens storlek en faktor som kan påverka bildkvalitén då proben får ett ökat avstånd till hjärtat om patienten är stor. I denna studie hade deltagarna ett body mass index (BMI) medelvärde på 25,9 vilket är gränsen till överviktig. Detta kan vara något som har påverkat bildkvalitén och i sin tur påverkat EF och GLS värdet då endokardiet kan blir svårare att avgränsa.

Kontrastmedel är ett tillägg som kan användas för att förbättra bildkvalitet. Det har visats i en studie att tillägg av kontrast ger en förbättrad bildkvalitet (26), detta kan vara av vikt vid extra noggrann mätningar där endokardiet bör ge en skarp avgränsning till hålrummet.

En tidigare studie gjorde en jämförelse av vänsterkammarmarkfunktionen genom att beräkna deformationen med 2D speckle tracking och 3D speckle tracking. Resultatet i denna studie visade att 3D speckle tracking var avsevärt mindre tidskrävande än 2D speckle tracking (27). I denna studie har GLS beräknats med 2D speckle tracking, dock skulle 3D ekokardiografi kunna vara den framtida användningen vid ekokardiografiska undersökningar då den även ger en bättre korrelation till MR volymbestämning än 2D (11).

Cytostatikabehandling har en toxisk påverkan på hjärtat och GLS värdet sjunker tidigare än EF värdet (1). Hos patienter med hjärtsvikts kan EF värdet vara normalt trots att vänsterkammarmarkfunktion är nedsatt (11). En av de vanligaste biverkningarna vid behandling av bröstcancer är hjärtsvikt (1). GLS kan därför vara ett alternativ till EF då metoden kan upptäcka förändringar hos myokardiet tidigare. Detta gör att cancerbehandlingen kan avslutas i tid innan hjärtat har utvecklat en betydande hjärtsvikt.

Det finns begränsat med studier på hur radioterapi påverkar hjärtat toxiskt. Två tidigare studier visade ett lägre GLS värde hos kvinnor med vänstersidig bröstcancer direkt efter radioterapi. Dock fick dessa patienter även cytostatika behandling vilket gör det svårt att avgöra om de minskade GLS värdet berodde på radioterapin eller på cytostatika behandlingen (28,29). I denna studie har patienternas cancerbehandling inte tagits i åtanke. När det gäller bedömning av bröstcancerpatienter under behandling tittar onkologen mycket på EF värdet. Det finns betydande dokumentation av den kliniska användbarheten av EF som ger både information om prognos och t.ex. när behandling ska avslutas (11). Där av väger detta värde tungt vid bedömning av vänsterkammarmarkfunktion och har stort inflytande vid bedömning hos bröstcancerpatienter. GLS värdet är däremot inte lika etablerat kliniskt och har inte samma tyngd som EF. Detta kan vara en bidragande faktor till att GLS inte används i samma utsträckning som EF.

Mätningarna har gjorts enbart i apikal två- samt fyrkammarmark då resultaten av EF och EFGLS skulle bli så likvärdiga som möjligt. Detta är en felkälla då GLS vanligtvis mäts i två-, tre- och fyrkammarmark. Vanligtvis erhålls 18 segment ur de tre olika vyerna, i denna studie har endast 12 segment erhållits och medelvärdet har eventuellt påverkats. Om detta har påverkat resultatet och i så fall hur mycket går inte att säga.

Idag används EF som ett betydande värde för när en cancerbehandling ska avbrytas. Om GLS som är en känslig metod börjar användas mer och får samma inflytande som EF har idag när det gäller avbrytande av cancerbehandling, kan förändringar i myokardiet upptäckas tidigare. Detta har positiva fördelar då behandling kan avslutas innan hjärtat påverkats allt för negativt. Det kan även leda till överdiagnostisering på grund av att strain är en känslig metod.

Resultatet i denna studie representerar 20 stycken kvinnliga bröstcancerpatienter vilket inte är representativt för hela populationen, en större urvalsgrupp bör undersökas för att ge ett tillförlitligt resultat. Det har dock gjorts en jämförelse mellan individen vilket gör att resultatet av denna studie även skulle kunna vara representativ för övrig patientgrupper. Andra patientgrupper skulle kunna ha användning av GLS. T.ex. skulle det kunna vara gynnsamt att använda GLS vid frågeställning som hjärtsvikt då en del patienter kan ha en normal EF trots sin hjärtsvikt.

Vidare studie bör genomföras inom GLS för att påvisa dess fördelar samt nackdelar för att eventuellt kunna bli en större del av framtidens kliniska verksamhet. Även studier inom värdet EFGLS bör genomföras för att påvisa om detta värde är lika tillförlitligt som EFbi. Om det visar sig att GLS är pålitligt och börjar användas mer kliniskt kan tid sparas då endast mätning med speckle tracking görs och ger både GLS och EFGLS.

Slutsatser

Jämförelser har gjorts mellan EFbi och GLS samt mellan EFbi och EFGLS hos 20 stycken bröstcancerpatienter under deras cancerbehandling. Denna studie visar att en rimlig överensstämmelse finns mellan EFbi och EFGLS. Däremot visar jämförelsen mellan GLS och EFbi en dålig överensstämmelse mellan metoderna.

Omnämmanden

Ett stort tack till Louise Rundkvist för all hjälp och vägledning vi fått under dessa veckor. Även ett stort tack till Johnny Nijm för all hjälp vid insamling av data på Ryhov.

Referenser

1. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, Plana J C, Woo A, Marwick T. *Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy : A Systematic Review*. Journal of the American College of Cardiology, 2014, Vol.63(25), pp.2751-2768.
2. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens M HA, Bartelink H, Klijn J GM, et al. *Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer*. J Natl Cancer Inst 2007;99:365–75.
3. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. *Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2014;15:324–31.
4. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. *Strain and Strain Rate Imaging by Echocardiography - Basic Concepts and Clinical Applicability*. Current Cardiology Reviews, 2009, 5, 133-148.
5. Sonesson B, Sonesson G. 4. Uppl. *Anatomi och fysiologi*. Stockholm: Liber AB; 2006.
6. Tortora G J, Derrickson B. 13. Uppl. *Principles of Anatomy & Physiology*. Wiley & Sons; 2011.
7. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blausen_0457_Heart_SectionalAnatomy.png
. Hämtad 20/4 2015.
8. Jonson B, Wollmer P. 2. Uppl. *Klinisk fysiologi med nuklearmedicin och klinisk neuro-fysiologi*. Stockholm: Liber AB; 2001.
9. Paul M, Smith L, Monaghan M. *Echocardiography*. Medicine, 2010, Vol.38(7), pp.371-375.
10. Olsson A.4. Uppl. *Ekokardiografi*. Stockholm: Trycksaksspecialisten AB; 2014.

11. Sahlen A, Winter R. *How should we measure global and regional left ventricular systolic function?* Journal of Echocardiography, 2011, Vol.9(2), pp.41-50.
12. Wood P.W, Choy J.B, Nanda N.C, Becher H. *Left Ventricular Ejection Fraction and Volumes: It Depends on the Imaging Method.* Echocardiography, 2014, Vol.31(1), pp.87-100.
13. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P, et al. *Recommendations for chambers quantifications: A report from the american society of echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, develop in conjunction with the european association of echocardiography, a branch of the european society of cardiology.* J Am Soc Echocardiogr. 2005;18:1440-1463.
14. Marwick T.H. *Measurement of Strain and Strain Rate by Echocardiography: Ready for Prime Time?* Journal of the American College of Cardiology, 2006, Vol.47(7), pp.1313-1327.
15. Leung D.Y, Ng A.C.T. *Emerging Clinical Role of Strain Imaging in Echocardiography.* Heart, Lung and Circulation, 2010, Vol.19(3), pp.161-174.
16. Teske AJ, De Boeck BWL, Olimulder M, Prakken NH, Doevendans PA, Cramer MJ. *Echocardiographic assessment of regional right ventricular function. A head to head comparison between 2D-strain and tissue Doppler derived strain analysis.* J Am Soc Echocardiogr. 2007;21(3):275–83.
17. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. *Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography – from technical considerations to clinical applications.* J Am Soc Echocardiogr. 2007;49(19):1903–14.
18. Behar V, Adam D, Lysyanski P, Friedman Z. *Improving motion estimation by accounting for local image distorsion.* Ultrasonics. 2004;43(1):57–65.

19. Korinek J, Kjaergaard J, Sengupta PP, Yoshifuku S, McMahon EM, Cha SS, et al. *High spatial resolution speckle tracking improves accuracy of 2-dimensional strain measurements*. J Am Soc Echocardiogr. 2007;20(2):165–70.
20. Socialstyrelsen (2014) *Cancerincidensen i Sverige 2013- Nya diagnosticerade cancerfall 2013*.
Tillgänglig:
<http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19613/2014-12-10.pdf>
Hämtad 6/4-15.
21. Monsuez J-J, Charniot J-C, Vignat N, Artigou J-Y. *Cardiac side-effects of cancer chemotherapy*. International Journal of Cardiology, 2010, Vol.144(1), pp.3-15.
22. Socialstyrelsen (2013) *Cancer i siffror 2013 – populärvetenskapliga fakta om cancer*.
Tillgänglig: ,
<http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/19108/2013-6-5.pdf>
Hämtad 6/4-15.
23. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan D M. *Cardio-toxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention*. Journal of the National Cancer Institute, 2010, Vol.102(1), p.14-25.
24. Metodbeskrivning. Ultraljud hjärta. Versionsnummer 4.0. Jönköping, länsjukhuset Ryhov. Ansvarig: Homelius J, leg. Biomedicinsk analytiker. Godkänd av; Nijm J, överläkare avd. klinisk fysiologi. 2014-08 (cited 2015 Maj 15).
25. Landis J.R, Koch G.G. *The measurement of observer agreement for categorical data*. Biometrics, 1977, Vol.33(1), pp.159-174.
26. Nahar T, Croft L, Shapiro R, Fruchtman S, Diamond J, Henzlova M, et al. *Comparison of four echocardiographic techniques for measuring left ventricular ejection fraction*. The American Journal of Cardiology, 2000, Vol.86(12), pp.1358-1362.

27. Ting-Yan X, Jing Ping S, Alex Pui-wai L, Xing Sheng Y, Zhiqing O, Xiuxia L, et al. *Three-dimensional speckle strain echocardiography is more accurate and efficient than 2D strain in the evaluation of left ventricular function.* International Journal of Cardiology, 2014, Vol.176(2), pp.360-366.
28. Erven K, Florian A, Slagmolen P, Sweldens C, Jurcut R, Wildiers H, et al. *Subclinical cardiotoxicity detected by strain rate imaging up to 14 months after breast radiation therapy.* International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 85 (2013), pp. 1172–1178.
29. Erven K, Jurcut R, Weltens C, Giusca S, Ector J, Wildiers H, et al. *Acute radiation effects on cardiac function detected by strain rate imaging in breast cancer patients.* International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 79 (2011), pp. 1444–1451.

Bilagor

Bilaga 1. Etisk egengranskning.



EGENGRANSKNING VID EXAMENSARBETEN

Examensarbetets titel: Jämförelse mellan ekokardiografiska metoder vid bedömning av vänsterkammerfunktion hos kvinnliga bröstcancerpatienter

Student/studenter: Sarah Andersson Nyberg, Martina Lesjak

Handledare: Louise Rundkvist

	Ja	Tveksamt	Nej
1. Kan projektet innebära någon eller några av följande nackdelar för deltagaren (patient, försöksperson, informant)?			
a/ Medicinsk risk	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
b/ Smärta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
c/ Hot mot personlig integritet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
d/ Annat obehag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2. Kan det garanteras att deltagarna inte kan identifieras i resultatredovisningen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Är deltagandet i projektet frivilligt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
4. Kan en deltagare när som helst och utan angivande av skäl avbryta sitt deltagande?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
5. Innebär studien att personregister upprättas - om ja - vem ansvarar för registret och till vem anmäls registret? (registeransvarig person)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
6. Hur är den skriftliga informationen utformad?			
a/ Beskrivs projektet så att deltagarna förstår dess uppläggning och syfte. (Inga fackuttryck, klar svenska)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b/ Framgår det att vården eller andra insatser inte påverkas av beslut om att medverka eller avstå från medverkan?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c/ Framgår det att vården eller andra insatser inte påverkas om deltagaren avbryter sin medverkan?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Erbjuds försökspersonerna att ta del av forskningsresultatet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Ovanstående frågor är noga penetrerade och sanningsenligt besvarade.

Jönköping den 11/5-2015

Sarah Andersson Nyberg
.....

Martina Lesjak
.....
Student/studenter

Louise Rundkvist
.....
Handledare