

Myocardiale arbeid: plaats in de dagelijkse praktijk en toekomstperspectieven

Jürgen Duchenne

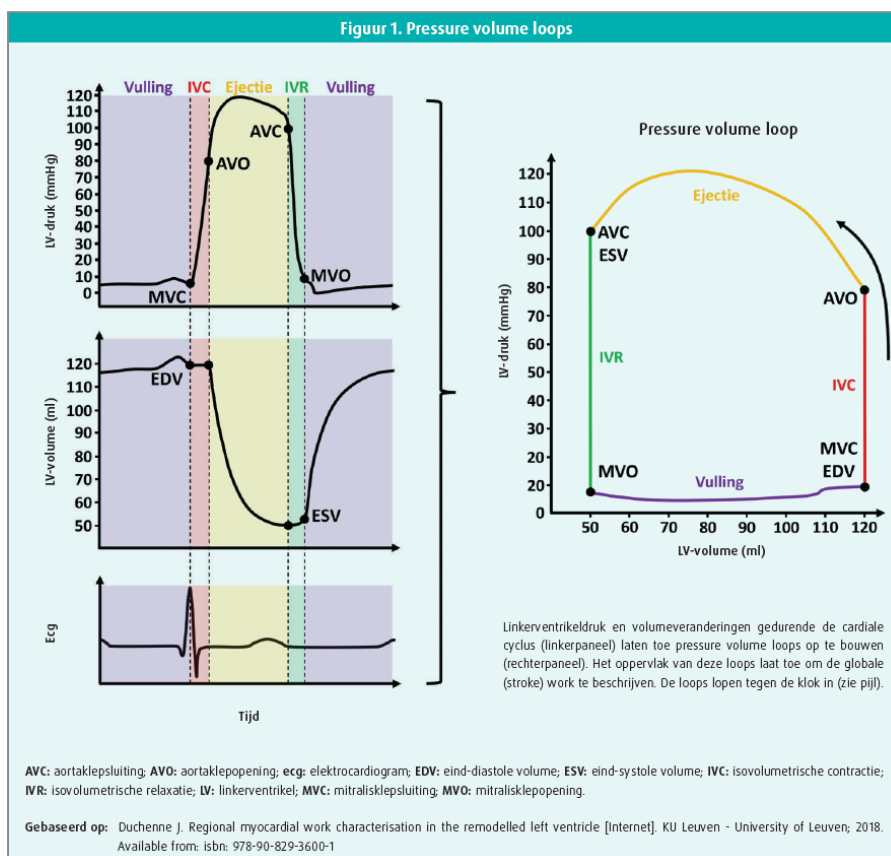
Myocardiale arbeid, een techniek om de functie van het linkerventrikel te meten met inachtneming van drukbelasting, ontstond in de jaren '60 en '70 met de introductie van *pressure volume loops*. De klinische toepasbaarheid bleef echter beperkt door de invasieve aard. Met de opkomst van myocardialedeformatie-analyses op echocardiografie, en specifiek speckletrackingechocardiografie, kreeg myocardiale arbeid recent meer aandacht. De daaruit voortvloeiende *pressure strain loops* laten daarbij de bepaling van zowel globale als regionale myocardiale arbeid toe.

In 2012 zorgden niet-invasieve drukschattingen voor een doorbraak, wat leidde tot een commerciële toepassing in 2018. De techniek heeft vooral zijn nut bij aandoeningen met regionale of globale verschillen in drukbelasting, zoals hartfalen met linkerbundeltakblok, ischemie, aortastenose en hypertensie. Hoewel het nog geen standaardtool is, biedt het een uniek potentieel door rekening te houden met drukbelasting van het linkerventrikel. Toekomstig onderzoek richt zich op bijkomende validatie, meer studieresultaten en mogelijke uitbreiding naar rechterventrikelmetingen.

Myocardiale arbeid: van globale naar regionale ventriculaire functie

Myocardiale arbeid - oftewel *myocardial work(load)* - is een elegante techniek om de ventriculaire functie te beschrijven, en een van de weinige technieken waarbij het effect van druk/belasting (*loading*) op deze ventriculaire functie wordt in acht genomen. De origine van myocardiale arbeid ligt in de jaren '60 en '70, met experimentele studies die geleid hebben tot de publicatie van *pressure volume loops* (PV-loops) (figuur 1).^{1,2} Het oppervlak van de linkerventrikel (LV)-PV-loops (*pressure*

volume loop area) toont daarbij een nauwe link met het globale myocardiale metabolisme (onder andere O_2 -consumptie), en wordt gebruikt om de globale (stroke) work en de contractiliteit van het LV te beschrijven. Hoewel PV-loops vaak worden behandeld in opleidingen cardiale fysiologie, hebben ze door hun invasieve aard nooit een brede toepassing gevonden in de klinische praktijk.

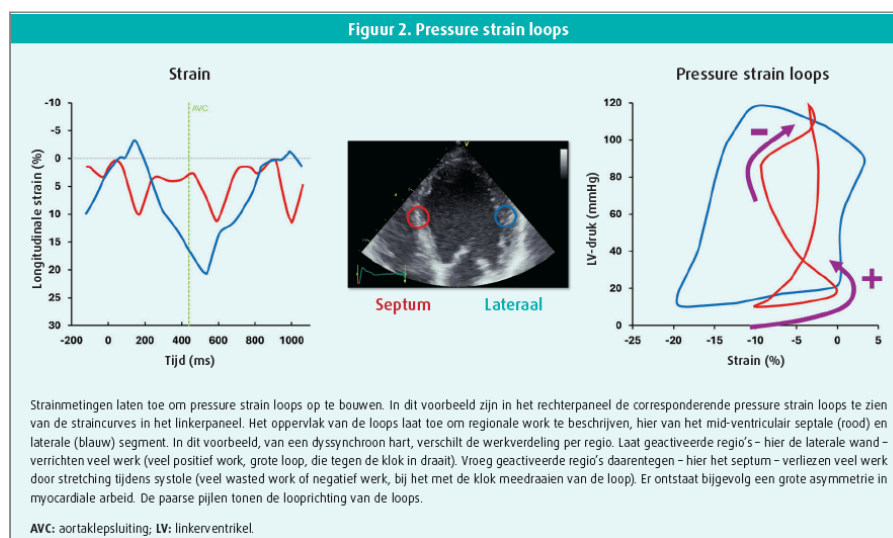


Speckletrackingechocardiografie (STE) moest klinisch in gebruik worden genomen voordat myocardiale arbeid meer in beeld kwam. STE wordt vooral toegepast voor de bepaling van strain, en in een klinische setting dan voornamelijk voor het beschrijven van globale LV-functie via globale longitudinale strain (GLS). GLS begint recentelijk meer terrein te winnen in de klinische praktijk, door zijn vermogen om (subtielere) afwijkingen in de systolische LV-functie te detecteren, in tegenstelling tot de meer conventioneel gebruikte linkerventrikelejectiefractie (LVEF).^{3,4}

Door strain op segmentniveau te gebruiken, kan myocardiale arbeid ook regionaal worden beschreven. De resulterende pressure strain loops kennen een

vergelijkbare interpretatie als hun globale evenknie, waarbij het regionale pressure strain loop area evenzeer nauw verwant blijkt te zijn aan regionaal myocardiaal metabolisme (onder andere glucoseconsumptie).^{5,6}

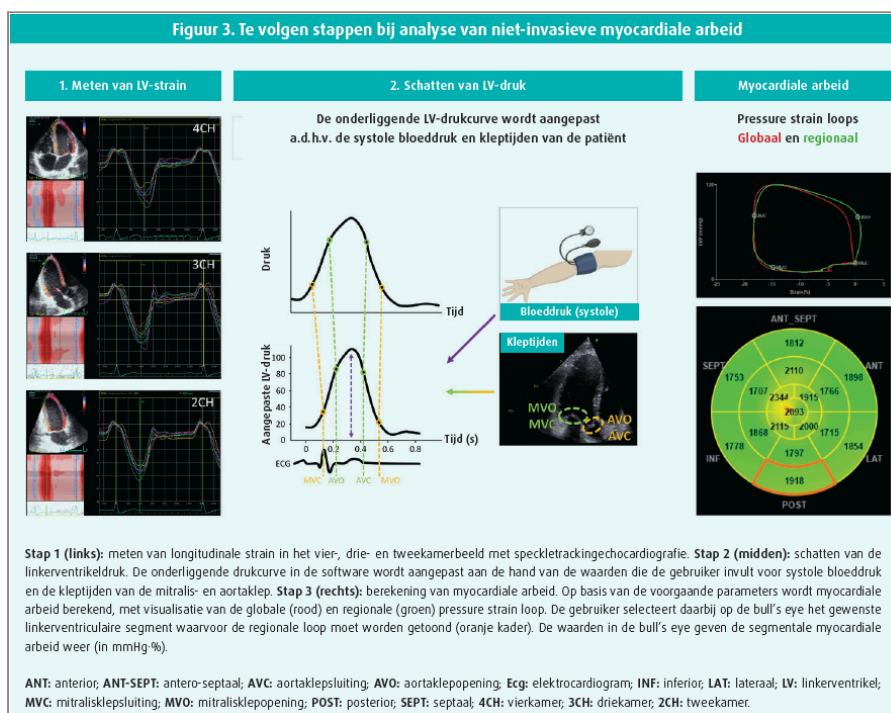
Regionale myocardiale arbeid is voornamelijk beschreven geweest in hartfalen met ventriculaire geleidingstoornissen zoals linkerbundeltakblok (LBTB) en de daaruit resulterende mechanische dyssynchronie op beeldvorming. Via strain kan deze dyssynchronie worden gevisualiseerd als een vroege systolische septale verkorting en daaropvolgende stretching. Tegelijkertijd vindt er een pre-stretch en daaropvolgende late verkorting van de laterale wand plaats (figuur 2).⁷ Door gebruik te maken van pressure strain loops valt zo de typische asymmetrische verdeling van myocardiale arbeid op in LBTB: met een lage septale en een hoge laterale pressure strain loop area. Deze asymmetrie in myocardiale arbeid wordt verondersteld aan de basis te liggen van remodellering van het myocard bij langdurige LBTB, ten gevolge van een onderbelasting en geleidelijke hypotrofie van het septum, en een overbelasting en geleidelijke hypertrofie van de laterale wand.⁶



Niet-invasieve drukschattingen: naar een klinische bruikbaarheid van myocardiale arbeid

Het gebruik van myocardiale arbeid in patiënten kende een grote sprong voorwaarts na het voorstellen van niet-invasieve LV-drukbepalingen in 2012.⁵ Op basis van invasieve drukmetingen in een twintigtal LBTB-patiënten

werd een referentie LV-drukcurve afgeleid, die gefit kan worden aan de individuele patiënt. De amplitude van de curve op de y-as wordt daarbij aangepast op basis van een standaard niet-invasieve systolische bloeddrukmeting, terwijl de opening en sluiting van de mitralis- en aortaklep op echocardiografie (visueel of met spectrale doppler) toelaat om de vorm van de curve in de x-as aan te passen. Verschillende studies hebben nadien aangetoond dat er een sterke relatie bestaat tussen deze niet-invasieve LV-drukschattingen en invasieve drukmetingen.^{5,8} Sinds 2018 maakt deze methode deel uit van het softwarepakket voor myocardiale arbeid in GE Healthcare's EchoPAC (Horten, NO) - momenteel de enige commerciële aanbieder van dergelijke software (figuur 3).



Normaalwaarden van myocardiale arbeid Sinds de release van deze commerciële software hebben verschillende studies getracht om normaalwaarden van myocardiale arbeid te bepalen.⁹⁻¹² Hoewel de waarden (licht) verschillen tussen deze studies, kan myocardiale arbeid van ruwweg 2200 mmHg·% worden aanzien als normaal, met work van ruwweg 1600 mmHg·% als ondergrens.¹² De metingen blijken ook relatief robuust, met een gelijkaardige variabiliteit als myocardiale strain, met een intra- en inter-observervariabiliteit van respectievelijk circa 14 % en 10 %.⁹

Klinische toepassingen van myocardiale arbeid

Sinds 2012 is myocardiale arbeid getest in een breed scala aan cardiale aandoeningen. Het merendeel van de bijna 800 studies op PubMed waarbij niet-invasieve myocardiale arbeid gebruikt wordt, werd gepubliceerd na 2018.

Echter, het is belangrijk te beseffen dat niet in elke aandoening het gebruik van myocardiale-arbeidsanalyse even nuttig is. Aangezien myocardiale arbeid het effect van verschillen in belasting (of *loading*) op ventriculaire functie beschrijft, is het gebruik ervan voornamelijk van nut in die aandoeningen waarbij effectief loadingveranderingen optreden. Dit kunnen globale veranderingen betreffen, zoals bijvoorbeeld in een globaal overbelast hart onder invloed van ernstige aortastenose of hypertensie. In aandoeningen met regionale loadingveranderingen, zoals bij dyssynchronie of ischemisch hartlijden, kan myocardiale-arbeidsanalyse ook van tel zijn.

Dyssynchronie

Zoals eerder aangehaald is het grootste aandeel aan studies met myocardiale arbeid te vinden in dyssynchronie en patiënten met hartfalen en LBTB-geleidingsstoornissen, en de behandeling ervan, namelijk cardiale resynchronisatietherapie (CRT). Een van de voornaamste multicentrische prospectieve studies werd verricht in 200 patiënten, mede geleid vanuit België.¹³ Een groot regionaal verschil in work tussen de septale en laterale wand (i.e. laag septaal en hoog lateraal) van ≥ 860 mmHg.% bleek een sterke voorspeller te zijn van volumetrische reverse remodellering 6 maanden na CRT, maar bleek ook de overleving van de patiënt 4 à 5 jaar na CRT te kunnen voorspellen. In een recente *head-to-head* vergelijking voor voorspelling van langetermijnoverleving van de patiënt na CRT, overklaste myocardiale arbeid ook de klassieke parameters van dyssynchronie die voordien voorgesteld werden in de PROSPECT-studie.¹⁴

Ischemie

Regionale myocardiale arbeid kan ook een rol spelen in het opsporen van zones at risk voor ischemie in acuut coronair syndroom. LV-segmenten met verminderde arbeidswaarden (≤ 1700 mmHg·%) ten gevolge van lage piek systolestrainwaarden en post-systole verkorting vertonen het hoogste risico. Vier of meer van deze segmenten samen vormen een disfunctioneel gebied dat een sterke associatie vertoonde met het optreden van een non-STEMI, met een hogere voorspellende kracht dan - in aflopende volgorde - regionale strain, globale myocardiale arbeid, GLS of LVEF.¹⁵

Aortastenose

Standaard niet-invasieve bloeddrukmetingen onderschatten vaak de hoge piek LV-drukwaarden van patiënten met ernstige aortastenose - en daarbij ook de myocardiale-arbeidswaarden. Recent hebben enkele studies echter aangetoond dat, door het optellen van de gemiddelde (met doppler bepaalde) drukgradiënt over de aortaklep boven op de gemeten systole bloeddruk, de werkelijke piek LV-druk nauw benaderd kan worden.^{16,17} Door gebruik te maken van deze 'gecorrigeerde' systole bloeddruk, wordt myocardiale arbeid hoger (en daarbij correcter) ingeschat bij ernstige aortastenose. Desondanks de verbetering in GLS en LVEF na transkatheter-aortakleplantatie (TAVI) zal myocardiale arbeid dan ook lager zijn dan voor de TAVI-procedure, ten gevolge van de correcte inschatting van het unloaden van het hart.^{16,17}

Hypertensie

Myocardiale-arbeidsanalyse laat dus toe om de loading die het hart ondervindt correcter in te schatten. Patiënten met ernstige hypertensie vertonen dan ook typisch hoge myocardiale-arbeidswaarden, terwijl hun LVEF en GLS vaak normaal is.¹⁸ Net zoals bij de asymmetrische remodelering in patiënten met een langdurig LBTB en asymmetrische arbeidsverdeling, zijn de langdurige hoge arbeidswaarden in patiënten met hypertensie voorgesteld als de drijvende factor van myocardiale hypertrofie.

Verder overzicht

De bovenstaande oplijsting is een beperkte bloemlezing van studies waarin het gebruik van niet-invasieve myocardiale- arbeidsanalyse in een klinische setting mooi potentieel toont. Een verder overzicht van andere voorname studies waarin myocardiale-arbeidsanalyse gebruikt werd, kan worden teruggevonden in enkele recente review-artikels.^{19,20}

Myocardiale arbeid - is het een 'tool or toy'? A.k.a. 'ready for the real life'?

Myocardiale-arbeidsanalyse - of pressure strain loops - is een boeiende nieuwe tool in het arsenaal van de echocardiografie. Sinds de commerciële release in 2018 is het gebruik ervan relatief eenvoudig, en vereist amper extra verwerkingstijd na STE van het vier-, drie- en tweekamerbeeld. Maar, het is belangrijk te beseffen dat de analyse (nog) geen routineus klinisch gebruik kent.

Myocardiale-arbeidsanalyses zijn echter wel relatief uniek omdat ze toelaten de loadingcondities van het LV mee in rekening te brengen bij het bepalen van de LV-functie. Myocardiale arbeid vertoont daarnaast ook een nauwe correlatie met myocardiaal metabolisme en O₂-consumptie. Niet-invasieve myocardiale-arbeidsanalyses zijn bovendien gevalideerd tegen hun gouden standaard invasieve tegenhanger, en vertonen een vergelijkbare robuustheid als myocardiale strain.

Myocardiale arbeid heeft sterk potentieel in het identificeren van verminderde LV-functie ten gevolge van regionale of globale verschillen in loading, zoals in respectievelijk dyssynchronie en ischemie, of aortastenose en hypertensie. Myocardiale arbeid is het meest onderzocht in dyssynchronie bij hartfalenpatiënten met een LBTB, waarbij de techniek ook ontworpen en gevalideerd is. De bruikbaarheid van myocardiale arbeid bij andere cardiale aandoeningen, en de mogelijke superioriteit over conventionele parameters van LV-functie, moet nog verder worden onderzocht in meer en uitgebreidere studies.

Werkpunten en toekomstperspectieven

Naast het perspectief van toenemende wetenschappelijke bewijsvoering, bekendheid en klinische toepassingen voor de myocardiale-arbeidsmethode, zijn er ook een aantal toekomstige werkpunten. Zo is het is cruciaal om te beseffen dat de myocardiale-arbeidsmethode enkele belangrijke assumpties omvat. In de strikte zin is arbeid namelijk kracht vermenigvuldigd met verplaatsing: bij pressure strain loops worden druk en strain dus als surrogaat gebruikt. Bovendien wordt bij de niet-invasieve myocardiale-arbeidsmethode een extra onzekerheid toegevoegd door het schatten, en dus niet effectief meten, van de LV-druk. Het gebruik van *wall stress* (of wandspanning) zou een betere benadering van de effectieve kracht die heerst in het LV kunnen bieden.²¹ Alleen zo kunnen de dynamische geometrie van het LV (dilatatatie, ...), wanddiktes (lokale wandverdunning of -verdikking, ...) en regionale curvatuur (afplatting van het septum bij dyssynchronie of rechterhartoverbelasting, ...) worden meegenomen in de berekening van myocardiale arbeid - en wordt de LV-druk als het ware gecorrigeerd voor het effect dat het heeft op de ventriculaire wand. Voorgaande studies hebben al een aanzet gegeven tot het gebruik van *stress strain loops* in plaats van pressure strain loops, maar hun superioriteit moet nog verder worden aangetoond in een directe vergelijking.^{6,22}

Een ander belangrijk domein van onderzoek is de berekening van myocardiale arbeid in het rechterventrikel, waarbij recent eerste stappen zijn ondernomen.²³⁻²⁵ Daarnaast is het wachten op de mogelijke commerciële uitbreiding van de myocardiale-arbeidsmethode naar meerdere aanbieders van echocardiografische software en toestellen, wat het gebruik van myocardiale arbeid hopelijk zal doen toenemen.

Onderzoeksfinanciering

Prof. Duchenne ontving onderzoeksfinanciering van het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (FWO), voor een persoonlijk onderzoeksmandaat (12ZZN22N) en projectfinanciering (To02919N en GoA3F24N).

Referenties

1. Suga, H. Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption. *Am J Physiol*, 1979, 236 (3), 498-505.
2. Khalafbeigui, F., Suga, H., Sagawa, K. Left ventricular systolic pressure-volume area correlates with oxygen consumption. *Am J Physiol*, 1979, 237 (5), 566-569.
3. Konstam, M.A., Abboud, F.M. Ejection Fraction: Misunderstood and Overrated (Changing the Paradigm in Categorizing Heart Failure). *Circulation*, 2017, 135 (8), 717-719.
4. Smiseth, O.A., Rider, O., Cvijic, M., Valkovič, L., Remme, E.W., Voigt, J.U. Myocardial Strain Imaging: Theory, Current Practice, and the Future. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2024, [in press], doi: 10.1016/j.jcmg.2024.07.011.
5. Russell, K., Eriksen, M., Aaberge, L., Wilhelmsen, N., Skulstad, H., Remme, E.W. et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eur Heart J*, 2012, 33 (6), 724-733.
6. Duchenne, J., Turco, A., Ünlü, S., Pagourelas, E.D., Vunckx, K., Degtiarova, G. et al. Left Ventricular Remodeling Results in Homogenization of Myocardial Work Distribution. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2019, 12 (5), e007224.
7. Calle, S., Duchenne, J., Beela, A.S., Stankovic, I., Puvrez, A., Winter, S. et al. Clinical and Experimental Evidence for a Strain-Based Classification of Left Bundle Branch Block-Induced Cardiac Remodeling. *Circ Cardiovascular Imaging*, 2022, 15 (11), E014296.
8. Hubert, A., Le Rolle, V., Leclercq, C., Galli, E., Samset, E., Casset, C. et al. Estimation of myocardial work from pressure-strain loops analysis: an experimental evaluation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018, 19 (12), 1372-1379.
9. Manganaro, R., Marchetta, S., Dulgheru, R., Ilardi, F., Sugimoto, T., Robinet, S. et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019, 20 (5), 582-590.
10. Galli, E., John-Matthews, B., Rousseau, C., Schnell, F., Leclercq, C., Donal, E. Echocardiographic reference ranges for myocardial work in healthy subjects: A preliminary study. *Echocardiography*, 2019, 36 (10), 1814-1824.
11. Morbach, C., Sahiti, F., Tiffe, T., Cejka, V., Eichner, F.A., Gelbrich, G. et al. Myocardial work - correlation patterns and reference values from the population-based STAAB cohort study. *PloS one*, 2020, 15 (10).
12. Olsen, F.J., Skaarup, K.G., Højlund, J., Lasse, H.

- M.C., Johansen, N.D., Sengeløse, M., Jensen, G.B. et al. Normal Values for Myocardial Work Indices Derived From Pressure-Strain Loop Analyses: From the CCHS. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2022, 15 (5), 316-327.
13. Aalen, J.M., Donal, E., Larsen, C.K., Duchenne, J., Lederlin, M., Cvijic, M. et al. Imaging predictors of response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular work asymmetry by echocardiography and septal viability by cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J*, 2020, 41 (39), 3813-3823.
 14. Puvrez, A., Mirea, O., Marchetta, S., Vandenberk, B., Vörös, G., Donal, E. et al. Beyond the PROSPECT Trial: Markers of Mechanical Dyssynchrony to Improve Patient Selection for CRT. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2024, [in press], doi: 10.1002/ehf2.14932.
 15. Boe, E., Russell, K., Eek, C., Eriksen, M., Remme, E.W., Smiseth, O.A. et al. Noninvasive myocardial work index identifies acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation-acute coronary syndrome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16 (11), 1247-1255.
 16. Jain, R., Bajwa, T., Roemer, S., Huisheree, H., Allaqaband, S.Q., Kroboth, S. et al. Myocardial work assessment in severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021, 22 (6), 715-721.
 17. Fortuni, F., Butcher, S.C., van der Kley, F., Lustosa, R.P., Karalis, I., de Weger, A. et al. Left Ventricular Myocardial Work in Patients with Severe Aortic Stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*, 2021, 34 (3), 257-266.
 18. Chan, J., Edwards, N.F.A., Khandheria, B.K., Shiino, K., Sabapathy, S., Anderson, B. et al. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure-strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019, 20 (1), 31-39.
 19. Ilardi, F., D'andrea, A., D'ascenzi, F., Bandera, F., Benfari, G., Esposito, R. et al. Myocardial Work by Echocardiography: Principles and Applications in Clinical Practice. *J Clin Med*, 2021, 10 (19), 4521.
 20. Moya, A., Buytaert, D., Penicka, M., Bartunek, J., Vanderheyden, M. State-of-the-Art: Noninvasive Assessment of Left Ventricular Function Through Myocardial Work. *J Am Soc Echocardiogr*, 2023, 36 (10), 1027-1042.
 21. Voigt, J.U. Global myocardial function, regional myocardial function, and the Daemon of Laplace. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016, 17 (6), 633-634.
 22. Duchenne, J., Aalen, J.M., Cvijic, M., Larsen, C.K., Galli, E., Bézy, S. et al. Acute redistribution of regional left ventricular work by

cardiac resynchronization therapy determines long-term remodelling. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020, 21 (6), 619-628.

23. Butcher, S.C., Fortuni, F., Montero-Cabezas, J.M., Abou, R., El Mahdoui, M., Van Der Bijl, P. et al. Right ventricular myocardial work: proof-of-concept for non-invasive assessment of right ventricular function. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021, 22 (2), 142-152.
24. Landra, F., Sciacaluga, C., Pastore, M.C., Gallone, G., Barilli, M., Fusi, C. et al. Right ventricular myocardial work for the prediction of early right heart failure and long-term mortality after left ventricular assist device implant. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2023, 25 (1), 105-115.
25. Berg-Hansen, K., Gopalasingam, N., Clemmensen, T.S., Andersen, M.J., Mellekjaer, S., Poulsen, S.H. et al. Myocardial work across different etiologies of right ventricular dysfunction and healthy controls. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2024, 40 (3), 675-684.
26. Duchenne, J. Regional myocardial work characterisation in the remodelled left ventricle [Internet]. KU Leuven - University of Leuven; 2018. Available from: isbn: 978-90-829-3600-1

Niets van de website mag gebruikt worden voor reproductie, aanpassing, verspreiding, verkoop, publicatie of commerciële doeleinden zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Het is ook verboden

