DOPLEREHOKARDIOGRAFSKA PROCJENA DIJASTOLIČKE FUNKCIJE LIJEVE KLIJETKE

DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHIC ASSESSMENT OF DIASTOLIC FUNCTION OF LEFT VENTRICLE

IVO BOŽIĆ, STOJAN POLIĆ, DRAGO RAKIĆ, VEDRAN CAREVIĆ*

Deskriptori: Disfunkcija lijeve klijetke – ultrasonografija, patofiziologija; Ehokardiografija, dopler; Kongestijsko zatajivanje srca – patofiziologija

Sažetak. Približno polovica bolesnika s manifestnim kongestijskim zatajivanjem srca ima dijastoličku disfunkciju uz očuvanu sistoličku funkciju lijeve klijetke s istisnom frakcijom (LVEF) većom od 50%. Dijastolička disfunkcija (DD) patološka je relaksacija i/ili krutost miokarda lijeve klijetke, što otežava utok tijekom dijastole. Povišen tlak u lijevom atriju je kompenzacijski mehanizam koji osigurava učinkovitije punjenje lijeve klijetke. Svi bolesnici sa sistoličkom disfunkcijom istodobno imaju i dijastoličku disfunkciju. Stupanj dijastoličke disfunkcije određuje težinu simptoma u bolesnika s kongestijskim zatajenjem srca. Danas je poznato da arterijska hipertenzija, koronarna bolest i neka druga stanja često uzrokuju dijastoličku disfunkciju bez značajnije sistoličke disfunkcije. Precizna neinvazivna doplerehokardiografska procjena i stupnjevanje dijastoličkog oštećenja temelj su razumijevanja ovog razmjerno čestog stanja. Ovaj rad razmatra dijagnostičku važnost doplerehokardiografije u procjeni dijastoličke disfunkcije.

Descriptors: Ventricular dysfunction, left – ultrasonography, physiopathology; Echocardiography, doppler; Heart failure, congestive – physiopathology

Summary. Approximately half of the patients with overt congestive heart failure (CHF) have diastolic dysfunction without reduced ejection fraction (LVEF>50%). Diastolic dysfunction is an abnormality in left ventricular myocardial relaxation and/or compliance that alters the ease with which blood is accepted into the left ventricle during diastole. Elevated pressures in the left atrium are compensatory, ensuring adequate filling. All patients with systolic dysfunction have concomitant diastolic dysfunction. Indeed, in patients with CHF and reduced systolic function the level of diastolic dysfunction influences the severity of symptoms. It is now clear that hypertension, coronary artery disease and other diseases and conditions commonly produce diastolic dysfunction in the absence of significant systolic dysfunction. Accurate noninvasive Doppler-echocardiographic assessment of the presence and severity of diastolic impairment is crucial to the broad application and understanding of this common condition. This review discusses the clinical impact of classic and recent echocardiographic contributions to the field of diastology.

Liječ Vjesn 2006;128:153–161

Dijastolička disfunkcija (DD) nesposobnost je lijeve srčane klijetke da u dijastoli primi potrebnu količinu krvi iz lijevog atrija i plućnih vena bez porasta tlaka punjenja.[1–3] Prirodni proces starenja, razvoj ateroskleroze koronarnih žila, sve veće ulaganje veziva u intersticij i mjestimična zamjena mišićnih stanica vezivom rezultiraju oštećenjem dijastoličke funkcije srca. Relaksacija miokarda, ovisna o energiji i enzimskim sustavima, može biti usporena, ali i nepotpuna tijekom cijele dijastole. Rastegljivost lijeve klijetke oslabljena je tijekom mezodijastole i teledijastole zbog pasivnih svojstava tkiva, navlastito zbog suviška i promjene strukture samog kolagena te zbog hipertrofije miokarda. Relaksacija miokarda zahtijeva kidanje kontrakcijskih mostova između miozina i aktina. Tijekom kontrakcije sarkomere generiraju snagu pod direktnom kontrolom kalcija, a brza relaksacija zahtijeva brzo uklanjanje kalcija iz citosola miocita na fiziološki nisku razinu. To se postiže transportnom ATP-azom sarkoplazmatskog retikuluma koja crpi ione kalcija protivno gradijentu i skladišti ga u sarkoplazmatskom retikulumu. Aktin i miozin mogu, međutim, zadržati vezu i nakon normalizacije ionskog kalcija na fiziološku dijastoličku razinu u miocitima, što rezultira ograničenom, nepotpunom ili usporenom mehaničkom relaksacijom miofilamenata.[4] U zatajivanju srca i uklanjanje kalcija i samo mehaničko odvajanje miofilamenata djeluju usporeno. Lijeva klijetka poprima osobitosti neelastične šupljine, tako da dio volumena u protodijastoli utječe brzinom koju određuje gradijent tlaka između volumskog opterećenja i brzine kojom se klijetka relaksira. Preostali volumen, u mezo-teledijastoli, puni se uz znatan porast tlaka i u lijevom atriju i plućnim venama, što može uzrokovati plućnu kongestiju pa i edem pluća. Povišeni tlak u lijevom atriju djeluje kompenzacijski jer osigurava učinkovitije punjenje lijeve klijetke. Svi bolesnici sa sistoličkom disfunkcijom imaju i dijastoličku disfunkciju. Čini se da ne postoji bolest srca koja bi uzrokovala čisto sistoličko kongestijsko zatajivanje miokarda.[5] Zapaženo je da stupanj dijastoličke disfunkcije određuje težinu simpto-

* **Klinika za unutrašnje bolesti** (mr. sc. Ivo Božić, dr. med.; prof. dr. sc. Stojan Polić, dr. med.; doc. dr. sc. Drago Rakić, dr. med.); **Jedinica za znanstveni rad Kliničke bolnice Split** (Vedran Carević, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. I. Božić, Klinika za unutrašnje bolesti Kliničke bolnice Split, Split, Spinčićeva 1, e-mail: ibozic@kbsplit.hr

Primljeno 17. svibnja 2004., prihvaćeno 21. veljače 2006.

ma u bolesnika s kongestijom pluća i reduciranom sistoličkom funcijom lijeve klijetke.[1] Otežana relaksacija i oslabljena rastegljivost uzrokuju relativno velik porast dijastoličkog tlaka lijeve klijetke već pri malom povećanju volumena punjenja, bilo u opterećenju ili već u mirovanju. U testu opterećenja rano se očituje progredirajuća dispneja uz sistoličku hipertenziju. Simptomi plućne kongestije manifestiraju se intolerancijom napora, progresivnom i paroksizmalnom noćnom dispnejom i ortopnejom. Kronični umor, koji se javlja u kasnoj fazi bolesti, odraz je smanjenog volumena punjenja lijeve klijetke, posljedičnog malog udarnog i minutnog volumena. Istodobno se javljaju klinički znakovi srčanog zatajivanja, u prvom redu ortopneja, protodijastolički galop te za dijastoličku disfunkciju karakterističan atrijski galop, inspiracijski hropci pri bazama i edem pluća. Fizikalni nalaz potvrđuje tipičan rendgenski nalaz kongestije pluća s intersticijskim (prezentiran tahipnejom, bronhokonstrikcijom i hipoksijom, što je rezultat suženja malih dišnih putova zbog porasta plućnoga kapilarnog tlaka iznad 20 mmHg čime se opstruira limfotok i dovodi do nakupljanja tekućine i makromolekula u intersticiju oko bronhiola, arteriola i venula) i alveolarnim (tipična slika edema pluća, uzrokovana porastom plućnoga kapilarnog tlaka iznad 28 mmHg čime se prijeđe vrijednost onkotskog tlaka, a rezultat je pucanje veza među alveolama i izlazak tekućine s makromolekulama i eritrocitima) edemom pluća, često se vide proširene plućne vene gornjih lobusa, vidljive Kerleyeve B-crte, naznačeni interlobij s pleuralnim izljevom ili bez njega. Klinička potvrda DD je i povoljan odgovor na diuretike.

Uočeno je da se dijastolička disfunkcija i zatajivanje češće manifestiraju u određenim skupinama ljudi i uz neke bolesti, a da je određena stanja precipitiraju. Obolijevaju starije osobe, bolesnici s arterijskom hipertenzijom i umjerenom koncentričnom hipertrofijom lijeve klijetke, bolesnici sa šećernom bolesti, koronarnom bolesti bez preboljelog infarkta miokarda, osobe s povećanim indeksom tjelesne mase te bolesnici s valvularnom manom i prije nego što se javi potreba za njezinom kirurškom korekcijom. Hipertrofija lijeve klijetke u hipertoničara te idiopatska hipertrofija lijeve klijetke sa strukturnim promjenama (zbog relativnog manjka mitohondrija uz povećan broj miofibrila), praćena je relativnim manjkom energije i usporenjem relaksacije. Vjerojatni mehanizam dijastoličke disfunkcije u dijabetičara je izrazita fibroza miokarda,[5] intersticijsko gomilanje glikoproteina,[6] spor ulazak kalcija u sarkoplazmatski retikulum ili pak slabo oslobađanje dušikova oksida i endotelina iz lediranog endotela koronarnih arterija.[7,8] Ishemija zbog nedovoljne opskrbe miokarda krvlju i kisikom uzrokuje apsolutni pad energije i usporenje enzimskih procesa, kao i hipotireoza, zbog usporenja metabolizma. Produljena relaksacija i oštećena rastegljivost uzrokuju i neke bolesti miokarda s nekrozom miocita i mjestimičnom zamjenskom fibrozom ili patološkom fibrozom intersticija kao što su ishemijska, idiopatska, dijabetička i hipertrofijska kardiomiopatija, infiltrativne bolesti miokarda (amiloidoza, sarkoidoza, masna infiltracija) te bolesti nakupljanja kao što su hemokromatoza i glikogenoze. Dominantno smanjenje rastegljivosti uzrokuju neke bolesti endokarda: endomiokardna fibroza, hipereozinofilni sindrom, kao i bolesti perikarda (konstrikcijski perikarditis s izljevom ili bez njega, perikardijalni izljev s kompresijom). Dijastoličko zatajivanje precipitiraju visoke vrijednosti arterijskog tlaka, atrijske tahiaritmije, najčešće po tipu fibrilacije atrija s brzim odgovorom klijetki, ili neadekvatna primjena intravenskih otopina čime se prekomjerno i brzo može povećati volumno opterećenje. Dijastoličko zatajivanje sugerira nestanak znakova kongestije pluća koji prolaze usporedno s uklanjanjem uzroka.

Tablica 1. *Framinghamski kriteriji za dijagnozu srčane dekompenzacije*
Table 1. *Framingham criteria for diagnosis of congestive heart failure*

Veliki/Major:
- paroksizmalna noćna dispneja / paroxysmal nocturnal dyspnea
- inspiratorni hropci (Killip II) / inspiratory rales (Killip II)
- akutni edem pluća (Killip III) / acute pulmonary edema (Killip III)
- S_3 galop/S_3 gallop
- kardiomegalija; povećanje i dislokacija iktusa / cardiomegaly; displaced left ventricular apical impulse
- distenzija vratnih vena/neck veins distension
- povišen centralni venski tlak (CVT>16 cm stupca H_2O; >12 mmHg) elevated central venous pressure
- prisutan hepatojugularni refluks/hepatojugular reflux
- radiološki nalaz kardiomegalije/cardiomegaly on x-rays
- vrijeme cirkulacije ≥25 sekundi/circulation time ≥25 sec.
- pri obdukciji: edem pluća, kongestija organa ili kardiomegalija / at autopsy: pulmonary edema, organ congestion or cardiomegaly

Mali/Minor:
- noćni kašalj, dispneja pri uobičajenoj aktivnosti, pleuralni izljev, periferni edemi, hepatomegalija, tahikardija ≥120/min, smanjenje vitalnog kapaciteta za 1/3 od maksimalno zabilježenoga / nocturnal cough, dyspnea on ordinary activity, pleural effusion, peripheral edema, hepatomegaly, trachycardia 120/min, reduced vital capacity for 1/3 of maximal recorded

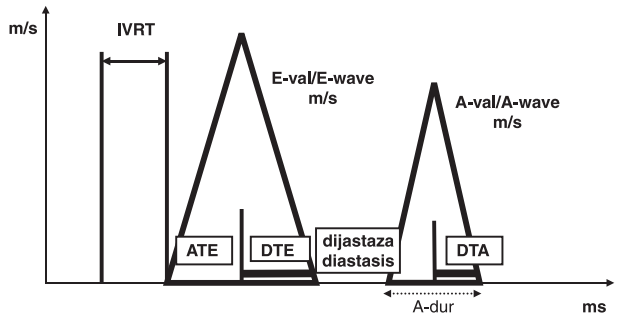
Veliki ili mali/Major or minor:
- gubitak tjelesne težine ≥4,5 kg u 5 dana kao odgovor na liječenje srčanog zatajenja (diuretici) / weight loss ≥4.5 kg in 5 days as response to congestive heart failure treatment (diuretics)
- za dijagnozu treba ispunjenje dvaju velikih ili jednog velikog i dvaju malih kriterija / two major or one major and two minor criteria are needed to establish diagnosis

Klinička dijagnoza srčanog zatajivanja zbog simptoma i znakova koji se javljaju i u bolestima drugih sustava često nije lagana te je uvedena klasifikacija prema Framinghamskim kriterijima (tablica 1).[9] Dijagnoza srčanog zatajivanja ponajprije je klinička, a zahtijeva ispunjenje dvaju velikih ili jednog velikog i istodobno dvaju malih kriterija, uz uvjet da se ne mogu pripisati drugomu kliničkom stanju kao što su bolesti pluća, štitnjače, anemija, debljina itd. Ako u bolesnika s vjerojatnim zatajivanjem srca utvrdimo očuvanu sistoličku funkciju uz znakove patološke dijastoličke funkcije, nalaz povišenih natriuretskih peptida značajno povećava vjerojatnost dijastoličkog zatajivanja.[10]

Bolesnici koji ispunjavaju kriterije zatajivanja imaju lošiju prognozu od drugih ljudi, bez obzira na istisnu frakciju, tj. tip zatajivanja. Klinički nije moguće razlučiti sistoličko zatajivanje od dijastoličkog zatajivanja. Godišnja smrtnost u dijastoličkom zatajivanju iznosi 8%, dok u drugim oblicima zatajivanja srca iznosi 19%.[10] Kronično zatajivanje srca učestalije je u starijih uz prevalenciju manju od 1% u osoba mlađih od 65 godina i veću od 5% iznad 65 godina. Populacijska studija okruga Olmsted (Minnesota, SAD) pokazala je da 43% bolesnika sa zatajivanjem srca ima očuvanu istisnu frakciju (EF>50%),[11] a podaci iz Framinghamske studije sugeriraju da 51% bolesnika sa zatajivanjem srca ima održanu sistoličku funkciju LK.[12]

Dijagnoza dijastoličke disfunkcije

Metode procjene dijastoličke funkcije su magnetna rezonancija, radionuklidna ventrikulografija, doplerehokardio-

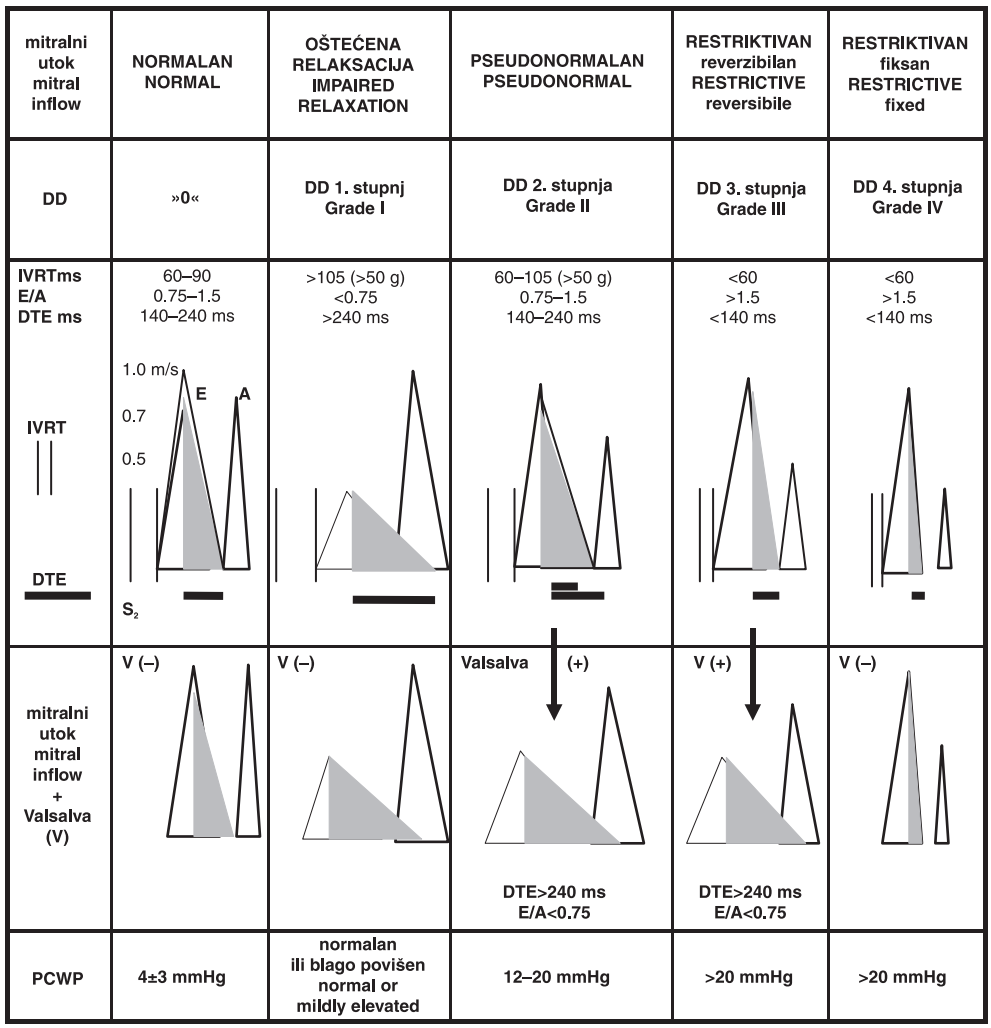


Slika 1. *Spektrogram transmitralnog utoka. Kratice: IVRT – vrijeme izovolumne relaksacije (ms); E-val – faza ranog utoka (m/s), ATE – vrijeme akceleracije E-vala (ms); DTE – vrijeme deceleracije E-vala (ms); A-val – atrijska kontrakcija (m/s), A-dur – trajanje A-vala (ms); DTA – vrijeme deceleracije A-vala (ms); ⟷ A-dur – trajanje A-vala (ms)*

Figure 1. *Spectrogram of transmitral inflow. Abbreviations: IVRT – isovolume relaxation time (ms); E wave – ealry inflow phase (m/s); ATE – acceleration time of E wave; DTE – deceleration time of E wave (ms); A wave – atrial contraction (m/s); Adur – duration of A wave (ms); DTA – deceleration time of A wave (ms); ⟷ Adur – duration of A wave (ms)*

grafija, kateterizacija srca s istodobnim mjerenjem tlaka i volumena, u mirovanju i opterećenju.[13] Najprihvaćenija metoda u kliničkoj praksi je doplerehokardiografija. Ehokardiografska procjena sistoličke funkcije lijeve klijetke u sklopu procjene dijastoličke funkcije u zatajivanju srca obavlja se dok bolesnik ima simptome, po mogućnosti prije terapije, a najkasnije do 72 h od početka liječenja. Prema smjernicama American College of Cardiology/American Heart Association sistolička funkcija je oštećena ako je EF<40%, a bolesniku se ordinira terapija za sistoličko zatajivanje lijeve klijetke: ACE-inhibitori, beta-blokatori, digoksin, diuretik. Sistolička funkcija je granična ako je EF 40–50%, bolesnik se liječi individualno uz procjenu istisne frakcije i nekom drugom metodom. Sistolička funkcija blago je oštećena ako je EF 50–56% i normalna ako je EF>56%. Uz ovakvu istisnu frakciju i simptome zatajivanje srca je vrlo vjerojatno dijastoličko i tako se liječi.[14]

Uobičajeni ehokardiografski pokazatelji koji sugeriraju moguću dijastoličku disfunkciju LK jesu povećanje lijevog atrija kao odraz povišenog tlaka punjenja lijeve klijetke, hipertrofija lijeve klijetke, povišeni dijastolički tlakovi desnog



Slika 2. *Pojednostavnjeni prikaz procjene dijastoličke funkcije i plućnoga kapilarnog tlaka (PCWP) s pomoću doplerova spektrograma transmitralnog utoka pri mirnom disanju i tijekom Valsalvina manevra. Kratice: DD – dijastolička disfunkcija; V – Valsalvin manevar; IVRT – vrijeme izovolumne relaksacije; E-val – rani utok (m/s); A-val – atrijska kontrakcija (m/s); DTE – vrijeme deceleracije E-vala (ms)*

Figure 2. *Simplified presentation of assessment of diastolic function and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) by Doppler spectrogram of transmitral inflow on quiet breathing and during Valsalva manoeuvre. Abbreviations: DD – diastolic dysfunction; V – Valsalva manoeuvre; IVRT – isovolume relaxation time; E wave – early inflow (m/s); A wave – atrial contraction (m/s); DTE – deceleration time of E wave (ms)*

Tablica 2. *Doplerehokardiografske vrijednosti pojedinih komponenti mitralnog utoka u odnosu na dob i stupanj dijastoličke disfunkcije (DD). Modificirano prema skupini Europskoga kardiološkog društva za dijastoličko zatajivanje srca*[10]

Table 2. *Doppler echocardiographic values of individual components of mitral inflow with regard to age and grade of diastolic dysfunction (DD). Modified according to Working group on diastolic heart failure of the European Society of Cardiology*[10]

Mitralni utok Mitral inflow		Normalan Normal	Oštećena relaksacija Impaired relaxation	Pseudo-normalan Pseudo-normal	Restriktivan reverzibilan Restrictive reversible	Restriktivan fiksan Restrictive fixed
DD parametar parameter	dob (godine) age (years)	bez no	1. stupanj Grade I	2. stupanj Grade II	3. stupanj Grade III	4. stupanj Grade IV
IVRT (ms)	<30	60–90	>92	60–90	60	60
IVRT (ms)	30–50	60–100	>100	60–100	60	60
IVRT (ms)	>50	60–105	>105	60–105	60	60
DTE (ms)	<50	140–220	>220	140–220	<140	<140
DTE (ms)	>50	140–220	>280	140–220	<140	<140
E/A	<30	1,0–1,5	<1,0	1,0–1,5	>1,5	>1,5 tj. >2,0
E/A	30–50	0,75–1,5	<1,0	0,75–1,5	>1,5	>1,5 tj. >2,0
E/A	>50	0,75–1,5	<0,5	0,5–1,5	>1,5	>1,5 tj. >2,0

Kratice/Abbreviations:
IVRT – vrijeme izovolumne relaksacije/isovolume relaxation time; DTE – vrijeme deceleracije E-vala/deceleration time of E wave; E/A – omjer brzina E i A-vala/ratio of E and A wave velocities

srca, ≥40 mmHg, a u odsutnosti plućne vaskularne bolesti, asinkrono i valovito gibanje »slobodne« stijenke lijeve klijetke u sistoli uz urednu globalnu sistoličku funkciju.[15] Dijastolička disfunkcija može se manifestirati kao primarna, uz održanu sistoličku funkciju lijeve klijetke i pridružena, uz smanjenu sistoličku funkciju lijeve klijetke.

Klinička dijagnoza dijastoličke disfunkcije postavlja se prema simptomima koji se javljaju tek u opterećenju, za razliku od *dijastoličkog zatajivanja* lijeve klijetke sa simptomima i znakovima zatajivanja već u mirovanju. Patofiziološka zbivanja koja upućuju na poremećaj dijastole lijeve klijetke (patološka relaksacija, otežano punjenje, oslabljena rastegljivost i krutost lijevog ventrikula) dijagnosticiramo invazivno ili doplerehokardiografijom te ih svrstavamo pod pojam dijastolička disfunkcija (DD). Primarno dijastoličko zatajivanje sugeriraju:

1) simptomi i znakovi kliničkoga kongestijskog srčanog zatajivanja (prema Framinghamskim kriterijima zatajivanja srca);
2) održana sistolička funkcije lijeve klijetke (ehokardiografski ili invazivni nalaz istisne frakcije lijeve klijetke >50% uz simptome zatajivanja ili EF>50% unutar 72 h od početka liječenja);
3) doplerehokardiografski pokazatelji dijastoličke disfunkcije (otežana relaksacija i rastegljivost, povećana krutost miokarda).

Standardna doplerehokardiografska mjerenja u procjeni dijastoličke funkcije su: vrijeme izovolumne relaksacije (IVRT, engl. isovolumic relaxation time), a određuje se pulsnim doplerom (PW), s volumnim uzorkom dužine 5–7 mm, ispred i medijalno od mitralnog utoka prema izlaznom traktu LK. Pokuša se zabilježiti 'klik' zatvaranja aortne valvule i početak E-vala. *Mitralni utok* prikazujemo s PW, optimalno iz apikalnog prikaza četiriju šupljina s volumnim uzorkom dužine 2–3 mm postavljenim između vrškova otvorenih mitralnih kuspisa u dijastoli, na mjestu najbržeg protoka, tj. mjestu 'klika' mitralnog otvaranja, paralelno s mlazom utoka, što možemo provjeriti obojenim doplerom, u normalnom ekspiriju i plitkom disanju, bez naprezanja. U prikazanom spektrogramu mitralnog utoka mjerimo: vršak E-vala, brzina oko 0,86±0,16 m/s, redovito <1,3 m/s; vršak A-vala, brzina oko 0,56±0,13 m/s; E/A omjer, normalno 0,75–1,5; VTI (engl. velocity time integral) – ukupni »E« i »A« i njihov omjer; DTE (engl. deceleration time E-wave), trajanje 140–240 ms, mjeri se od vrška E-vala do bazalne crte vanjskim rubom zapisa; A-dur, trajanje A-vala mjerimo PW, prikaz četiriju šupljina s apeksa u razini atrioventrikularnog prstena. Ako se E i A-val dijelom preklapaju, prednji rub A-vala je okomica na sjecište E i A-vala. DTA (engl. deceleration time A-wave) mjeri se od vrška A-vala do bazalne crte vanjskim rubom zapisa, znatno je skraćeno u oštećenoj rastegljivosti, a zbog male vrijednosti i teže mjerljivo 20–60 ms. Iz navedenoga je očito da za brzine pojedinih komponenti, njihovo trajanje i omjere postoji značajna varijabilnost (slike 1. i 2, tablica 2).

Doplerehokardiografska procjena dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke

Doplerehokardiografski prikaz transmitralnog utoka omogućava brzu, neinvazivnu, ponovljivu metodu mjerenja ventrikularnog punjenja u različitim bolestima srca, gdje su abnormalnosti dijastoličke funkcije promatrane u stanjima sa sistoličkom disfunkcijom i bez nje.[16] Prikaz transmitralnog utoka dostupan je u gotovo svih bolesnika kao i u testu po Valsalvi. Ubrzana srčana frekvencija, fiziološki proces starenja, hipertenzija i hipertrofija lijeve klijetke, kao i napadaji manifestne ili nijeme ishemije prolongiraju relaksaciju miokarda i povisuju tlakove punjenja lijeve klijetke.[17] Stoga navedena stanja i posljedične promjene doplerehokardiografskih mjerenja, kao što su produženo vrijeme usporenja E-vala i naglašen A-val, moramo pažljivo ukomponirati u nalaz koji interpretiramo. Poznato je da nakon atake fibrilacije atrija i drugih supraventrikularnih tahikardija potpuni mehanički oporavak kontrakcije atrija kasni i do dva tjedna za električkim, a u tom se razdoblju registrira niži A-val. Mjerenja brzina Dopplerova spektra transmitralnog utoka mogu pomoći u procjeni tlaka punjenja lijeve klijetke i plućnoga kapilarnog tlaka, što se pokazalo korisnim pokaza-

Tablica 3. *Doplerehokardiografske vrijednosti pojedinih komponenti utoka plućnih vena u odnosu na dob i stupanj dijastoličke disfunkcije (DD)*

Table 3. *Doppler echocardiographic values of individual components of pulmonary veins inflow regarding age and grade of diastolic dysfunction*

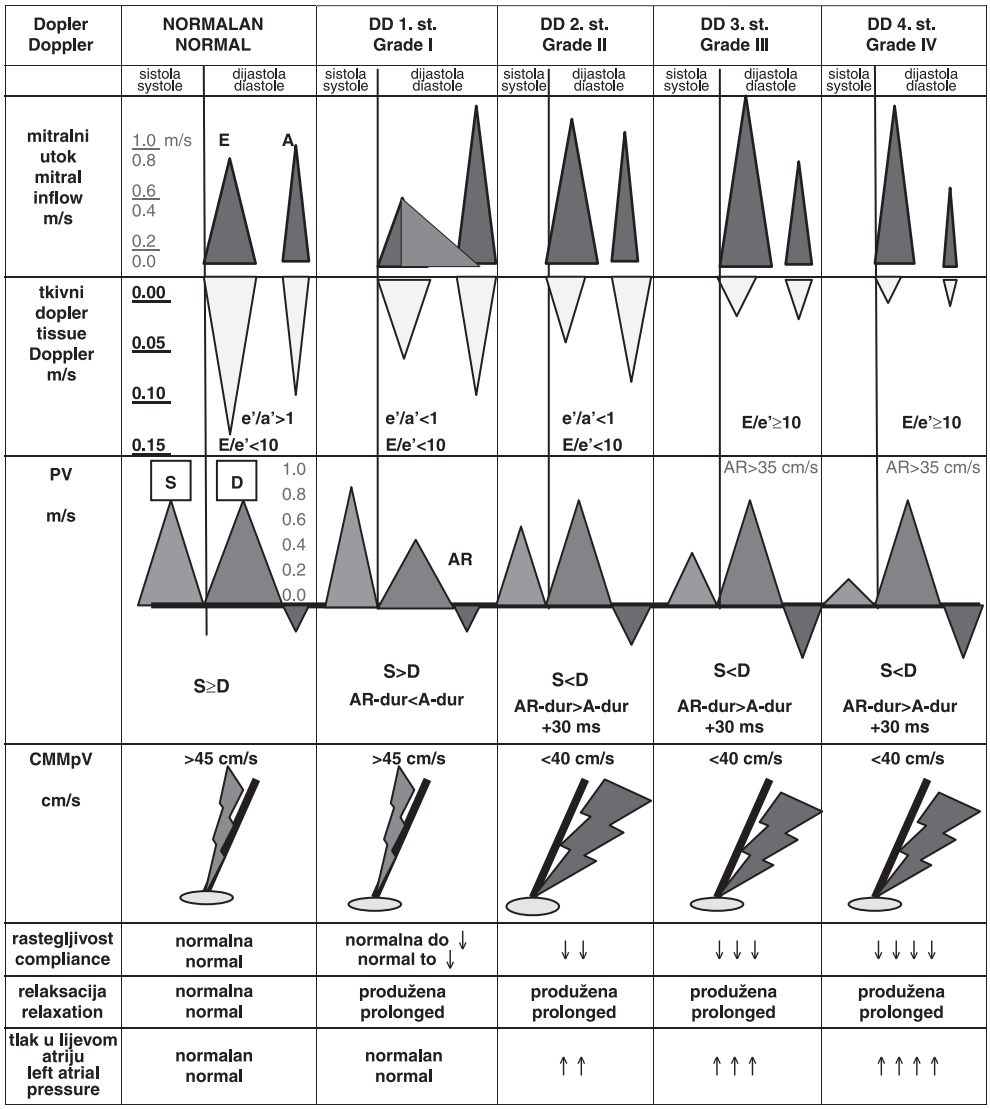
Dopler plućnih vena Doppler of pulmonary veins	Normalan Normal	Oštećena relaksacija Impaired relaxation	Pseudo-normalan Pseudonormal	Restriktivan reverzibilan Restrictive reversible	Restriktivan fiksan Restrictive fixed
DD parametar parameter	bez no	DD 1. stupnja grade I	DD 2. stupnja grade II	DD 3. stupnja grade III	DD 4. stupnja grade IV
S/D, za dob <50 godina for age <50 years	S≥D	S/D 1,5	S<D	S<D	S<D
S/D, za dob >50 godina for age >50 godina	S≥D	S/D 2,5	S<D	S<D	S<D
AR (cm/s)				>35	>35
AR-dur (ms)			>A-dur+30	>A-dur+30	>A-dur+30

Kratice/Abbreviations:
S/D – omjer sistoličkog i dijastoličkog utoka plućnih vena/ratio of systolic and diastolic inflow of pulmonary veins; AR i/and AR-dur – brzina i trajanje reverznog protoka u plućnim venama tijekom atrijske kontrakcije/velocity and duration of reverse flow in pulmonary veins during atrial contraction; A-dur – trajanje atrijske kontrakcije u spektrogramu mitralnog utoka/duration of atrial contraction in mitral inflow spectrogram

teljem funkcije i prognoze.[15] Eksperimenti i kliničke studije jasno su pokazali da je osnovna odrednica brzine mitralnog utoka transmitralni gradijent tlaka. U raznim kliničkim stanjima različito su izražene dvije mjerljive osobitosti lijeve klijetke u dijastoli: brzina relaksacije miokarda lijeve klijetke s jedne strane i rastegljivost lijeve klijetke (compliance) s druge. Dijastolička funkcija je osjetljiv parametar s jasnim promjenama u spektrogramu mitralnog utoka ovisno i o dobi (tablica 2). U ishemijskoj kaskadi zbivanja, odmah nakon enzimskih, nastupaju mehaničke promjene, i to istodobno oštećenje dijastoličke i sistoličke funkcije, nakon toga elektrokardiografske promjene pa tek potom anginozna bol.

Razlikujemo pet osnovnih oblika mitralnog utoka i svaki predstavlja različit stupanj dijastoličke funkcije ili disfunkcije (slika 2). Prvi je normalan, ali s velikim rasponom vrijednosti omjera E/A (0,75–1,5) i vremena usporenja E-vala DTE (140–240 ms). Edukativno ih dijelimo na dva tipa: tip 1 – normalan oblik, redovit u mlađih osoba i sportaša (E/A>1,0; DTE 130±15 ms); tip 2 – svojedobno nazivan »abnormalan«, oblik očekivan za životnu dob >40 godina (E/A<1,0 i DTE 140–220 ms). Ostala četiri oblika nedvojbeno su patološki oblici dijastoličkog punjenja, a odgovaraju stupnjevima dijastoličke disfunkcije. Karakterizira ih progresivan porast vrijednosti tlaka punjenja lijeve klijetke, kao i porast enddijastoličkog tlaka lijeve klijetke.

Blaga dijastolička disfunkcija 1. stupnja ima oblik mitralnog utoka koji sugerira produženu ili nepotpunu relaksaciju lijeve klijetke bez povišenja ili s tek blago povišenim tlakovima punjenja. Doplerehokardiografski se registrira produženo vrijeme izovolumne relaksacije (IVRT), smanjena brzina i produženo vrijeme usporenja ranog utoka (DTE>240 ms), a vrijednosti su pouzdan odraz brzine relaksacije sve dok su i tlakovi lijeve klijetke u fiziološkom rasponu. U drugoj polovici dijastole utok je odraz gradijenta između atrijske kontrakcije i distenzibiliteta lijeve klijetke, ima tzv. »booster« učinak s prominentnim A-valom, što mijenja omjer utoka E/A<1,0. U navedenim uvjetima atrijska kontrakcija uz hipertrofiju lijeve klijetke čini podlogu za nastanak galopa četvrtog tona. *Umjerena dijastolička disfunkcija 2. stupnja* ima oblik Dopplerova spektra transmitralnog utoka označen kao »normaliziran« ili »pseudonormalan«, da bi označio da i uz normalni omjer brzina E i A-vala postoji poremećaj dijastoličke funkcije lijeve klijetke s jasno povišenim tlakovima punjenja LK. Normalizirani oblik označava vrijednosti E/A od 0,75 do 1,5 i DTE od 140 ms do 220 ms. Sa stupnjem zatajivanja lijeve klijetke rastu tlakovi plućnih vena i lijevog atrija te preuranjeno otvaraju mitralnu valvulu u protodijastoli i skraćuju IVRT. Istodobno porast dijastoličkih tlakova lijeve klijetke preuranjeno zatvara mitralne kuspise, a na spektrogramu mitralnog utoka skraćuje DTE. Produžena relaksacija lijeve klijetke s umjereno povišenim tlakovima punjenja i umjereno povišenim enddijastoličkim tlakom lijeve klijetke prikazuje se kao pseudonormalno punjenje (slika 2). U jasno patološkim stanjima uz EF<50% odmah ga prepoznajemo kao pseudonormalan utok, a u nejasnim stanjima demaskiramo ga pokusom po Valsalvi i/ili Dopplerovim prikazom utoka plućnih vena, ili pak mjerenjem brzine ranog utoka kolornim M-mod prikazom (CMMvP) ili pak prikazom pokreta mitralnog prstena tkivnim doplerom (slika 3). *Teška reverzibilna dijastolička disfunkcija 3. stupnja (reverzibilan restrikcijski oblik) i teška ireverzibilna dijastolička disfunkcija 4. stupnja (restrikcijski oblik) uz leziju relaksacije karakterizirane su i uznapredovalim smanjenjem distenzibiliteta lijeve klijetke*, koja se na spektrogramu mitralnog utoka prikazuje kao restriktivan utok, reverzibilan ili fiksan, a mogućnost reverzije dokazujemo kao pri umjerenoj disfunkciji pokusom po Valsalvi (slika 2). Restrikcijski oblik sugerira značajno povišen tlak punjenja LK. Karakterizira ga normalno ili skraćeno vrijeme izovolumne relaksacije LK (IVRT), veća brzina i skraćeno vrijeme usporenja vala ranog utoka i manja brzina punjenja tijekom sistole atrija, što rezultira vrijednostima, E-val≥1,2 m/s, E/A>1,5 često>2,0, DTE<140 ms često <120 ms. Patološki porast tlakova punjenja lijeve klijetke, visoki plućni kapilarni tlak (PCWP) i tlak lijevog atrija preuranjeno otvaraju mitralni zalistak bez obzira na produženu relaksaciju miokarda i mjeri se pseudonormalan ili skraćen IVRT klijetki. Gradijent tlaka koji je rezultanta tlakova između lijevog atrija i protodijastoličkog tlaka lijeve klijetke rezultira većom brzinom E-vala i kraćim ATE. Već u mezodijastoli zbog povišenih tlakova u LK preuranjeno se zatvaraju mitralni kuspisi i skraćuju DTE. Skraćen DTE uz utvrđenu prisutnost bolesti miokarda, kao što je to pokazano u bolesnika nakon IM može predvidjeti povišeni plućni kapilarni tlak.[15]



Slika 3. *Doplerehokardiografska procjena dijastoličke funkcije lijeve klijetke. Kratice: DD – dijastolička disfunkcija; rani E i atrijski A – utok doplerom; rani e' i atrijski a' – gibanje mitralnog prstena tkivnim doplerom; CMMpV – obojeni M-mod dopler mitralnog utoka; PV – dopler plućnih vena tijekom sistole (S) i dijastole (D); AR-dur – trajanje reverznog protoka tijekom atrijske kontrakcije; A-dur – trajanje A-vala*

Figure 3. *Doppler ehocardiographic assessment of left ventricular diastolic function. Abbreviations: DD – diastolic dysfunction; early E and atrial A-inflow by Doppler; early e' and atrial a' – mitral annulus movement by tissue Doppler; CMMpV – colour M mode Doppler of mitral inflow; PV – Doppler of pulmonary veins during systole (S) and diastole (D); ARdur – duration of reverse flow during atrial contraction; A-dur – duration of A wave*

Vrijednost vremena usporenja E-vala ≤150 ms identificirana je kao prijelomnica koja označava plućni kapilarni tlak iznad 12 mmHg, uz osjetljivost 99% i specifičnost 93%. U procjeni plućnoga kapilarnog tlaka višeg od 20 mmHg, osjetljivost i specifičnost vremena usporenja E-vala kraćeg od 120 ms (DTE≤120 ms) iznose 100% i 99%.[9] Ustanovljeno je da je vrijeme usporenja ranog utoka, kao odraz stope izjednačavanja tlaka atrija i ventrikula, neovisno o brzinama utoka i frekvenciji srca.[18,19] Nakon dijastaze, u teledijastoli visoki LVEDP skraćuje brzinu i trajanje atrijskog utoka, a samim tim i vrijeme usporenja A-vala (DTA) koje se zbog malih vrijednosti i teže mjeri (uobičajeni DTA od 80 do 100 ms reducira se na 40 ms). Spektrogram atrijske kontrakcije na neki je način rezultanta svih dijastoličkih zbivanja, a osobito pokazatelj rastegljivosti lijeve klijetke. Restrikcijski oblik je čest nalaz u uznapredovaloj bolesti srca različitih etiologija s povišenim tlakom lijevog atrija i povišenim tlakom punjenja lijevog ventrikula. Ovaj oblik mitralnog utoka nalazimo u bolesnika s velikim infarktom miokarda s najvišim funkcionalnim razredom (Killip II-IV).

U pokusu po Valsalvi bolesnik se »napinje« i tiska uz zatvoreni glotis ili napinje trbušnu muskulaturu koju pritišće ispitivač. Maksimum testa je nakon 10. sekunde napinjanja. Smanjeno punjenje desnog, a zatim i lijevog srca reducira volumno i tlačno opterećenje lijeve klijetke (kratkotrajna rekompenzacija lijeve klijetke) tako da Valsalvin manevar demaskira osnovnu dijastoličku disfunkciju, prolongiranu relaksaciju miokarda. Valsalvin manevar mijenja pseudonormalni i reverzibilni restrikcijski oblik (DD 2. i 3. stupnja) u blaži, označen kao prolongirana relaksacija (DD 1. stupnja). Tijekom Valsalvina manevra atrijska kontrakcija postaje učinkovitija, brzina A-vala veća, omjer E/A manji (pr. izmijeni omjer E/A 1,3 u 0,8), trajanje A-vala postaje duže (slika 1). Studije su pokazale da smanjenje omjera E/A tijekom Valsalvina pokusa za 40%, osobito na vrijednost ispod 1,0, uz produženje tzv. A-dura pretkazuju povišeni LVEDP

uz osjetljivost 88–90%. Isto tako smanjenje omjera E/A za 0,5 predskazuje povišene tlakove punjenja lijeve klijetke uz specifičnost 100%.[20–22] Fiksni, ireverzibilni restriktvni oblik utoka, DD 4. stupnja, ne mijenja spektrogram mitralnog utoka u Valsalvinu manevru. Utok i omjer E/A ne mijenjaju ni oblici s normalnom dijastoličkom funkcijom osim što se smanje brzine E i A-vala, a u leziji relaksacije DTE se eventualno još produži i A-val smanji. Zapreku tijekom Valsalvina pokusa može predstavljati spajanje (fuzija) E i A-vala zbog relativne tahikardije, kada su otežana mjerenja brzine i trajanja A-vala.

Spektrogram utoka plućnih vena služi kao nadopuna interpretaciji transmitralnog utoka (slika 3). S progresijom dijastoličke disfunkcije linearno se mijenja i spektrogram utoka plućnih vena, bez faze pseudonormalizacije kao u mitralnom utoku. U normalnoj dijastoličkoj funkciji sistolički (S) i dijastolički (D) ortogradni utoci su pozitivni i podjednake brzine (S≥D, 0,8 ±0,2 m/s) s kratkim reverznim retrogradnim utokom u plućne vene (AR), brzine oko 0,25 m/s, a trajanja kraćeg od A-vala u mitralnom spektru (slika 3). U DD 1. stupnja »prolongirana relaksacija« S>D, AR-dur< A-dur mjere se kao i normalno. U višim stupnjevima disfunkcije S-val je sve niži (od 0,5 m/s prema 0,2 m/s), D-val je sve viši (od 0,6 prema 1,0 m/s), a reverzni utok u plućne vene AR >35 cm/s i relativno dužeg trajanja, tj. za više od 30 ms trajniji od A-dur mitralnog utoka. Za utok u DD 2., 3. i 4. stupnja vrijedi: S<D i AR-dur> A-dur+30 ms (tablica 2).[23] Kontrakcija atrija tako kraće utiskuje u lijevu klijetku zbog visokog enddijastoličkog tlaka, a istodobno produženo u plućne vene te potencira kongestiju pluća. U bolesnika sa sistoličkom i dijastoličkom disfunkcijom restriktivni utok uz DTE <130 ms pretkazuje preživljavanje 23:1 tijekom 2 godine, a u bolesnika s vremenom usporenja DTE>130 ms pokazalo se da parametri plućnog utoka: AR-dur>A-dur+30 ms pretkazuju dvogodišnje preživljenje od 37%, a AR-dur >A-dur+manje od 30 ms preživljavanje od 86%.[24]

Postoji objektivna nemogućnost dobivanja adekvatnog prikaza plućnog utoka, tako da se transtorakalno dobije tek 64% do 73% kompletnih spektrograma koji se mogu interpretirati,[20,21,24,25] a osjetljivost spektrograma u predviđanju tlakova punjenja kreće se od 56 do 82%[20,21] tako da do 45% bolesnika ostaje bez adekvatne interpretacije. Osjetljivost dobrog spektrograma PV za predviđanje povišenog LVEDP je 100% ako je ΔA-dur >30 ms.[20]

Obojeni M-mod prikaz mitralnog utoka (CMMVp)

Za procjenu dijastoličke funkcije učinkovit je i obojeni prikaz ranog mitralnog utoka tzv. CMMVp (engl., color M-mode propagation flow velocity; slika 3). Uzdužnim prikazom srčanih šupljina s apeksa i prikazom, tzv. CMMVp, izmjeri se nagib ranog utoka od anulusa do najviše 4 cm u šupljinu lijeve klijetke. Normalan nalaz je brzina veća od 45 cm/s, a jasna dijastolička disfunkcija je ona s nagibom manjim od 40 cm/s. Klijetka s normalnom relaksacijom (mali »tau«) pokazuje brzu propagaciju utoka u LK, a klijetka koja se sporo relaksira (veliki »tau«) pokazuje usporenu propagaciju utoka. Patološki tzv. CMMVp u bolesnika sa pseudonormalnim ili restriktivnim mitralnim utokom nakon prvog infarkta miokarda pretkazivao je dilataciju lijeve klijetke i kardijalnu smrtnost.[24,25] Budući da je brzina ranog utoka (E-val) ovisna i o tlaku punjenja i relaksaciji miokarda, izmjereni indeks E/Vp>1,5 pokazao se u akutnom infarktu miokarda kao najbolji izolirani pretkazatelj bolničkog zatajivanja miokarda (Killip≥II) i smrtnosti.[26,27]

Tablica 4. *Procjena stupnja dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke u bolesnika sa smanjenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke*
Table 4. *Assessment of the grade of left ventricular diastolic dysfunction in patients with reduced left ventricular systolic function*

Pridružena dijastolička disfunkcija/Associated diastolic dysfunction LVEF<50%		
Dijastolička disfunkcija Diastolic dysfunction	DTE i/and E/A	Dodatne pretrage Additional exams
1. stupnja »patološka relaksacija« Grade I »Pathologic relaxation«	DTE>240 E/A<0,75	nisu potrebne not needed
2. stupnja »pseudonormalizacija« Grade II »Pseudonormalization«	DTE 140–220 E/A 0,75–1,5	nisu potrebne not needed
3. stupnja »reverzibilna restrikcija« Grade III »Reversible restriction«	DTE<140 E/A>1,5	Valsalva »+« (dokaz reverzibilnosti)* (proof of reversibility)
4. stupnja »ireverzibilna restrikcija« Grade IV »Irreversible restriction«	DTE<140 E/A>1,5	Valsalva »–« (dokaz ireverzibilnosti)* (proof of irreversibility)

* ostali testovi nisu potrebni jer su tlakovi punjenja dokazano povišeni u ovim oblicima punjenja/other tests are not needed because filling pressures are in these filling patterns proven elevated

Pokreti mitralnog prstena zabilježeni tkivnim doplerom (engl. tissue Doppler imaging of the mitral anulus)

Signal tkivnog doplera lako se registrira u više od 95% bolesnika, visoke je amplitude i malih brzina. Gibanje mitralnog prstena, zabilježeno tkivnim doplerom tijekom dijastole, pokazatelj je relaksacije miokarda neovisan o volumnom opterećenju klijetke (slika 3). Na krivulji brzine oznake za ranu dijastolu su e' ili E' te u kasnoj dijastoli a' ili A'. Najčešće se određuju brzine mitralnog prstena u području septuma ili lateralne stijenke u svrhu ispitivanja globalne dijastoličke funkcije. Poželjno je ispitati i ostale dijelove mitralnog prstena, osobito ako postoje granični nalazi globalne dijastoličke disfunkcije. Ako su septum ili lateralna stijenka teško hipokontraktilni, tada se za procjenu globalne dijastoličke funkcije moraju odrediti brzine mitralnog prstena drugih stijenki lijeve klijetke. Prema hemodinamskim principima mitralni prsten pokreće se u smjeru suprotnom toku krvi, brzinom koja je proporcionalna brzini utoka u lijevu klijetku. Omjer e'/a' vrlo je dobar pokazatelj dijastoličke disfunkcije osobito kad se razvija pseudonormalizacija u zapisu mitralnog utoka konvencionalnim doplerom. Omjer e'/a'>1 u zdravih osoba te e'/a'<1 u dijastoličkoj disfunkciji 1. i 2. stupnja (slika 3). Dobrim se pokazao i omjer brzina ranog transmitralnog utoka (E, m/s) i ranoga pokreta mitralnog prstena (e', cm/s), tj. omjer E/e' u predviđanju tlaka punjenja lijeve klijetke.[20] Bolesnici s omjerom E/e'>15 imaju povišene tlakove punjenja, dok bolesnici s omjerom E/e'<8 imaju niže ili normalne tlakove punjenja lijeve klijetke uz osjetljivost i specifičnost od 85%.[20] Omjer E/e' i njegova korelacija s tlakom punjenja lijeve klijetke ostaju postojani u raznim kliničkim stanjima kao što su primarna dijastolička disfunkcija, tahikardije s fuziranim spektrogramom mitralnog utoka, fibrilacija atrija te hipertrofija lijeve klijetke.

Tablica 5. *Procjena stupnja dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke u bolesnika s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke*

Table 5. *Assessment of degree of left ventricular diastolic dysfunction in patients with preserved left ventricular systolic function*

Primarna dijastolička disfunkcija/Primary diastolic dysfunction LVEF>50%		
Dijastolička disfunkcija Diastolic dysfunction	DTE (ms) i E/A	Dodatne pretrage* Additional exams
1. stupnja »patološka relaksacija« Grade I »Pathologic relaxation«	DTE>240 E/A<0,75	nisu potrebne ev. provjera za povišene tlakove punjenja je promjer LA, omjeri e'/a'<1, E/e' i E/Vp not needed possible check for elevated filling pressures are LA diameter, ratios e'/a'<1, E/e' and E/Vp
2. stupnja »pseudonormalizacija« Grade II »Pseudonormalization«	DTE 140–220 E/A 0,75–1,5	Povišene tlakove punjenja dokazujemo: Valsalva »+«, patološki: P.V., i/ili e'/a', E/e', E/Vp dilatiran LA, povišeni plućni tlakovi Elevated filling pressures are proven: Valsalva »+« pathologic: P.V., and/or e'/a', E/e', E/Vp dilated LA, elevated pulmonary pressures
3. stupnja »reverzibilna restrikcija« Grade III »Reversible restriction«	DTE<140 E/A>1,5	Valsalva »+« patološki: P.V, i/ili E/e', i/ili E/Vp dilatiran LA, povišeni plućni tlakovi pathologic: P.V., and/or E/e', and/or E/Vp dilated LA, elevated pulmonary pressures
4. stupnja »ireverzibilna restrikcija« Grade IV »Irreversible restriction«	DTE<140 E/A>1,5	Valsalva »–« patološki: P.V., i/ili E/e', i/ili E/Vp dilatiran LA, povišeni plućni tlakovi pathologic: P.V., and/or E/e', and/or E/Vp dilated LA, elevated pulmonary pressures

* U bolesnika s kliničkim znakovima plućne kongestije s održanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke, na više načina i što objektivnije dokazujemo povišene tlakove punjenja lijeve klijetke. Kratice: PV – patološki dopler plućnih vena označava $AR_{dur}=A_{dur}$+30 ms tj. δA-dur >30 ms; E – rani mitralni utok doplerom; e' – rani pokret mitralnog prstena tkivnim doplerom; Vp – nagib ranog utoka kolornim doplerom (CMMVp); patološki omjeri e'/a'<1, E/e'>15 i E/Vp>1,5; povišeni plućni tlakovi (>40 mmHg) na osnovu gradijenta trikuspisne regurgitacije

/ In patients with clinical signs of pulmonary congestion with preserved left ventricular systolic function, elevated left ventricular filling pressures are proven in several ways and as objectively as possible. Abbreviations: PV – pathologic Doppler of pulmonary veins is ARdur=Adur+30 ms i.e. δAdur>30 ms; E – early mitral inflow by Doppler; e' – early movement of mitral annulus by tissue Doppler; Vp – inclination of early inflow by color Doppler (CMMVp); pathologic ratios e'/a'<1, E/e'>15, and E/Vp>1.5; elevated pulmonary pressures (>40 mmHg) based on tricuspidal regurgitation gradient

Procjena dijastoličke funkcije lijeve klijetke u bolesnika sa smanjenom istisnom frakcijom

Uz leziju sistoličke (LVEF<50%) redovito je prisutna i lezija dijastoličke funkcije lijeve klijetke kao što to viđamo u infarktu miokarda, kardiomiopatijama, u hipertoničara, kod srčanih mana s niskom istisnom frakcijom itd. Ovdje je prikaz pseudonormalizacije transmitralnog doplera i bez provjeravanja stvarno pseudonormalan, tj. patološki. U višim stupnjevima dijastoličke disfunkcije procjenjujemo stupanj reverzibilnosti testom po Valsalvi ili komparacijom s utokom plućnih vena doplerom (slika 2, tablica 4).

Procjena dijastoličke funkcije lijeve klijetke u bolesnika s očuvanom istisnom frakcijom

Uz održanu sistoličku funkciju lijeve klijetke (LVEF>50%) moguća je lezija dijastoličke funkcije kao uzrok latentnog ili manifestnoga dijastoličkog zatajivanja. U ovih bolesnika klasična interpretacija spektrograma transmitralnog utoka nije dovoljna jer mogu imati spektrografski prikaz transmitralnog utoka u rasponu od normalnog, pseudonormalnog do jasne disfunkcije.[28] Za dokaz dijastoličke disfunkcije rabe se dodatne analize doplerom kao što su transmitralni dopler tijekom testa po Valsalvi, dopler plućnih vena, kolorni M-mod prikaz mitralnog utoka (CMMpV) te registriranje brzina pokreta mitralnog prstena tkivnim doplerom (engl. tissue Doppler; slike 2 i 3, tablica 5).

Normalan nalaz: E/A>0,75; najčešće je dominantan E-val; u starijih od 45 god. podjednaki su E i A-val ili je tek nešto niži E-val; DTE 140–240 ms. Normalan nalaz potvrđujemo normalnim promjerom LA, normalnim omjerima: e'/a' u tkivnom dopleru i E/Vp u kolor M-modu doplera.

Zaključak

U populaciji je često prisutna sistolička disfunkcija lijeve klijetke (EF<40%), a podjednako je česta i dijastolička disfunkcija, dijagnostički ovisna o složenim doplerehokardiografskim tehnikama. Obje skupine karakterizira visoka zastupljenost bolesnika s neprepoznatim kongestijskim zatajivanjem srca, te značajan porast smrtnosti svih uzroka. Kontinuiranim unapređenjem raznih doplerehokardiografskih metoda i većim razumijevanjem dijastoličke disfunkcije postižu se uvjeti za prepoznavanje i liječenje dijastoličkog zatajivanja lijeve klijetke. Buduća istraživanja usmjerena su ne samo na poboljšanje ishoda dijastoličkog zatajivanja već i na rano prepoznavanje osnovnog patološkog supstrata i prevenciju kongestijskog zatajivanja lijeve klijetke.

LITERATURA

1. *Lainchbury JG, Redfield MM.* Doppler echocardiographic – guided diagnosis and therapy of heart failure. Curr Cardiol Rep 1999;1:55–66.
2. *Nishimura RA, Tajik AJ.* Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. J Am Coll Cardiol 1997;30:8–18.
3. *Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP i sur.* Clinical utility of Doppler echo-cardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressure: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. Circulation 2000;102:1788–94.

4. *van Kraaij DJ, van Pol PE, Ruiters AW i sur.* Diagnosing diastolic heart failure. Eur J Heart Fail 2002;4:419–30.
5. *Brutsaert DL, Sys SU.* Diastolic dysfunction in heart failure. J Card Fail 1997;3:225–42.
6. *Hoeven KH, Factor SM.* A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic and hypertensive-diabetic heart disease. Circulation 1990;82:848–55.
7. *Regan TJ, Wu CH, Yeh CK, Oldewurtle HA, Haider B.* Myocardial composition and function in diabetes: the effect of chronic insulin use. Circ Res 1981;49:1268–77.
8. *Goetzsche O.* Myocardial cell dysfunction in diabetes mellitus. A review of clinical and experimental studies. Diabetes 1986;35:1158–62.
9. *Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D.* Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. Circulation 1993;88:107–15.
10. European study group on diastolic heart failure. How to diagnose diastolic heart failure. Eur Heart J 1998;19:990–1003.
11. *Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ i sur.* Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. Circulation 1998;98:2282–9.
12. *Vasan RS, Larsomn MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D.* Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. J Am Coll Cardiol 1993;33:1948–55.
13. *Little WC, Downes TR, Applegate RJ.* Invasive evolution of left ventricular diastolic performance. Herz 1990;15:362–76.
14. Guidelines for the evaluation and management of heart failure: report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committe on Evaluation and Management of Heart Failure). Circulation 1995;92:2764–84.
15. *Ahmad A Elesber, Margaret M Redfield.* Approach to patients with heart failure and normal ejection fraction. Mayo Clin Proc 2001;76: 1047–52.
16. *Giannuzzi P, Imparato A, Temporelli PL i sur.* Doppler-derived mitral deceleration time of early filling as a strong predictor of pulmonary capillary wedge pressure in postinfarction patients with left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol 1994;23:1630–7.
17. *Johannessen KA, Cerqueira MD, Stratton JR.* Influence of myocardial infarction size on radionuclide and Doppler echocardiographic measurements of diastolic function. Am J Cardiol 1990;65:692–7.
18. *Appleton CP, Hatle LK, Popp RL.* Relation of transmitral velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1988;12:426–40.
19. *Giannuzzi P, Shabetai R, Imparato A i sur.* Effects of mental exercise in patients with dilated cardiomyopathy and congestive heart failure. An echocardiographic Doppler study. Circulation 1991;83(Suppl II):155–65.
20. *Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP i sur.* Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressure: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. Circulation 2000;102:1788–94.
21. *Brunner-LaRocca H, Rickli H, Attenhofer-Jost C i sur.* Left ventricular enddiastolic pressure can be estimated by either changes in transmitral inflow pattern during Valsalva maneuver or analysis of pulmonary venous flow. J Am Soc Echocardiogr 2000;13:599–607.
22. *Schwammenthal E, Popescu B, Popescu A i sur.* Noninvasive assessment of left ventricular end-diastolic pressure by the response of the transmitral A-wave velocity to a standardized Valsalva maneuver. Am J Cardiol 2000;86:169–74.
23. *Appleton C, Hatle L.* The natural history of left ventricular filling abnormalities: assessment of two-dimensional and Doppler echocardiography. Echocardiography 1992;9:437–47.
24. *Dini F, Michelassi C, Micheli G i sur.* Prognostic value of pulmonary venous flow Doppler signal in left ventricular dysfunction: contribution of the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow at atrial contraction. J Am Coll Cardiol 2000;36:1295–1302.
25. *Farias C, Rodriquez L, Garcia M i sur.* Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. J Am Soc Echocardiogr 1999;12: 609–17.
26. *Moller J, Sondergaard E, Seward J, Appleton C, Egstrup K.* Ratio of left ventricular peak E-wave velocity to flow propagation velocity assessed by color M-mode Doppler echocardiography in first myocardial infarction: prognostic and clinical implications. J Am Coll Cardiol 2000; 35:363–70.
27. *Moller J, Sondergaard E, Poulsen S i sur.* Pseudonormal and restrictive filling patterns predict left ventricular dilatation and cardiac death after a first myocardial infarction: a serial color M-mode Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 2000;36:1841–6.
28. *Ommen SR.* Echocardiographic assessment of diastolic function. Curr Opin Cardiol 2001;16:240–5.

IMATINIB U LIJEČENJU GASTROINTESTINALNIH STROMALNIH TUMORA – ISKUSTVA KBC-a ZAGREB

IMATINIB IN GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR TREATMENT – RESULTS FROM UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE ZAGREB

DAMIR VRBANEC, BRANKA PETRIČEVIĆ, MATE MAJEROVIĆ, RANKA ŠTERN-PADOVAN, BORISLAV BELEV, MATE ŠKEGRO, DAVORIN HERCEG, STJEPKO PLEŠTINA, NATALIJA DEDIĆ-PLAVETIĆ, JASNA JAKIĆ-RAZUMOVIĆ*

Deskriptori: Gastrointestinalni stromalni tumori – farmakoterapija; Pirimidini – terapijska upotreba; Piperazini – terapijska upotreba; Inhibitori proteinske kinaze – terapijska upotreba; Antitumorski lijekovi – terapijska upotreba

Sažetak. Gastrointestinalni stromalni tumori (GIST) intraabdominalni su mezenhimalni tumori koji izražavaju KIT-protein ili imaju mutaciju gena za tirozinkinazni receptor (KIT ili PDGFRα). Kod većine GIST-a postoji odgovor na imatinib mesilat koji selektivno inhibira KIT i PDGFRα te se smatra standardnom terapijom za uznapredovali i/ili metastatski GIST. U

* **Klinika za onkologiju, Zavod za internističku onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Damir Vrbanec, dr. med.; mr. sc. Borislav Belev, dr. med.; Davorin Herceg, dr. med.; doc. dr. sc. Stjepko Pleština, dr. med.; mr. sc. Natalija Dedić-Plavetić, dr. med.); **Katedra za patofiziologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (Branka Petričević, dr. med.); **Klinika za kirurgiju, Zavod za abdominalnu kirurgiju, Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Mate Majerović, dr. med.; doc. dr. sc. Mate Škegro, dr. med.); **Zavod za radiologiju, Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Ranka Štern-Padovan, dr. med.); **Zavod za patologiju, Klinički bolnički centar Zagreb** (prof. dr. sc. Jasna Jakić-Razumović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Vrbanec, Klinika za onkologiju, Zavod za internističku onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 25. srpnja 2005., prihvaćeno 23. siječnja 2006.