

# Patofyziologie aortálních vad

Aleš Linhart, Zuzana Hlubocká

**II. interní klinika  
kardiologie a angiologie**  
**Komplexní kardiovaskulární  
centrum**  
**VFN a 1. LF UK**  
**Praha**



# Patofyziologie aortální stenózy

- Degenerativní a porevmatické změny
  - význam lipidogramu a dalších faktorů
- Patofyziologie symptomů
  - snížení koronární rezervy
  - zvýšení plicních tlaků
  - patofyziologie synkop
- Hemodynamické změny
- Aortální stenóza s nízkým gradientem a normální EF
- Aortální stenóza s nízkým gradientem a nízkou EF



# Aortální stenóza - etiologie

Nejčastěji operovaná vada

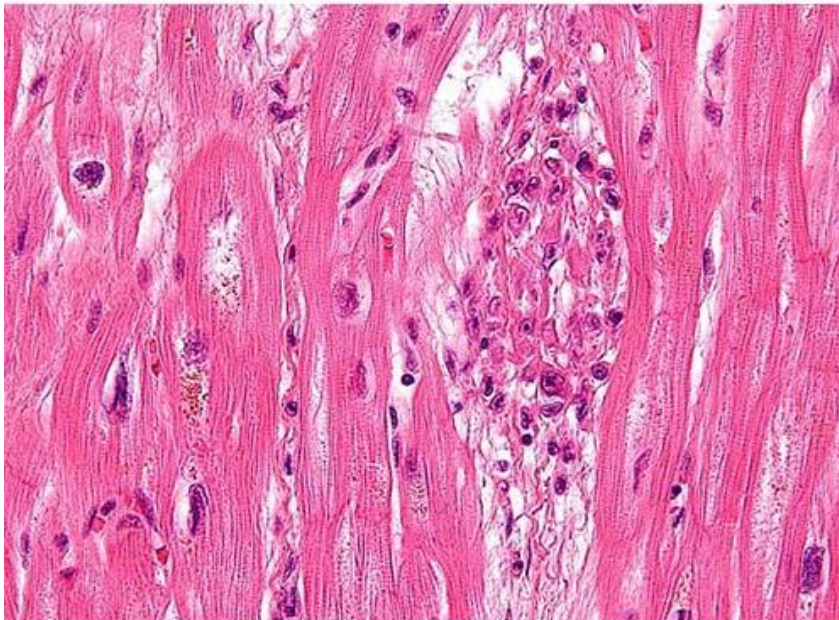
- **Degenerativní** - většina  
trikuspidální 50%  
bikuspidální 35%
- **Porevmatická** < 10%  
často postižení i mitrální  
chlopně
- **Kongenitální**  
Supravalvární, valvulární,  
subvalvární



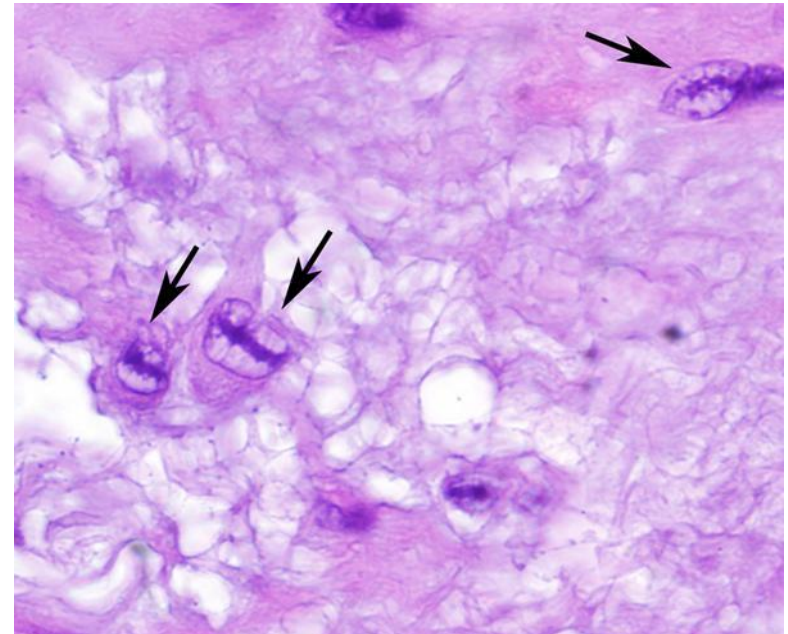
# Revmatická vada

Následek nehnisavé faryngitidy hemolytickým streptokokem typu A  
Humorálně a celulárně zprostředkovaná imunitní reakce 1 – 3 týdny po infekci  
Zkřížená reakce proti myosinu a endoteliím chlopní

Akutně: Revmatická horečka - pankarditida, perikarditida  
Chronicky: chlopní postížení (20-40 let později)



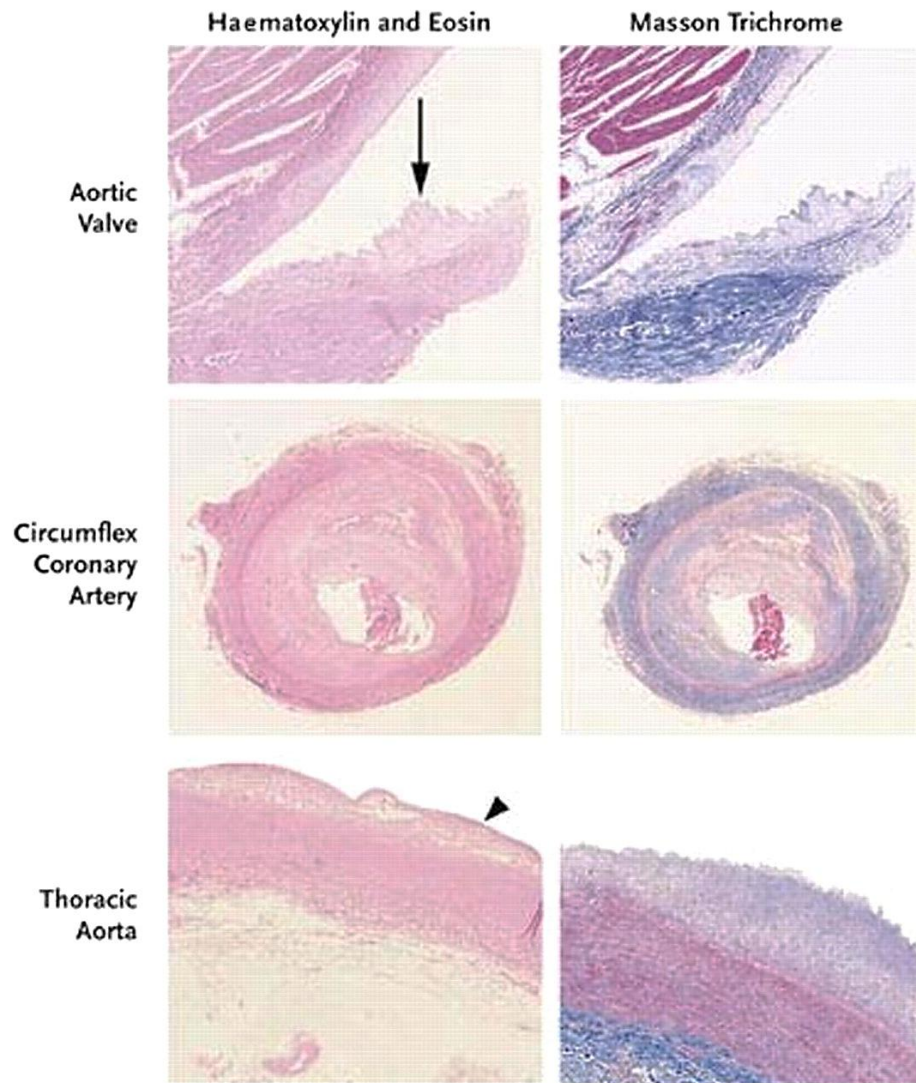
Aschoffova tělíska (Hematoxylin-Eosin)<sup>1</sup>



Aničkovovy (housesnail-shaped) buňky –  
Transformované makrofágy<sup>2</sup>

1. Love and Restrepo Mod Pathol. 1988 Jul;1(4):256-61.
2. Burke AP. Medscape 2015.

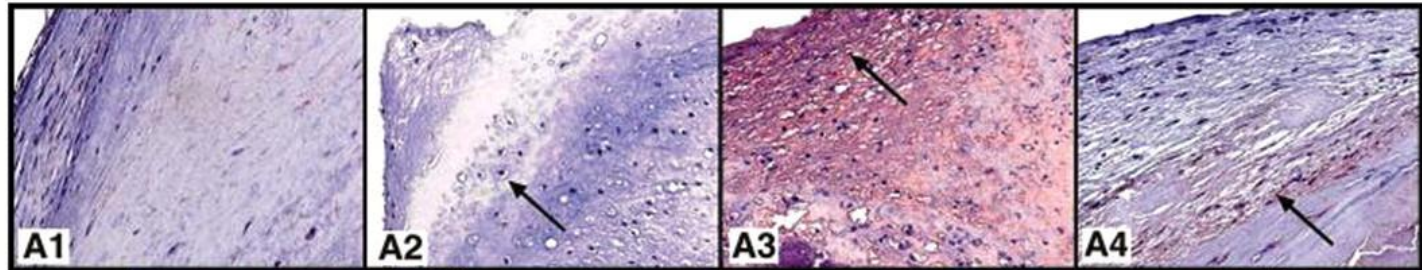
# Ateromatózní změny u 7letého chlapce s familiární hypercholesterolémií



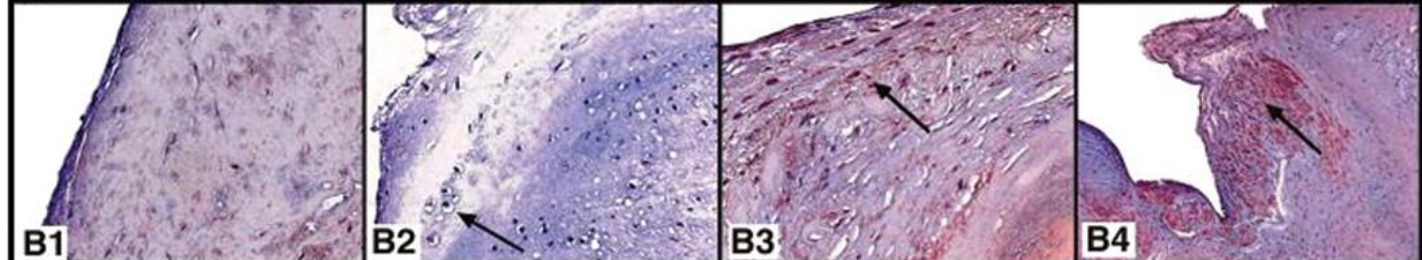
# Kalcifikace a chrupavky v degenerativně změněných chlopních

Control      Myxomatous Mitral Valve      Calcified Tricuspid Aortic Valve      Calcified Bicuspid Aortic Valve

(A) Lrp5

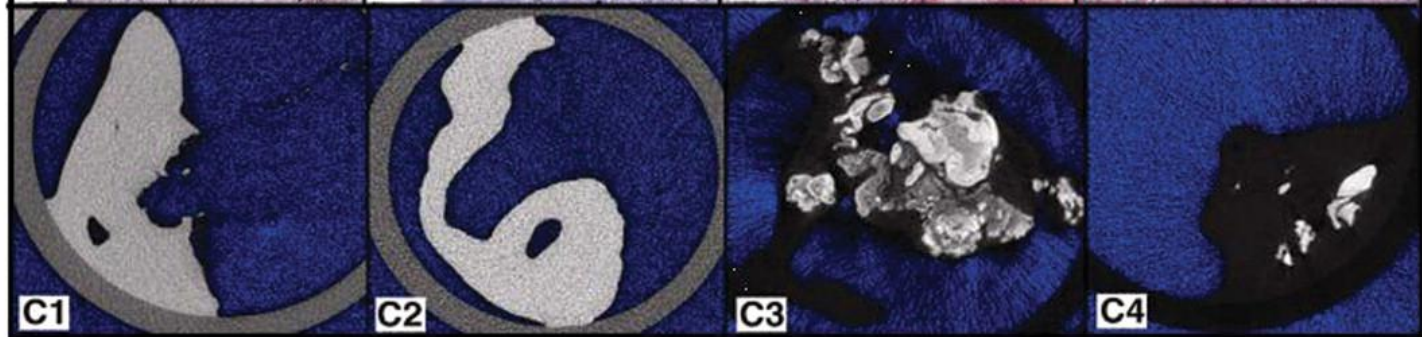


(B) WNT3



(C) Micro CT

(×25).

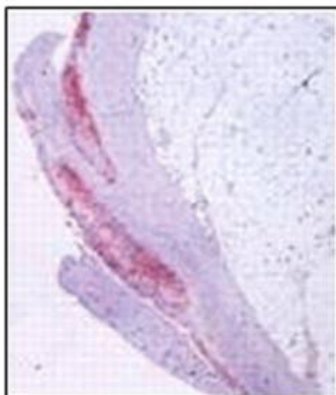


# Makrofágy a osteopontin

## Macrophage Marker



Control Diet



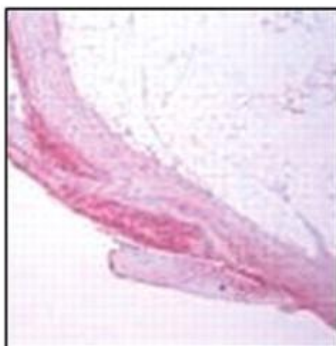
Cholesterol Diet



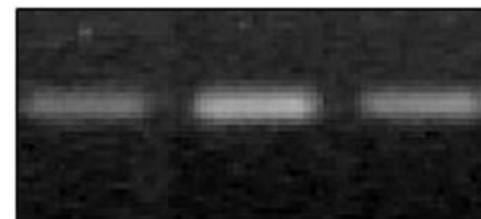
Cholesterol +  
Atorvastatin



## Osteopontin Bone Marker



## Osteopontin Bone Matrix Expression

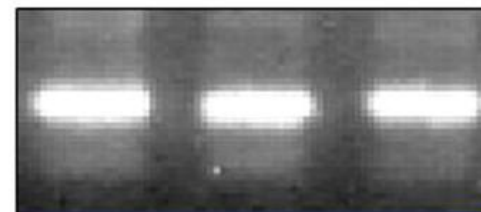


OPN

Control

Chol

Chol +  
Atorv



GAPDH



# Důsledky aortální stenózy

Transvalvulární gradient

Hypertrofie LK

Nemožnost  
zvýšení CO  
při zátěži

Diastolická dysfunkce

Systolická dysfunkce

↑ spotřeba  $O_2$   
↓ koronární rezerva

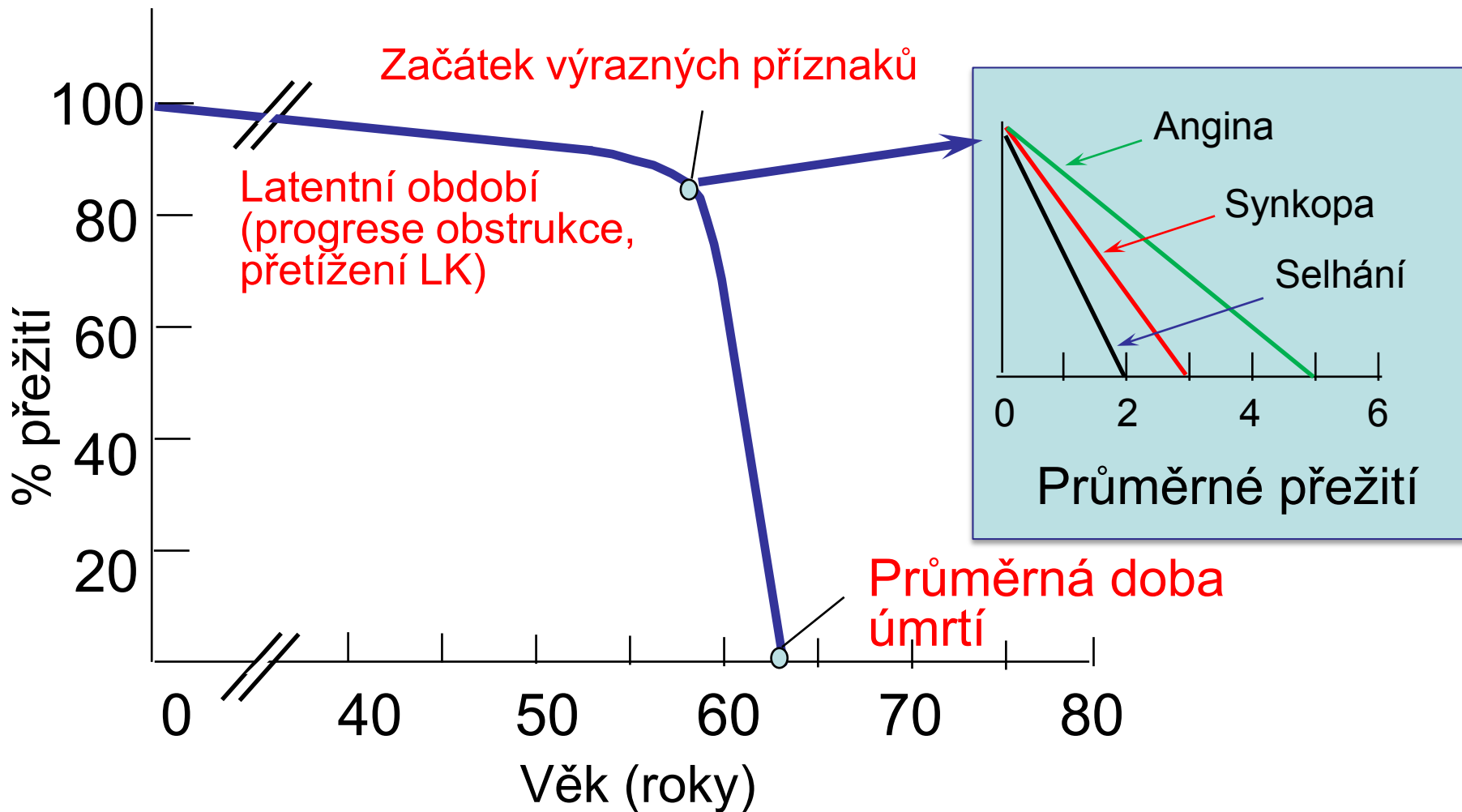
Projevy srdečního selhání

Angina pectoris

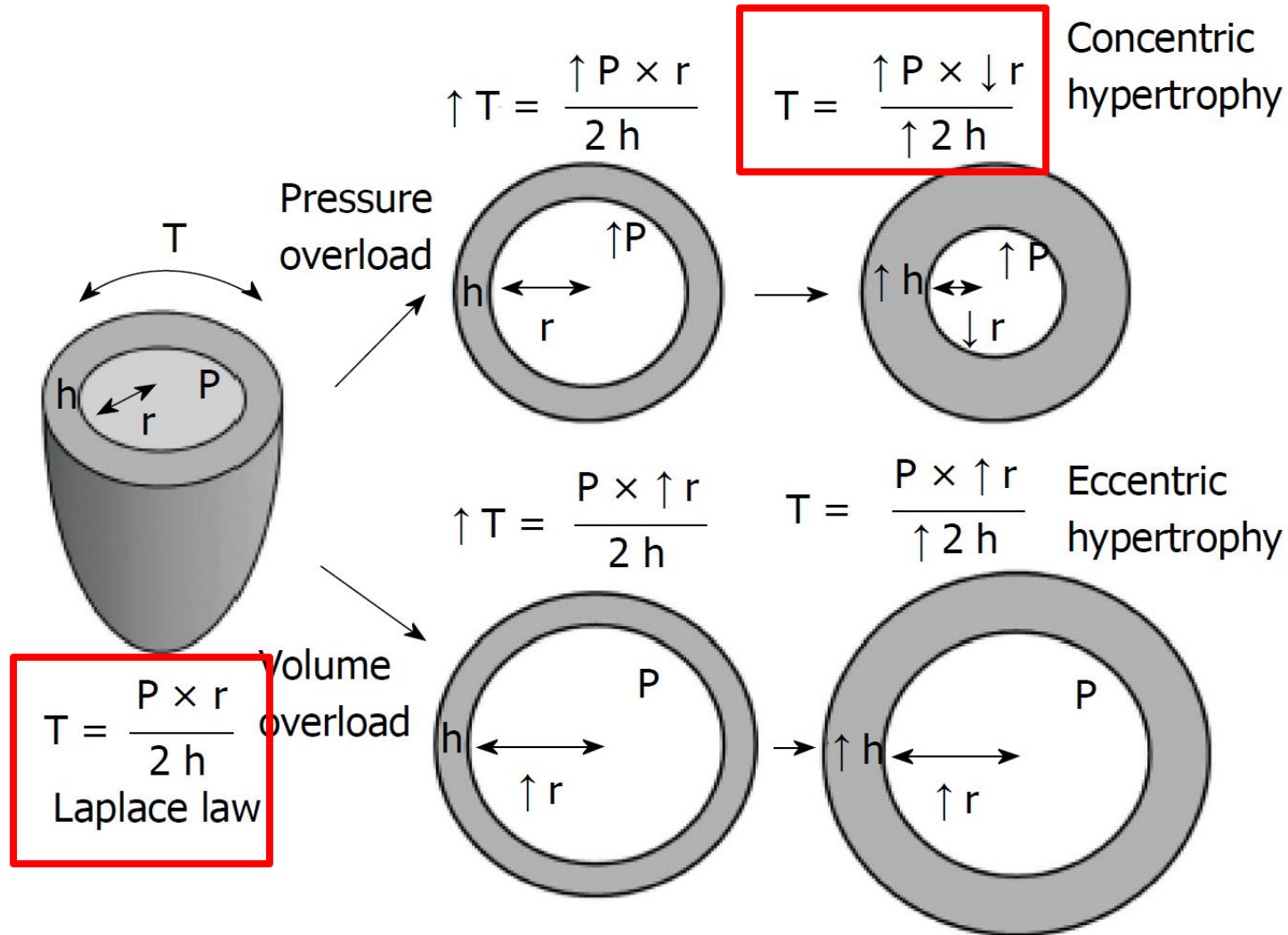
Synkopy



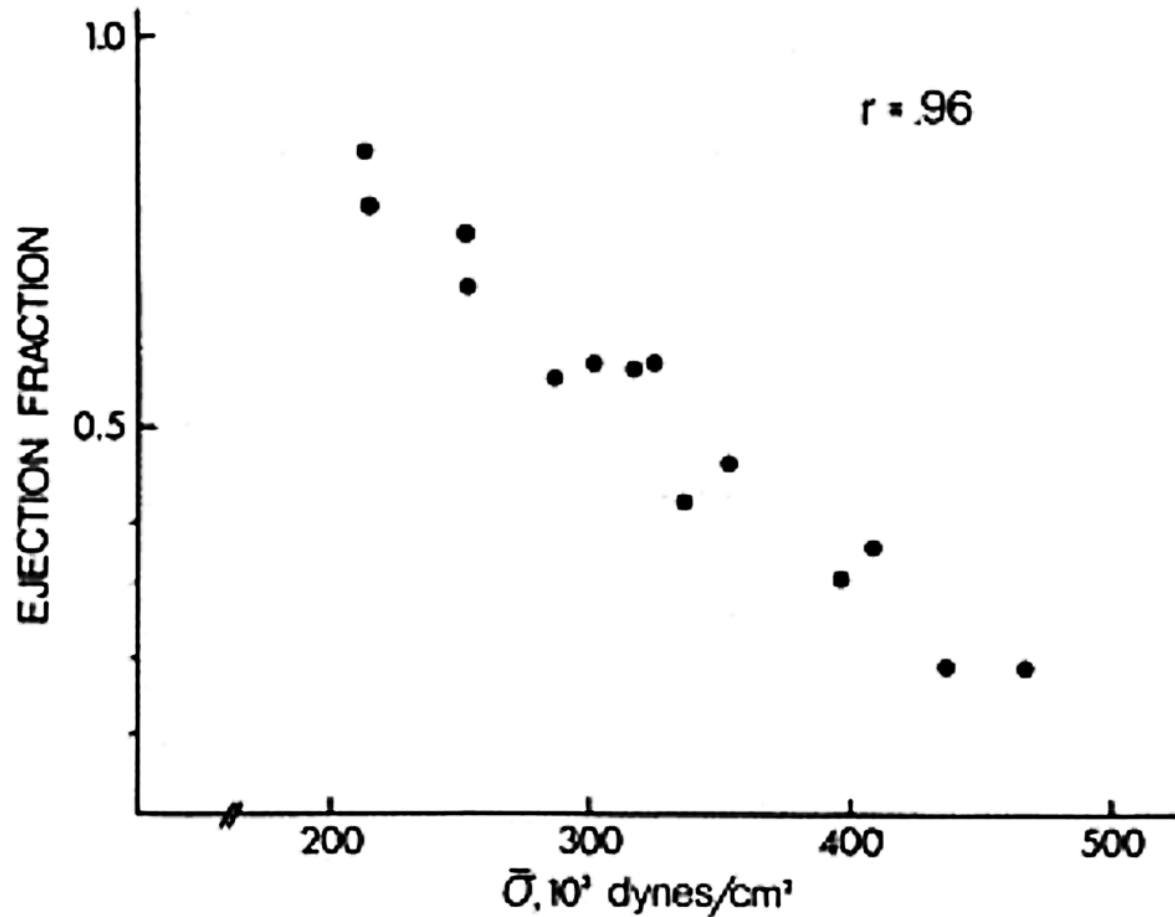
# Přirozený vývoj nemocného s aortální stenózou



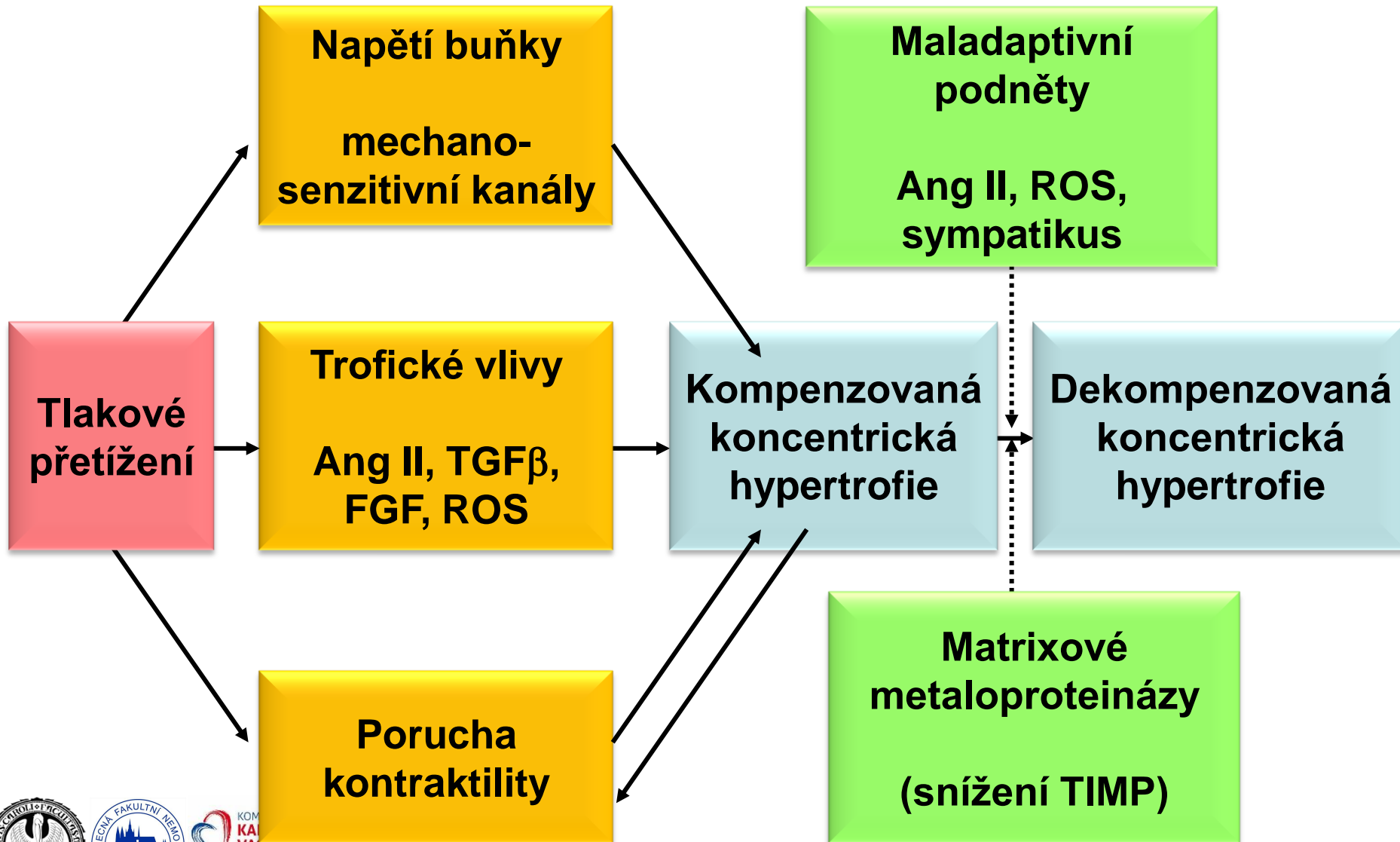
# Vznik koncentrické hypertrofie v odpovědi na tlakové přetížení



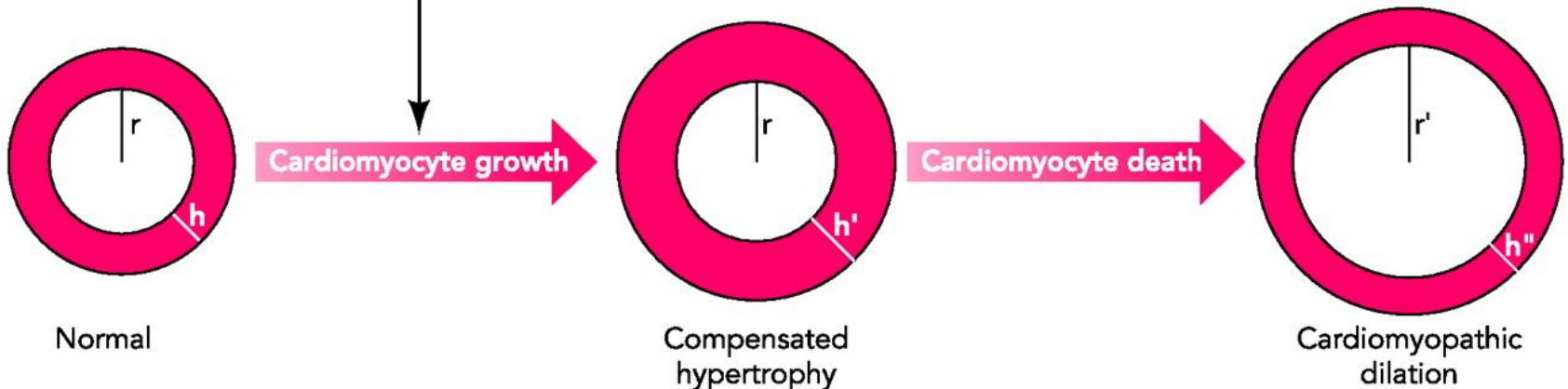
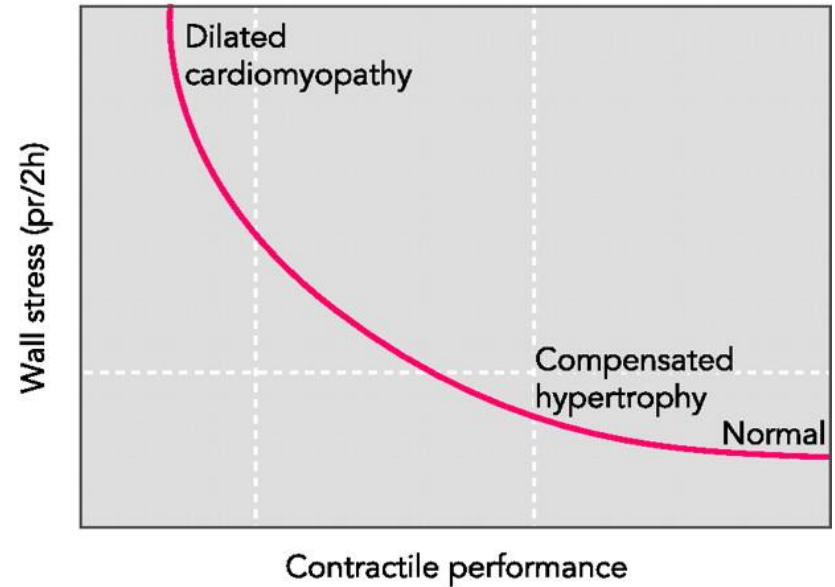
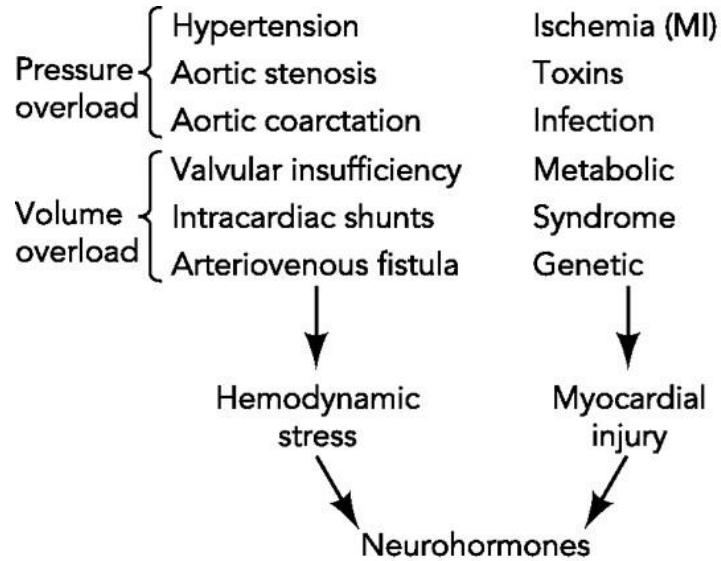
# Ejekční frakce je klesá nepřímo úměrně se zvýšením afterloadu



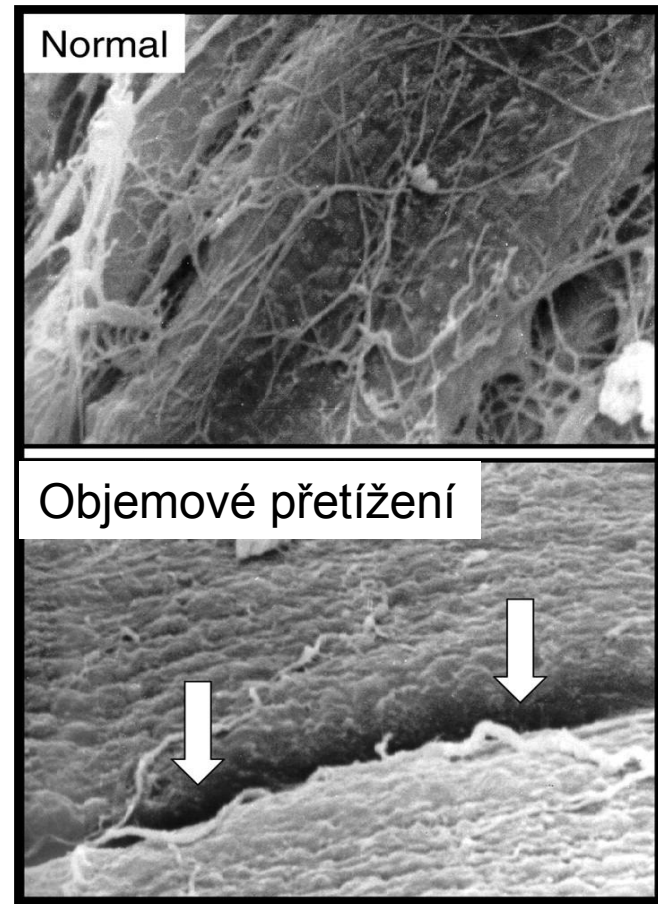
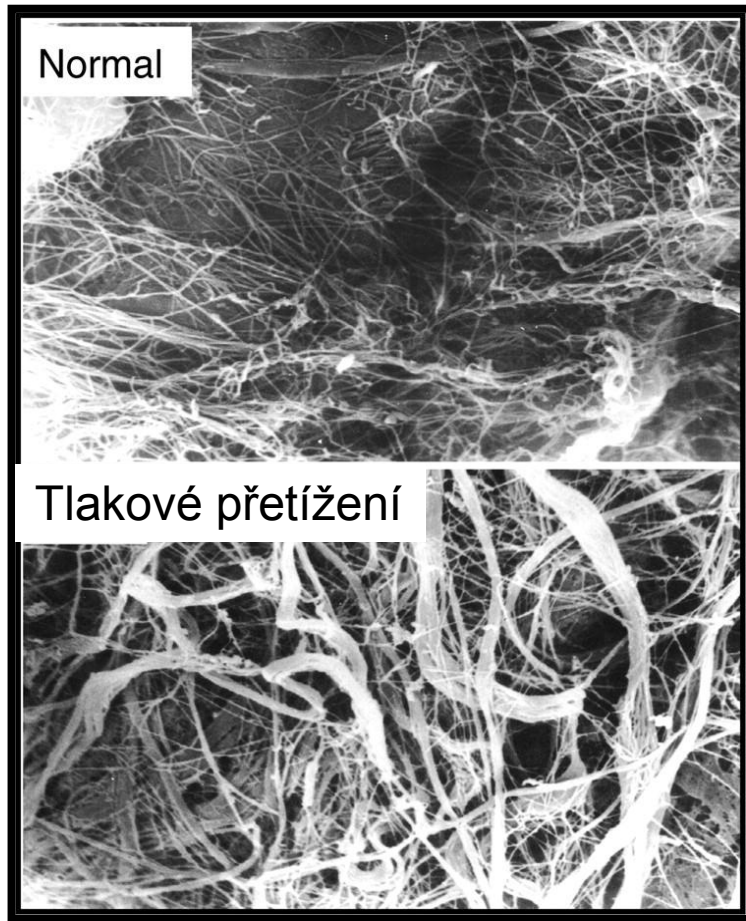
# Tlakové přetížení a remodelace levé komory



# Dekompenzace hypertrofie LK



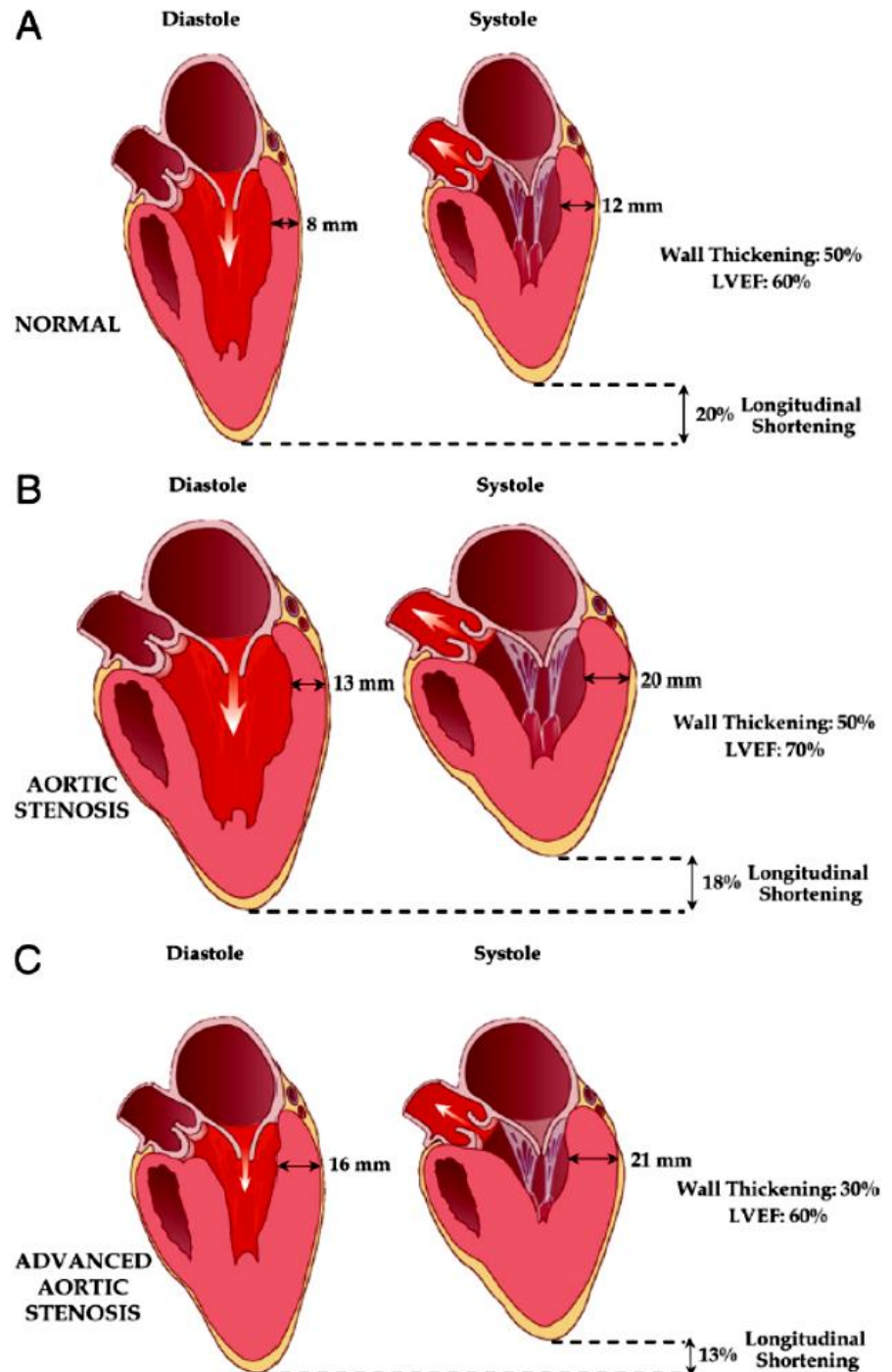
# Změny extracelulární matrix u tlakového a objemového přetížení LK



# Longitudinální a celková funkce u aortální stenózy

S postupující remodelací

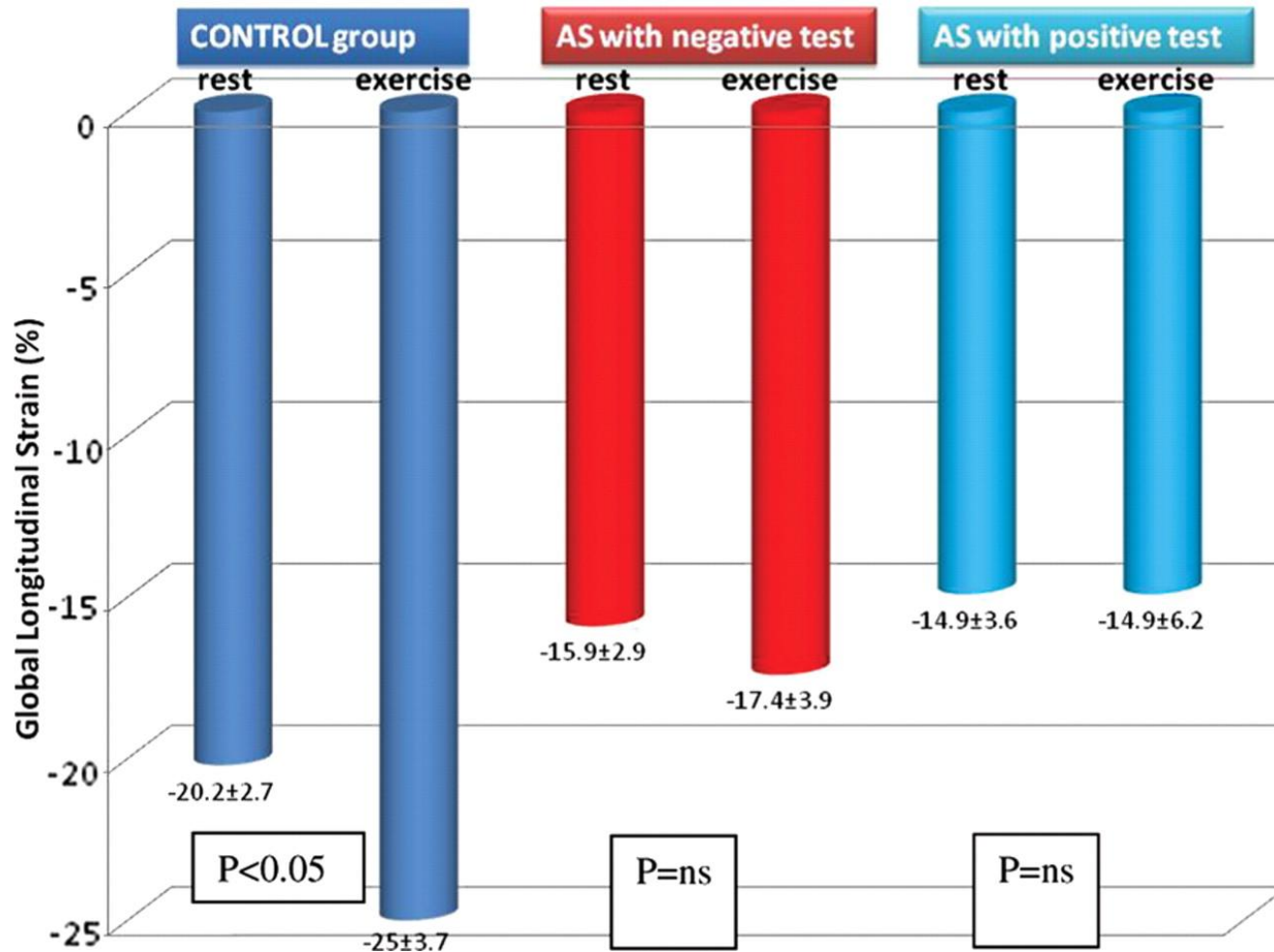
- EF setrvává normální nebo supornormální
- pokles EF je až terminálním stádiem
- longitudinální funkce (MAPSE, GLS) klesá progresivně



Pibarot et al.  
J Am Coll Cardiol. 2012;60(3):169-180.

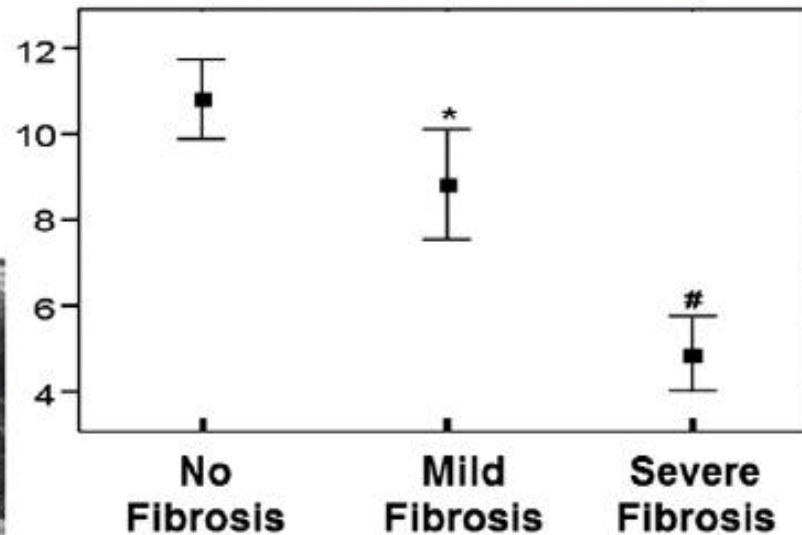
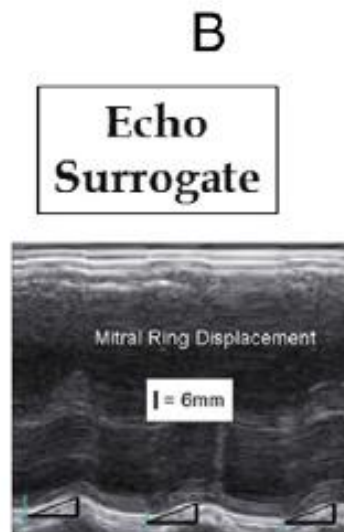
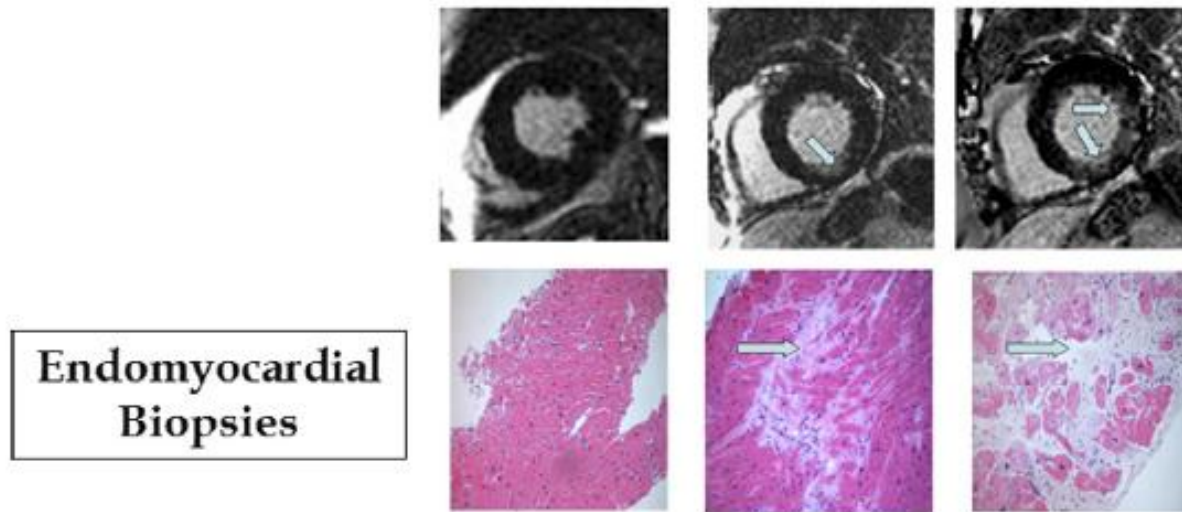


# Globální longitudinální strain v klidu a při zátěži – vliv na symptomy

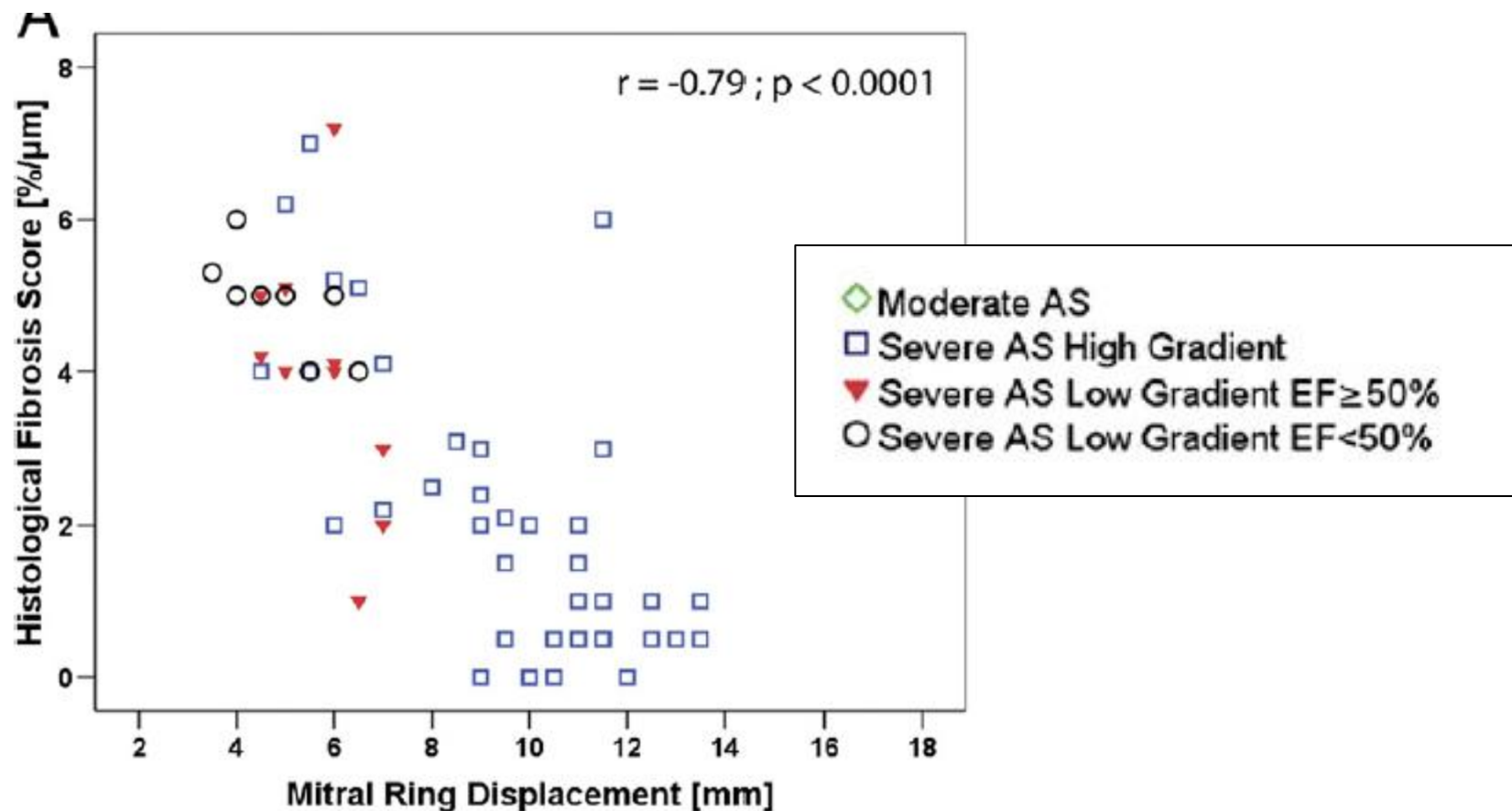




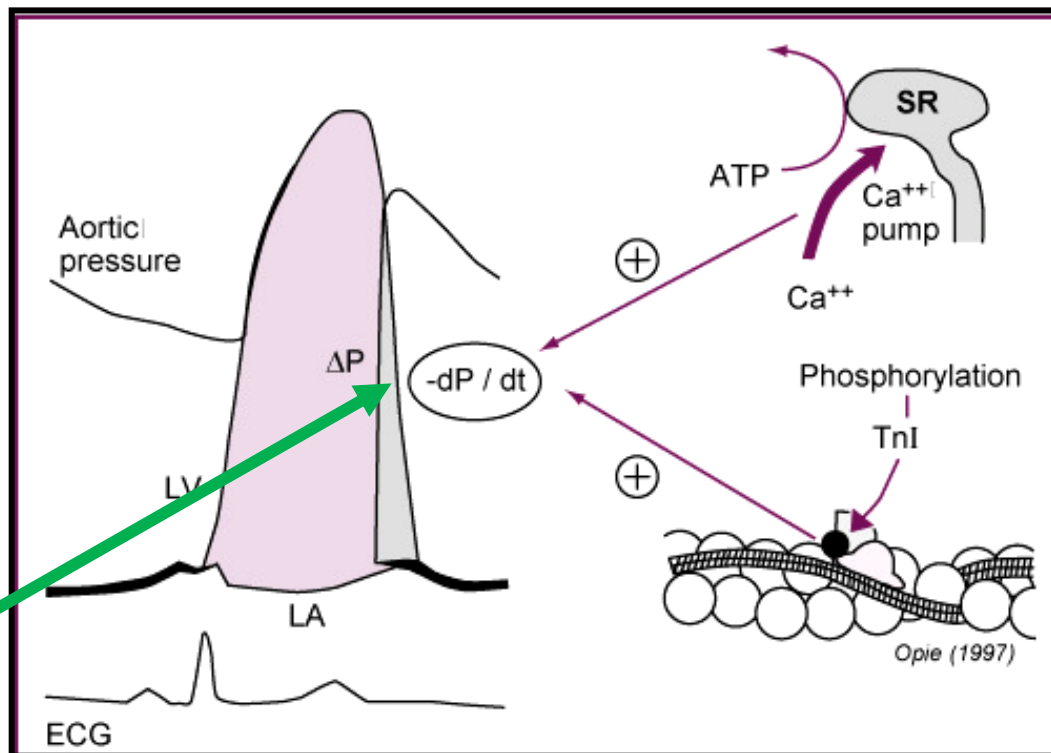
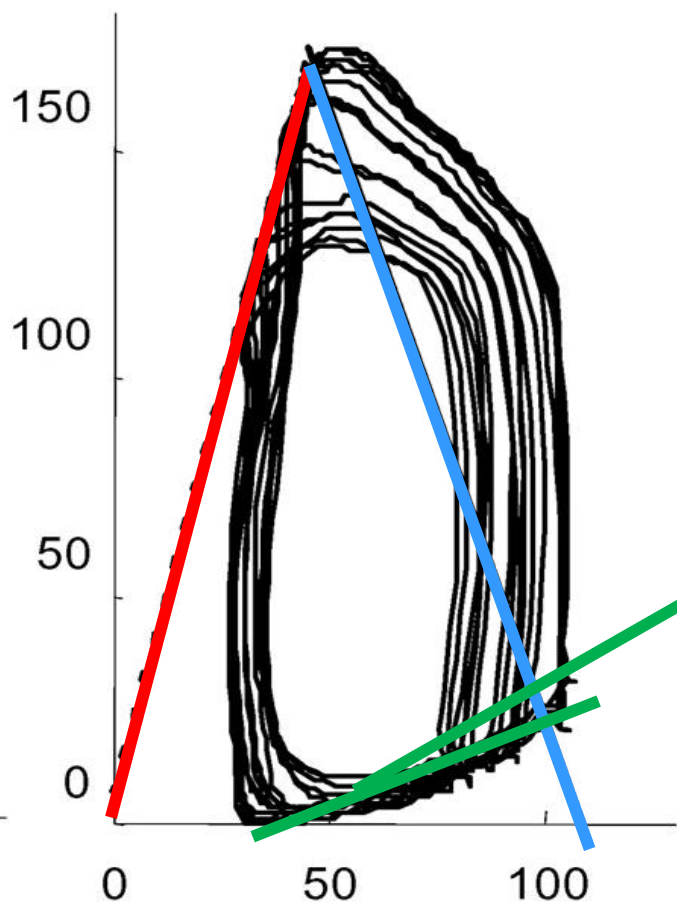
# Longitudinální funkce LK v závislosti na stupni fibrózy (peroperační biopsie)



# Longitudinální funkce LK v závislosti na stupni fibrózy (peroperační biopsie)

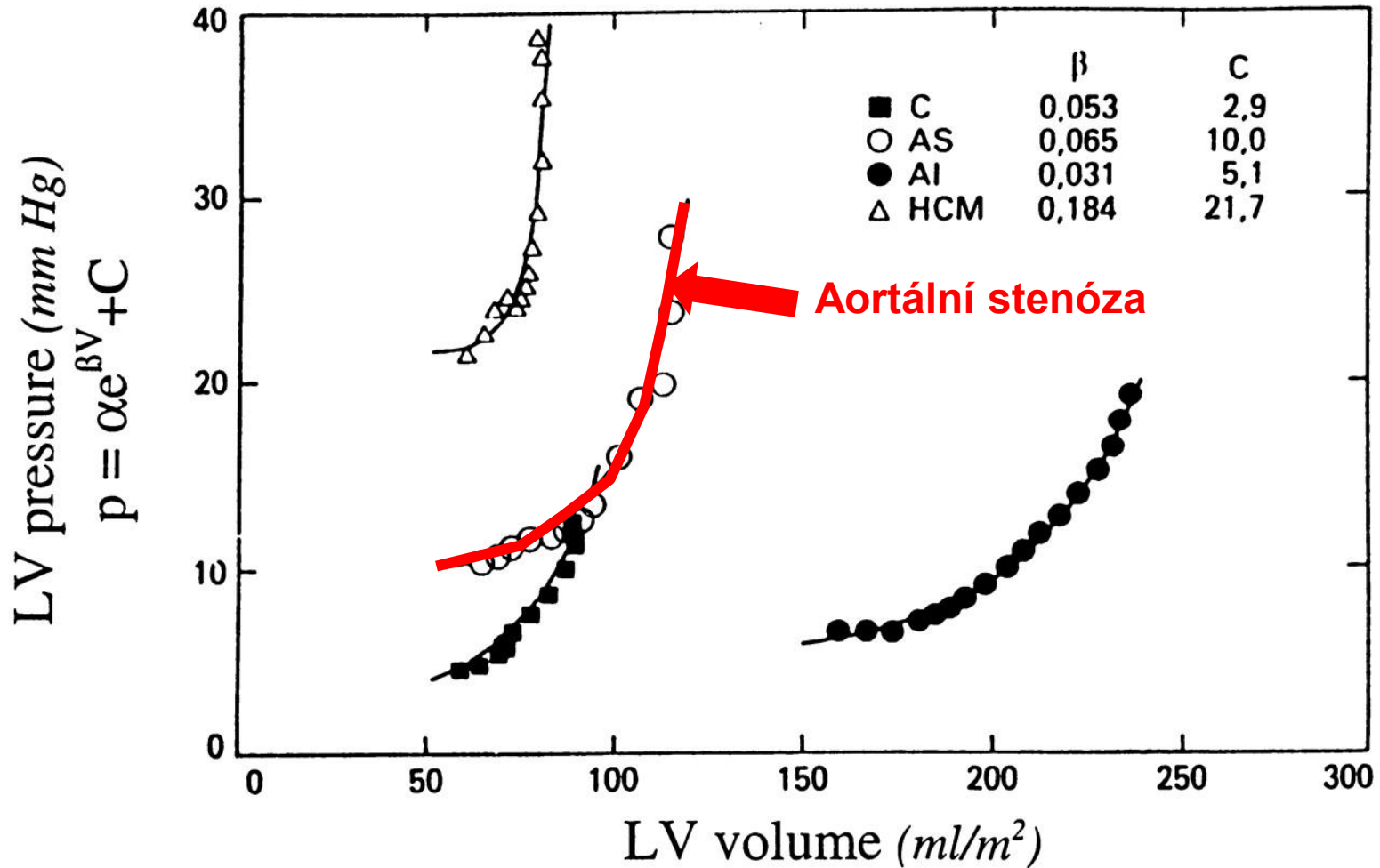


# Zesílení kontrakcí vede ke zpomalení relaxace – energeticky náročný děj

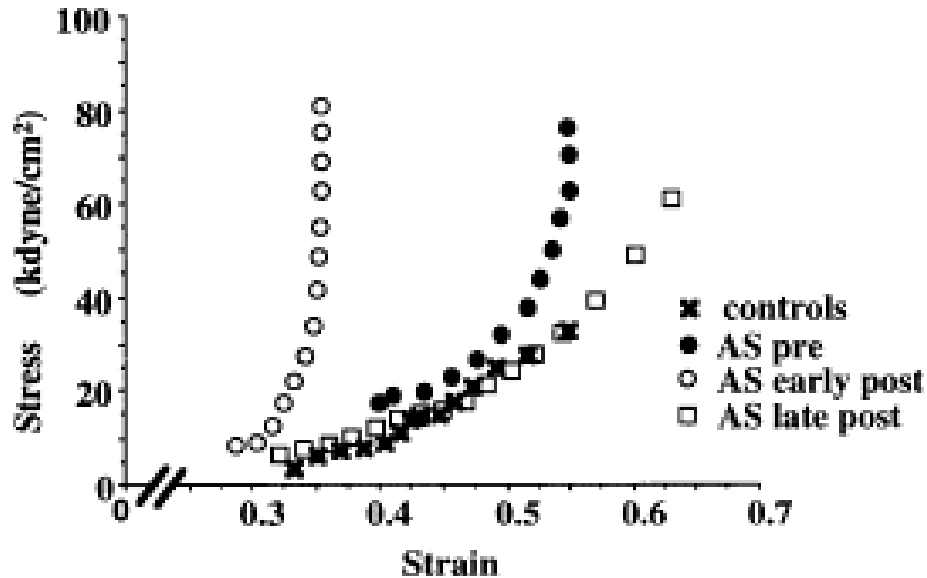


# Diastolické křivky objem-tlak

Strmější křivky = zvýšení tuhosti komory = snížení compliance



# Náhrada aortální chlopně a vývoj fibrózy



Proporce fibrózy se  
časně po náhradě  
chlopně paradoxně  
zvyšuje

Patients With Aortic Stenosis

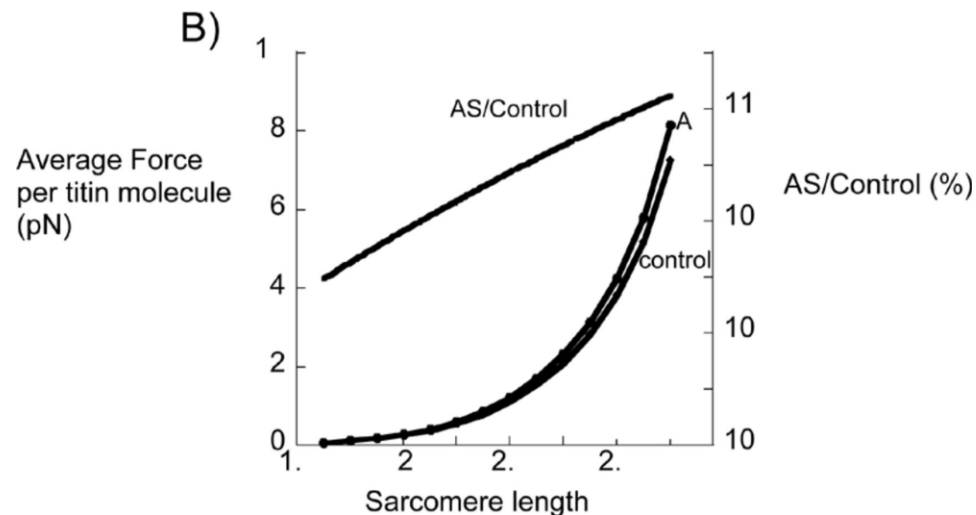
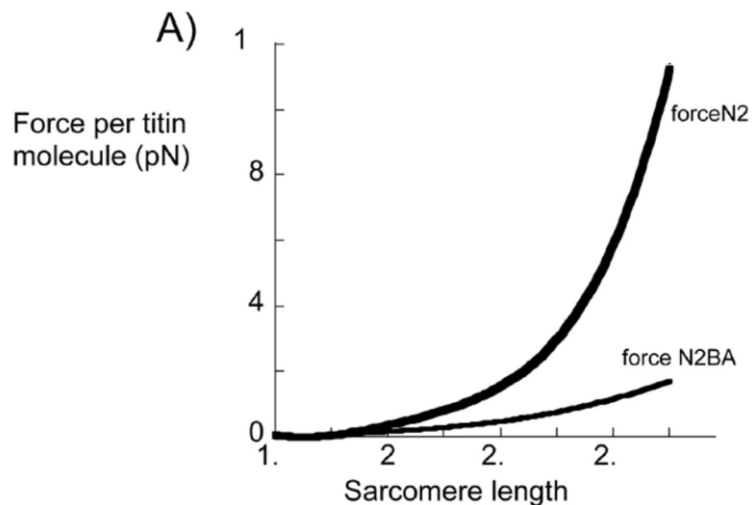
	Control Subjects	Pre- operative	Early Post- operative	Late Post- operative
Muscle fiber diameter, $\mu\text{m}$	21 $\pm$ 2	33 $\pm$ 4‡	29 $\pm$ 4‡§	28 $\pm$ 3‡
Interstitial fibrosis, %	7 $\pm$ 2	16 $\pm$ 5*	28 $\pm$ 8‡	13 $\pm$ 2**
Fibrous content, g/m <sup>2</sup>	6 $\pm$ 2	33 $\pm$ 10‡	39 $\pm$ 20‡	15 $\pm$ 4‡¶
FC/EDVI, g/mL	0.07 $\pm$ 0.02	0.28 $\pm$ 0.09†	0.46 $\pm$ 0.23†§	0.14 $\pm$ 0.04¶

\* $P < .05$ , † $P < .01$ , ‡ $P < .001$  vs control subjects; § $P < .05$ , || $P < .01$  vs preoperative; ¶ $P < .01$ , \*\* $P < .001$  vs early postoperative.

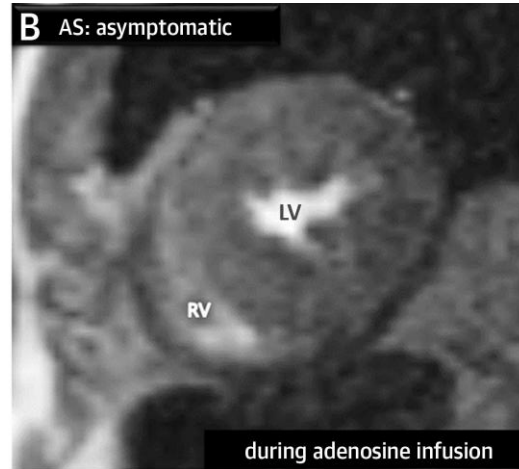
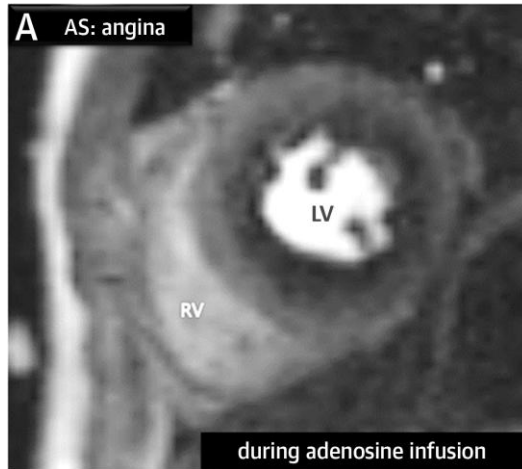


# Mechanismy diastolické dysfunkce u aortální stenózy

- Energetická náročnost kontrakcí proti zvýšenému afterloadu vede k prodloužení relaxace
- Intersticiální fibróza
- Snížení poměru titinu N2BA/N2B
- Sekundární mitrální regurgitace



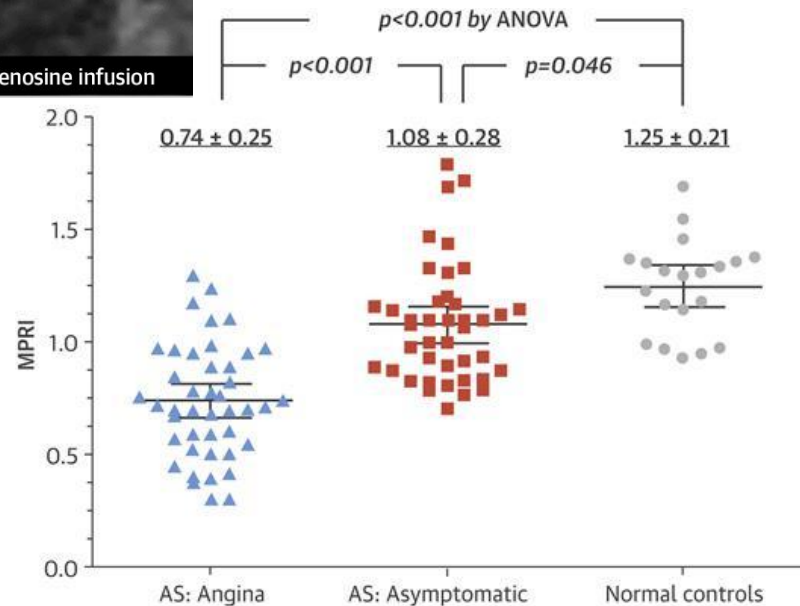
# Mikrovaskulární dysfunkce u aortální stenózy – adenosinová zátěžová CMRI



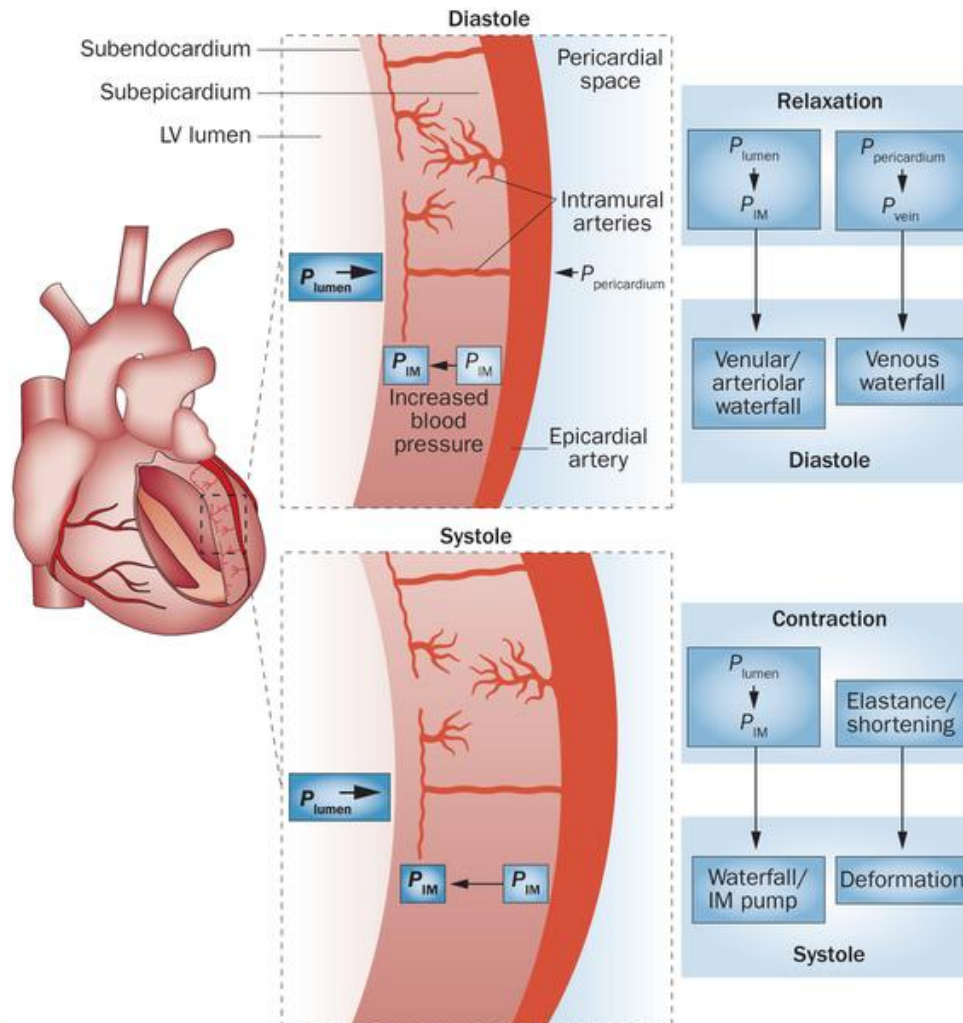
MPRI = semikvantitativní index myokardiální perfusní rezervy

First pass denzita bolusu gadolinového kontrastu

Zátěž simulována podáním adenosinu IV



# Mikrovaskulární hypoperfuzace navozená změnami intramurální tenze



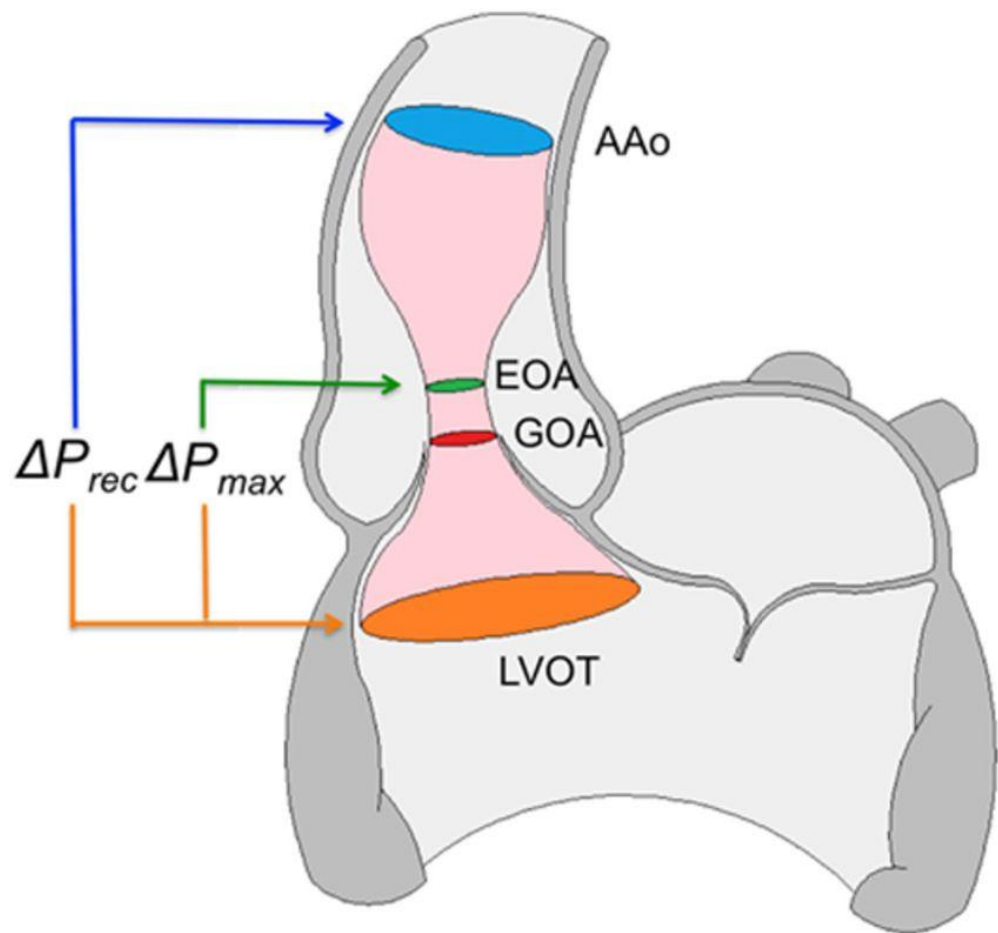


# Potenciální příčiny synkopy u aortální stenózy

- Neadekvátní vzestup srdečního výdeje díky fixované obstrukci výtoku – steal fenomén
- Komorové arytmie
- Neurogenní synkopa zprostředkovaná mechanoreceptory v odpovědi na zvýšený nitrokomorový tlak
- Bradyarytmie při degenerativním postižení AV uzlu
- Supraventrikulární tachyarytmie



# Průtok stenotickou chlopní.

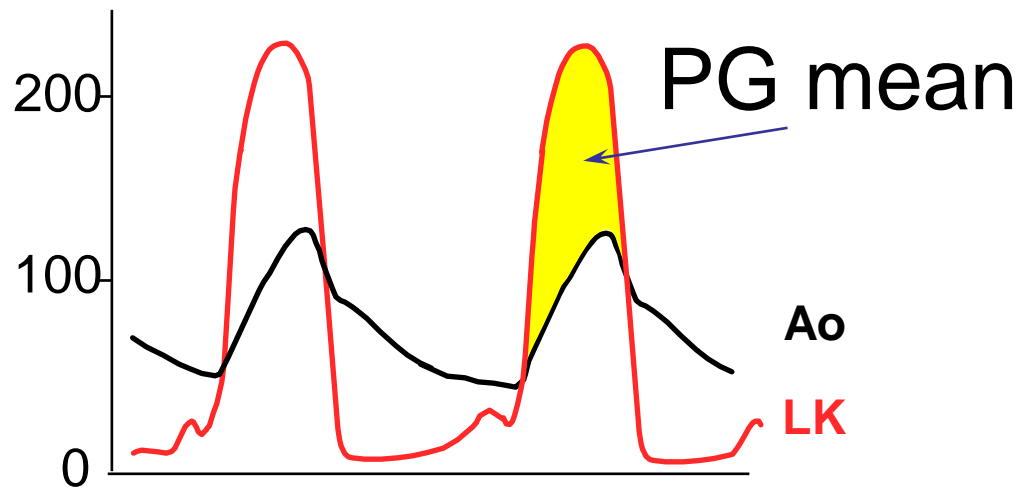


$$C_c = \frac{EOA}{GOA}$$

$$EOA = \frac{A_{LVOT} VTI_{LVOT}}{VTI_{VC}}$$

AAo = ascending aorta; EOA= effective orifice area; GOA= geometric orifice area; LVOT=left ventricular outflow tract; VC= vena contracta; VTI= velocity time integral.

# Hodnocení plochy aortálního ústí katetrizačně - Gorlinova rovnice



$$GOA = \frac{Q}{44,3 \cdot \sqrt{PG \text{ mean}}}$$

$$Q = CO / HR \cdot SEP$$

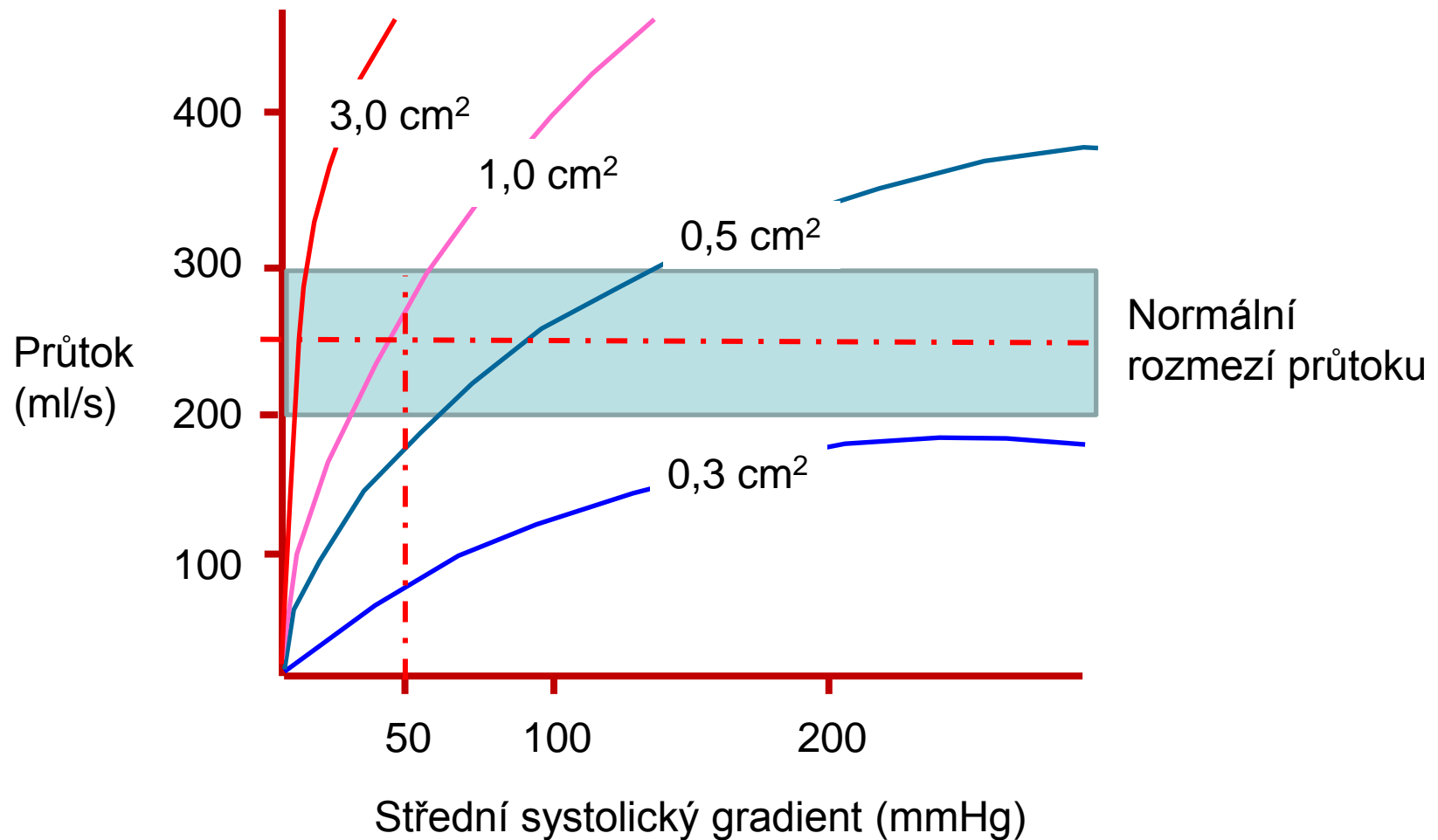
- Pro EOA (srovnatelná s echo) je konstanta 51,6 !
- Výsledky by neměly být závislé na CO
- Pro  $AVA > 1,5 \text{ cm}^2$  nejsou výsledky dobře reprodukovatelné

Q = transvalvulární průtok

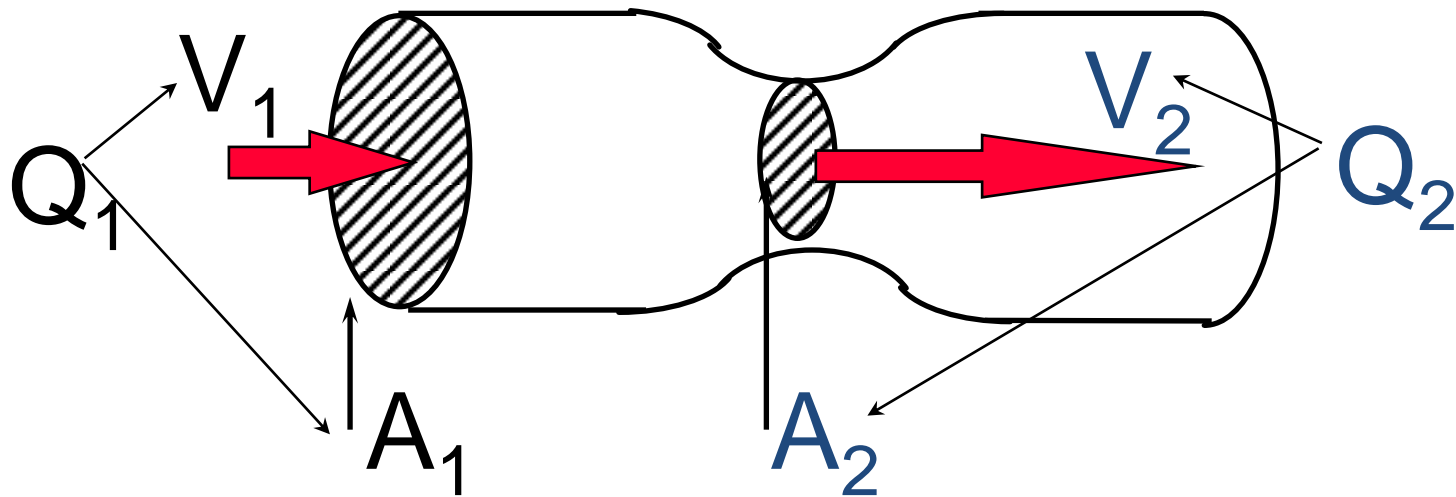
SEP = systolic ejection period



# Vztah mezi průtokem a gradientem v závislosti na ploše ústí



## Rovnice kontinuity



$$Q_1 = Q_2$$

$$A_1 \cdot V_1 = A_2 \cdot V_2$$

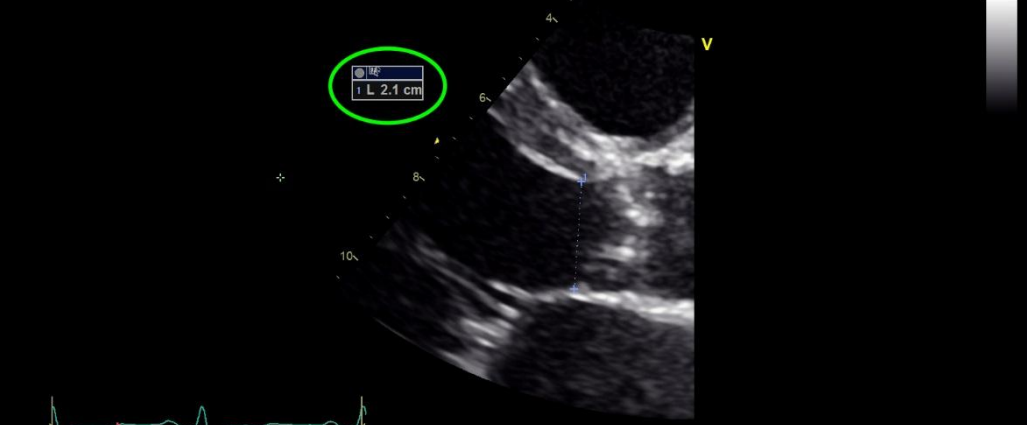
$$A_2 = A_1 \cdot V_1 / V_2$$

Průtok -  $Q$

Rychlost -  $V$

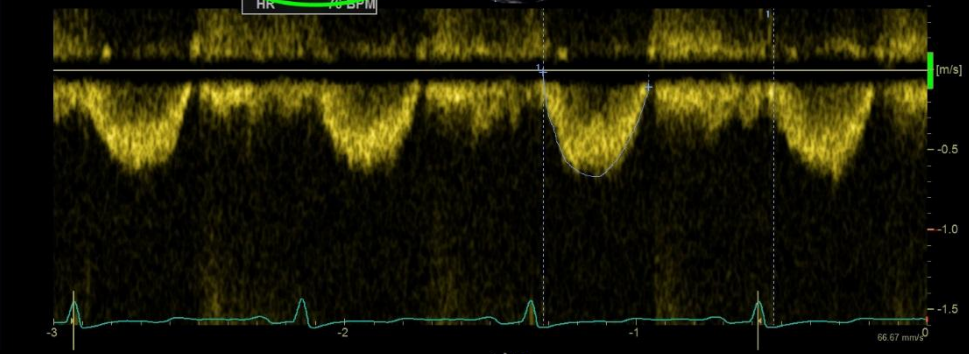
Plocha -  $A$

Rychlost = střední rychlost proudění



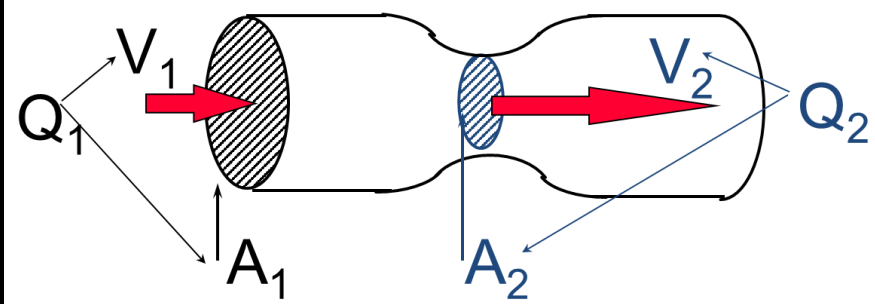
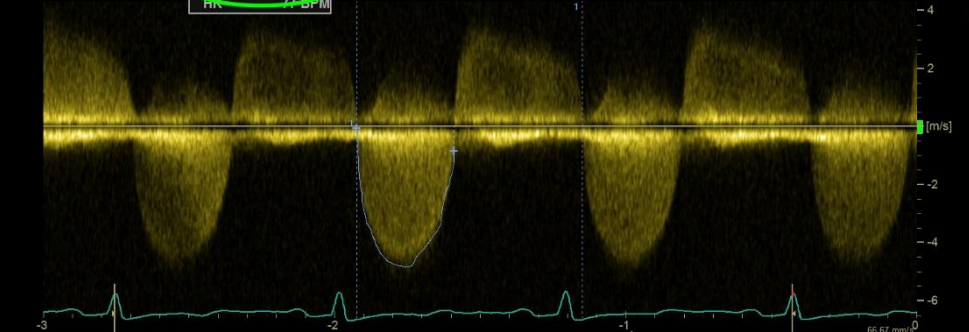
10/05/2013 09:09:54

Vmax	0.66 m/s
Vmean	0.50 m/s
Pmax	1.76 mmHg
Pmean	1.09 mmHg
Evv.TI	362 ms
VTI	18.0 cm
HR	70 BPM



10/05/2013 09:08:17

Vmax	4.83 m/s
Vmean	3.79 m/s
Pmax	93.33 mmHg
Pmean	62.09 mmHg
Evv.TI	394 ms
VTI	126.8 cm
HR	77 BPM



$$Q_1 = Q_2$$

$$A_1 \cdot V_1 = A_2 \cdot V_2$$

$$A_2 = A_1 \cdot V_1 / V_2$$

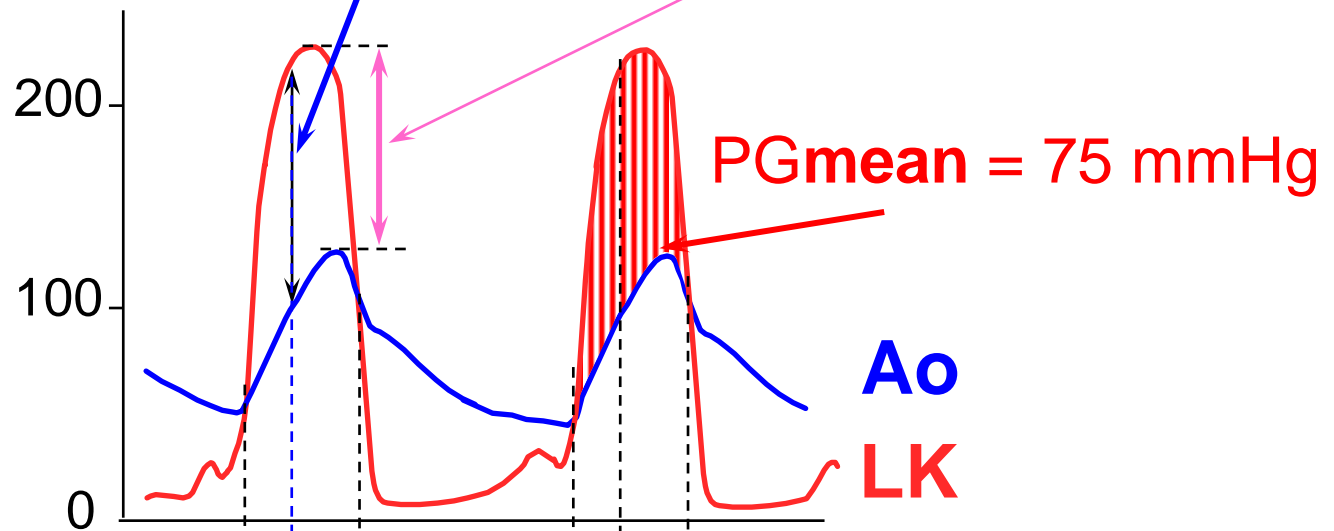
Průtok - Q  
 Rychlost - V  
 Plocha - A

Rychlost = střední rychlost proudění

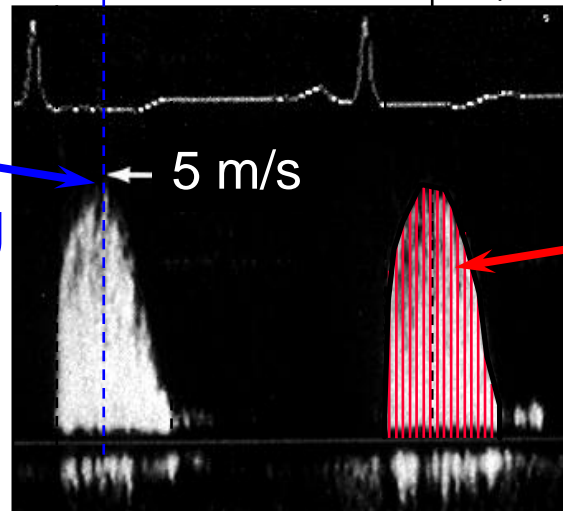
# Katetrizace vs. ECHO

PGmax = 125 mmHg

PG peak to peak = 100 mmHg

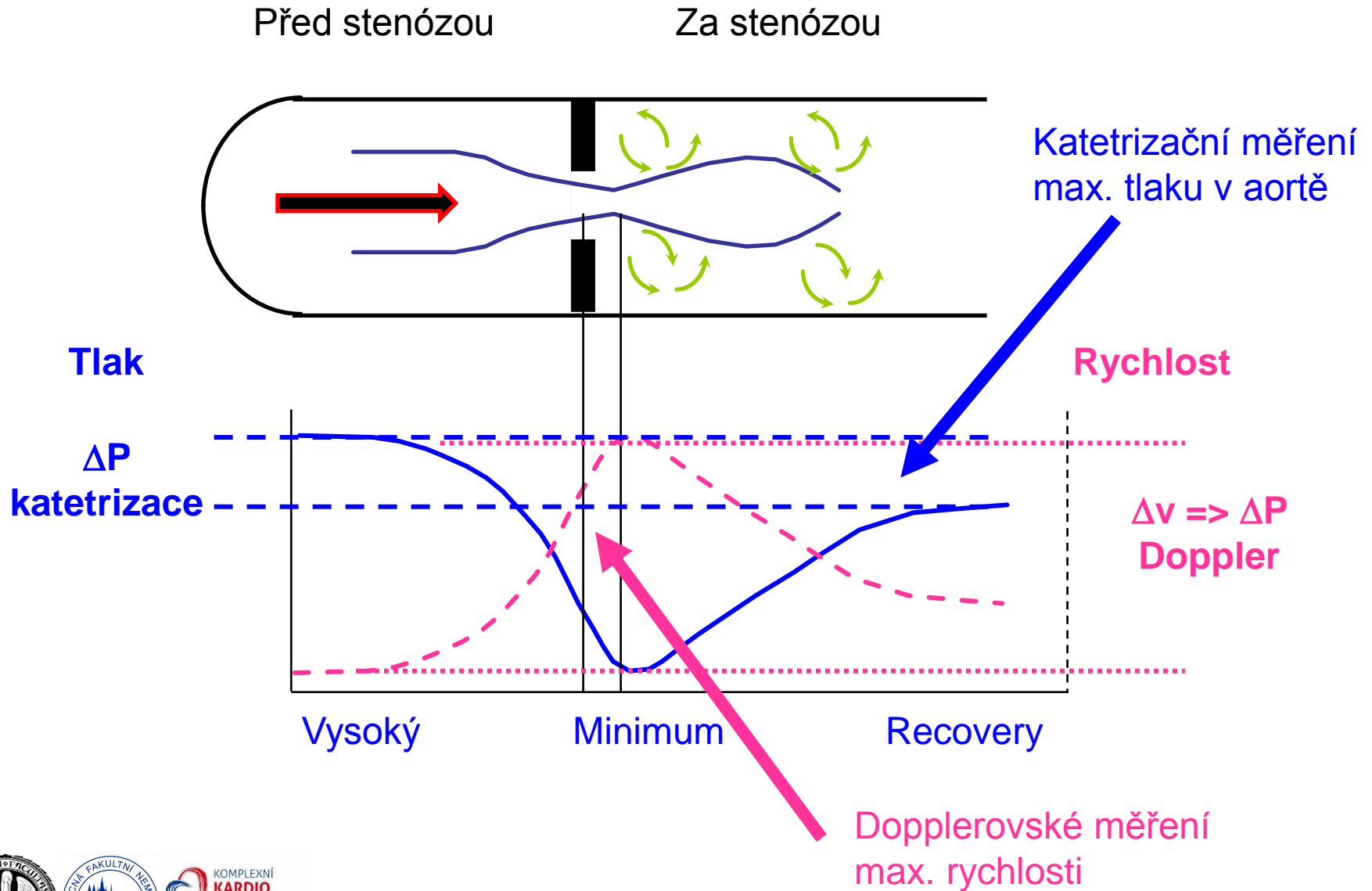


Vmax = 5 m/s =  
PGmax = 125 mmHg



PGmean = 75 mmHg

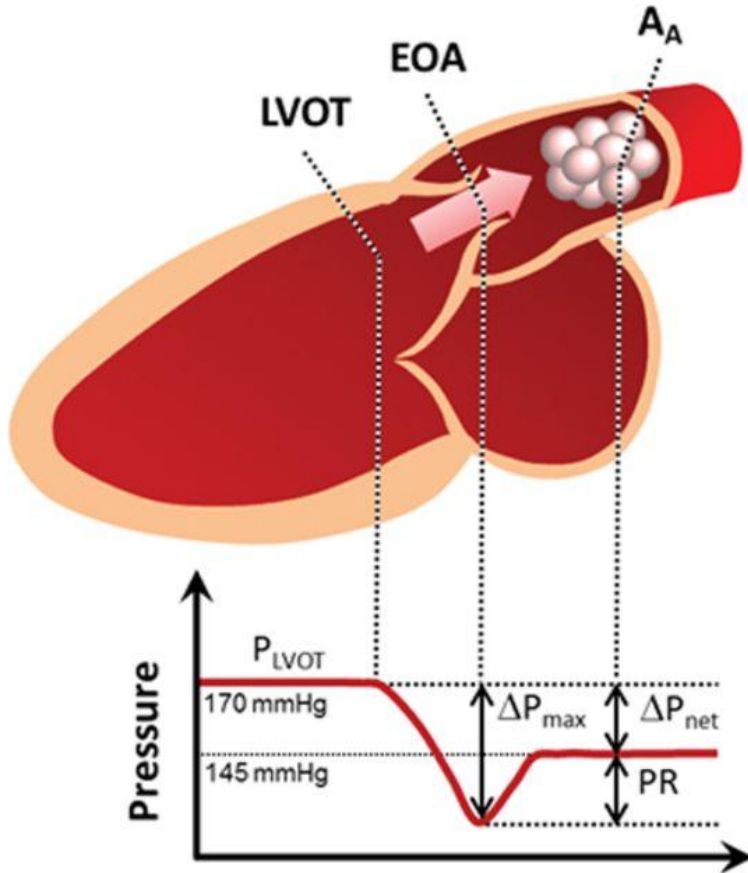
# Restituce tlaku (Pressure Recovery)



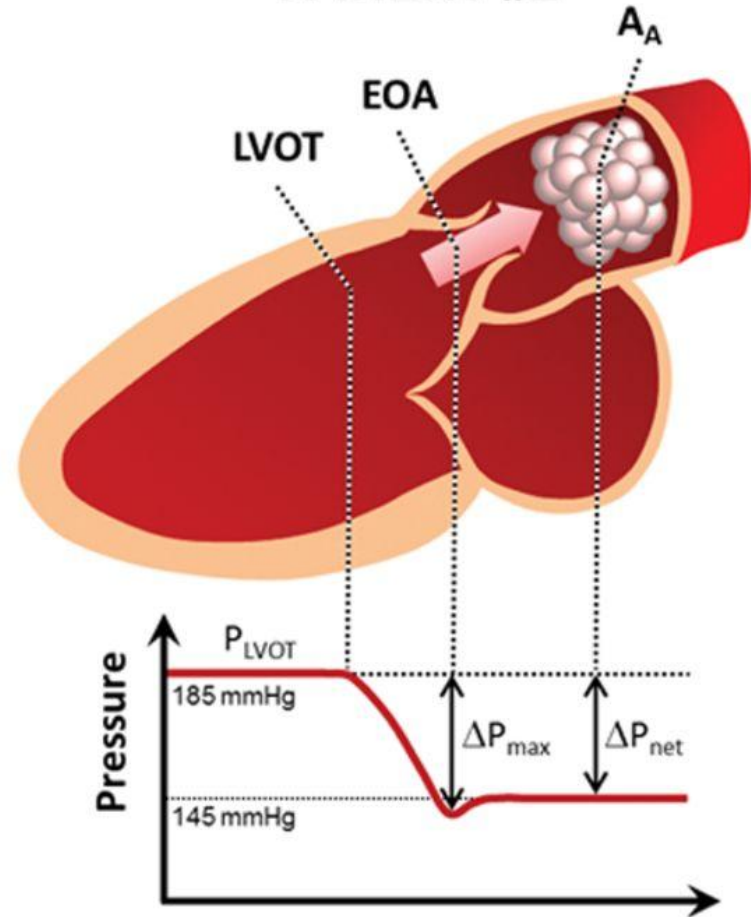


# Pressure recovery

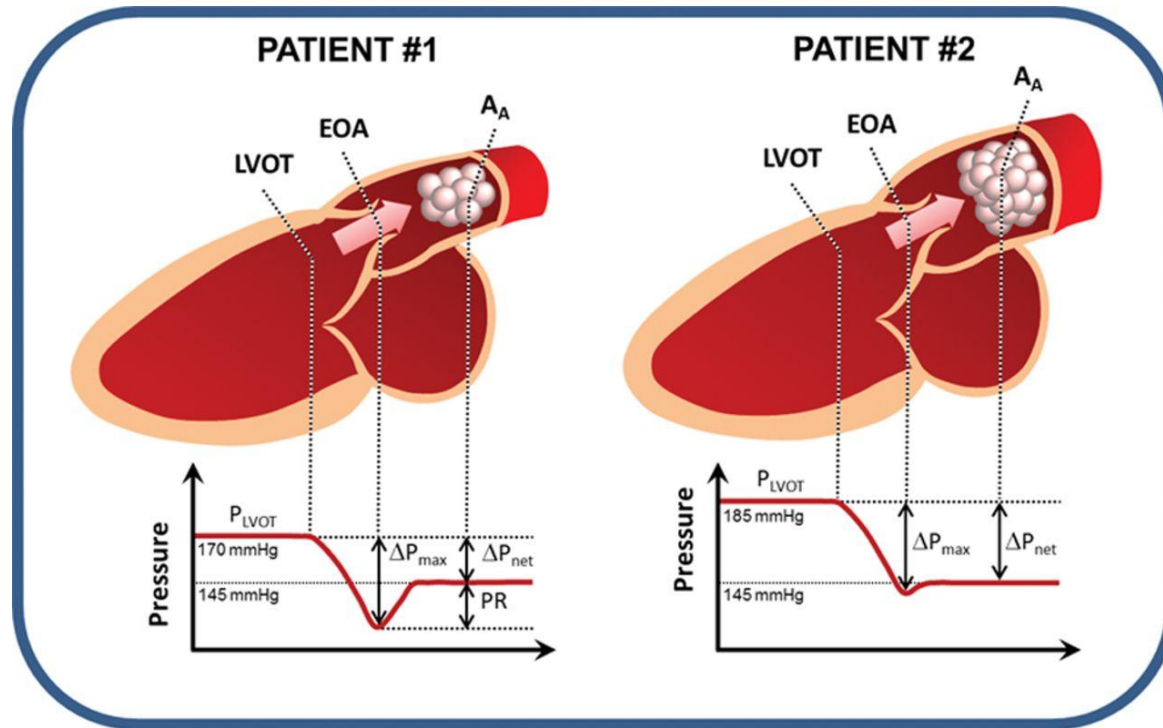
PATIENT #1



PATIENT #2

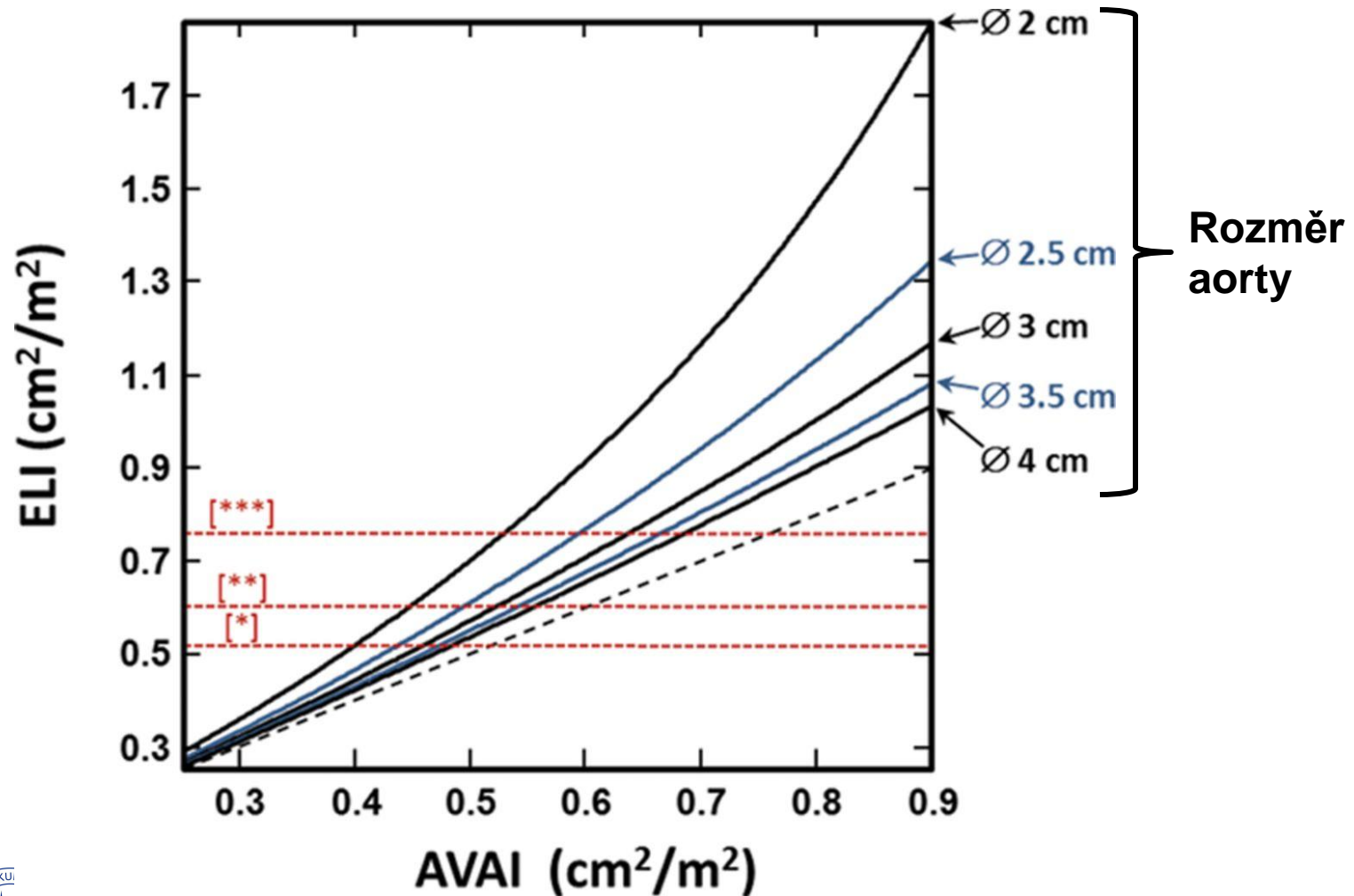


# Pressure recovery – energy loss index

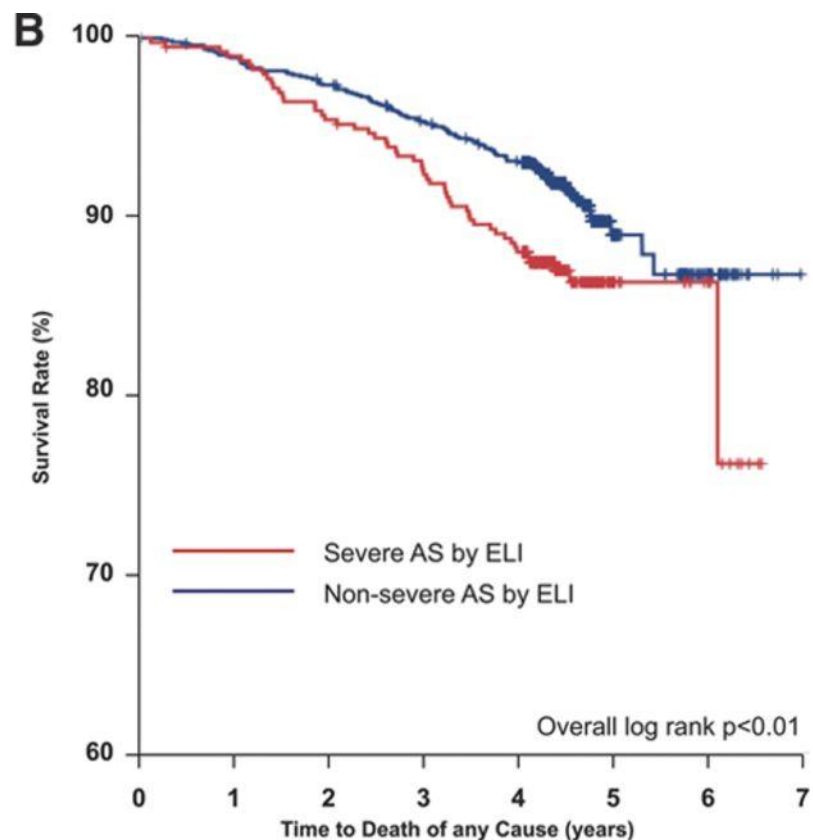
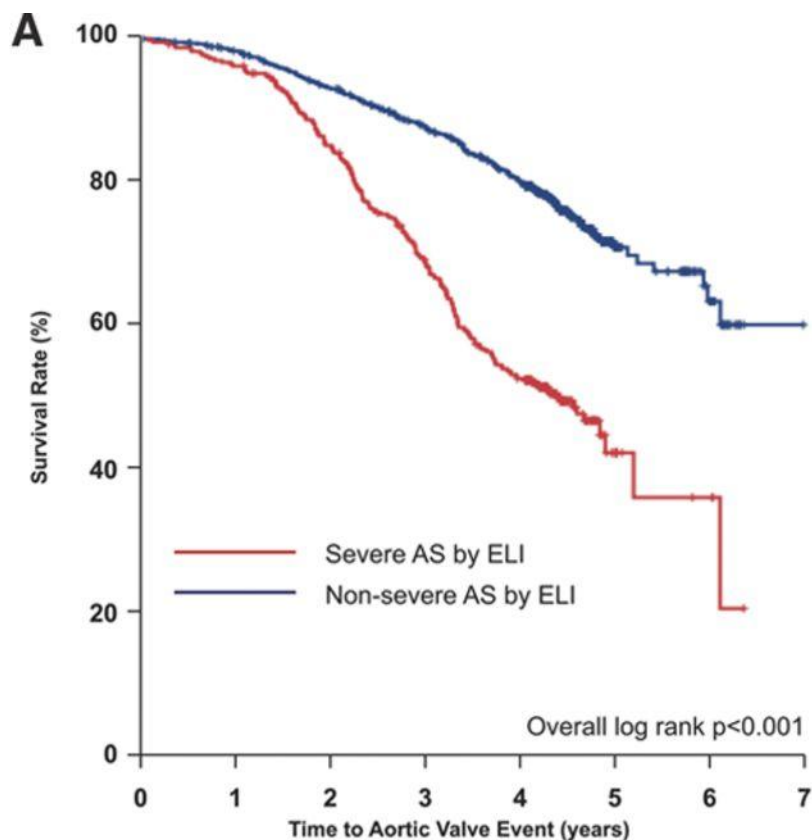


- $ELI = [(AVA \times A_A) / (A_A - AVA)] / BSA$ 
  - AVA = klasicky vypočtená plocha ústí
  - A<sub>a</sub> = plocha aorty v úrovni sinotubulární junkce

# Energy loss index (ELI) vs. aortic valve area index (AVAI) v závislosti na rozměru ascendentní aorty



# Přežívání bez příhody (A) a celkové přežívání (B) podle energy loss indexu (ELI)



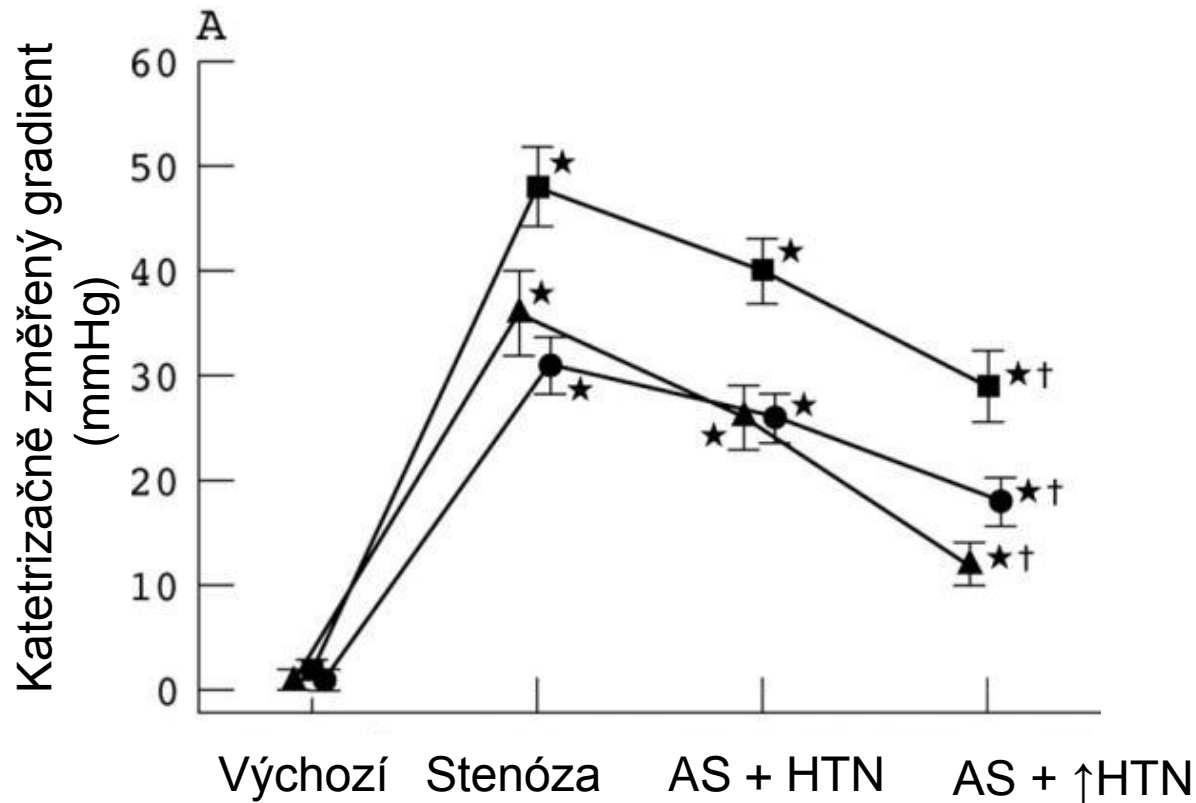
Pts at risk	374	358	299	228	178	6	1
Pts at risk	1189	1158	1086	996	885	63	19

Pts at risk	374	368	354	341	324	18	7
Pts at risk	1189	1172	1152	1121	1089	84	28



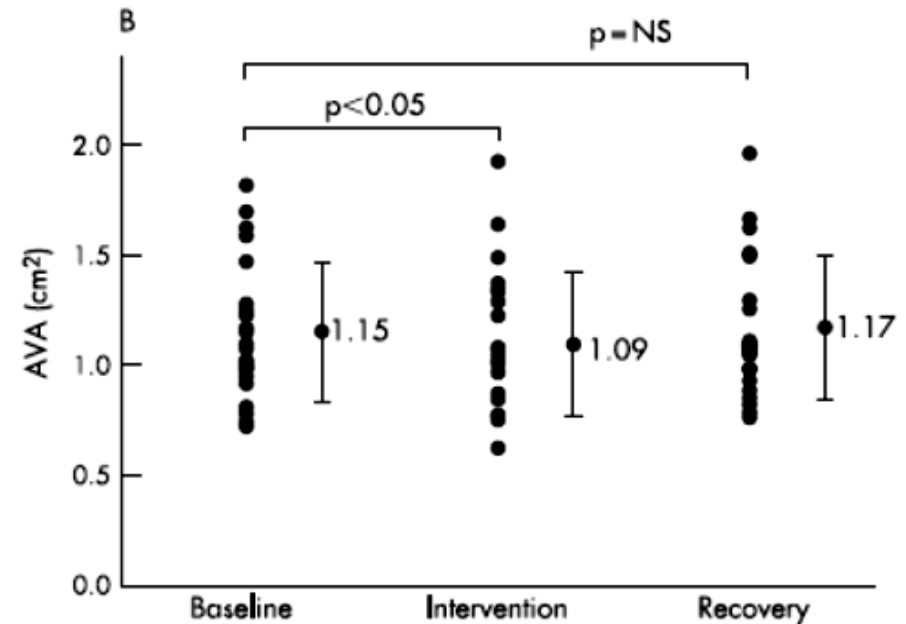
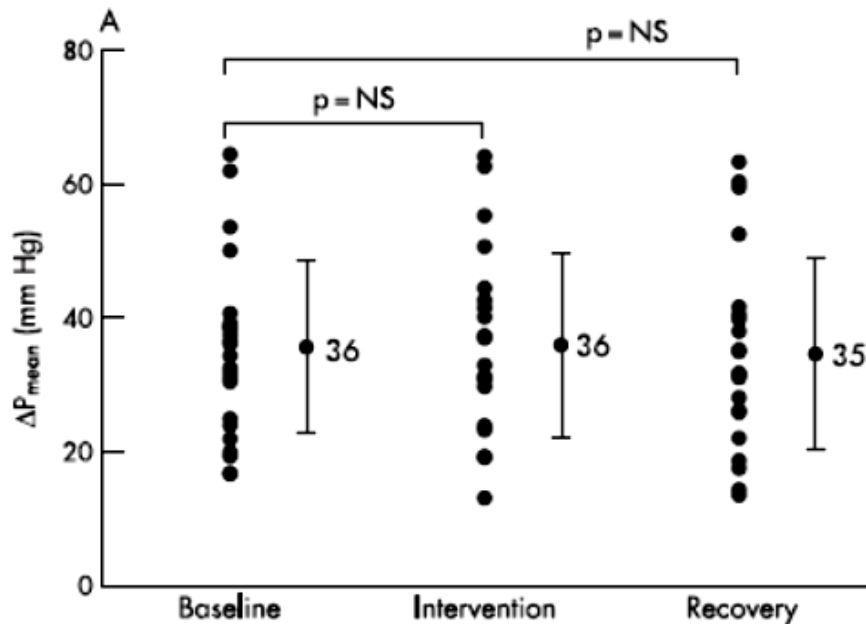
# Význam zvýšení krevního tlaku pro změnu AVA

- Při prudkém zvýšení TK u experimentálních zvířat (prasata) klesá významně transstenotický gradient

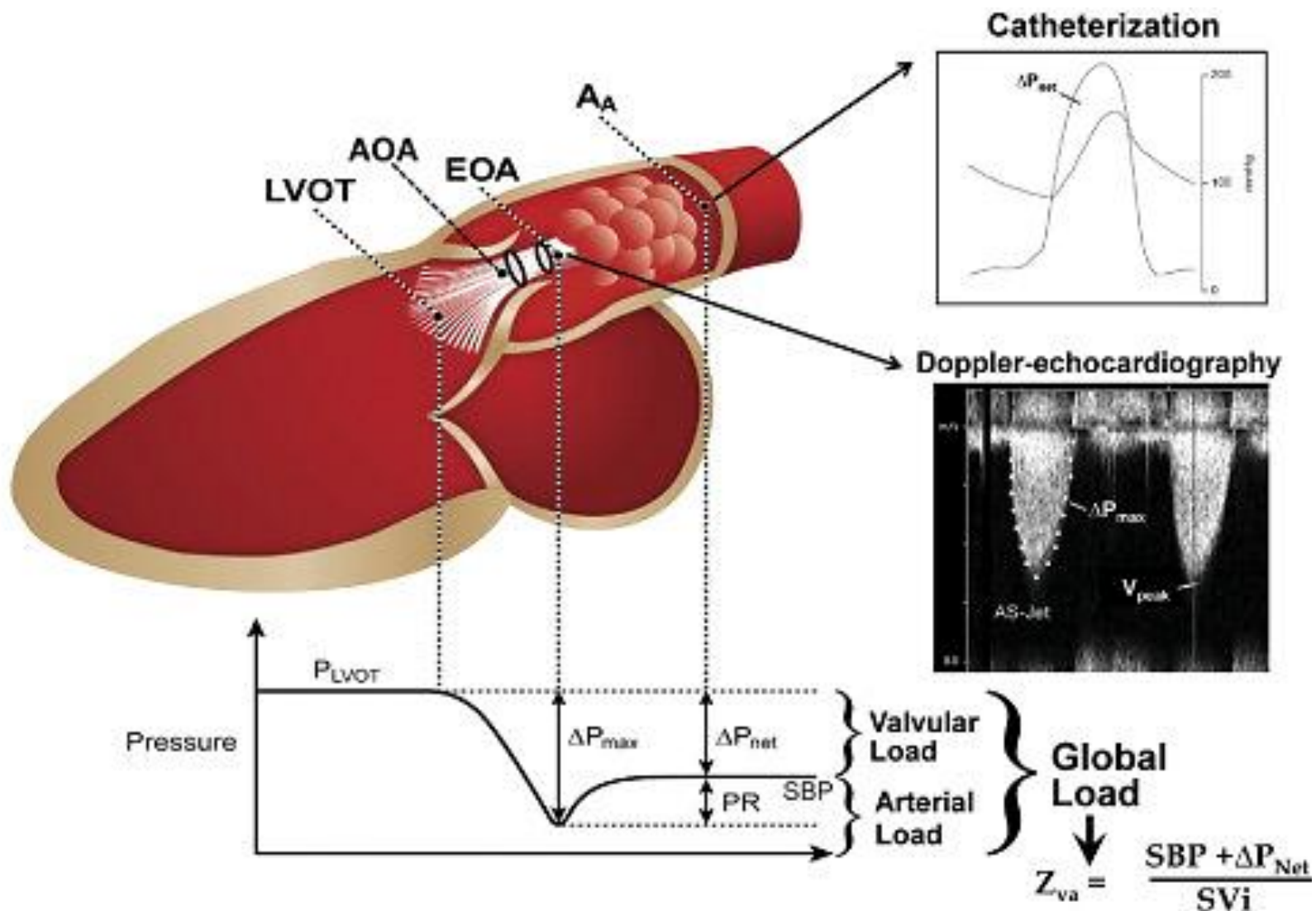


# Význam zvýšení krevního tlaku pro změnu AVA

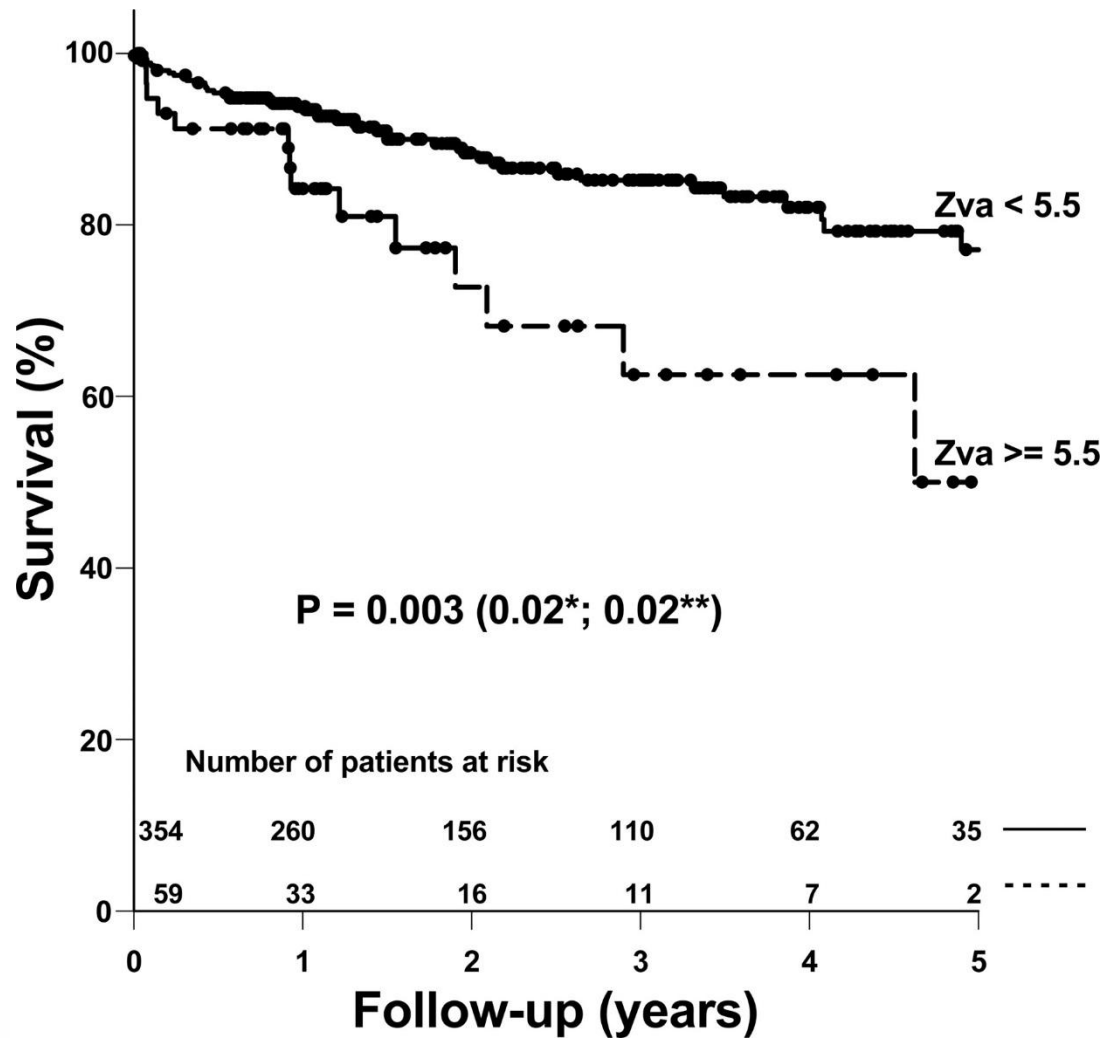
- Při zvýšení TK klesá SV (zvýšením afterloadu)
- Tlakový gradient se sice významně nemění, ale vypočtená AVA klesá



# Ventrikuloarteriální impedance



# Ventrikuloarteriální impedance a prognóza nemocných





# Hemodynamické profily nemocných

**Normální EF**  
**Normální průtok**  
**Vysoký gradient**



**Normální EF**  
**„Paradoxní“  
snížený průtok**  
**Nízký gradient**



**Nízká EF**  
**„Klasický“  
snížený průtok**  
**Nízký gradient**



# Low-flow – low gradient aortální stenóza

$EOA \leq 1.0 \text{ cm}^2$  or  $\leq 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  -  $PG_{\text{mean}} < 40 \text{ mmHg}$

Low-flow =  $CI < 3.0 \text{ l/min/m}^2$   $SV \text{ index} < 35 \text{ ml/m}^2$

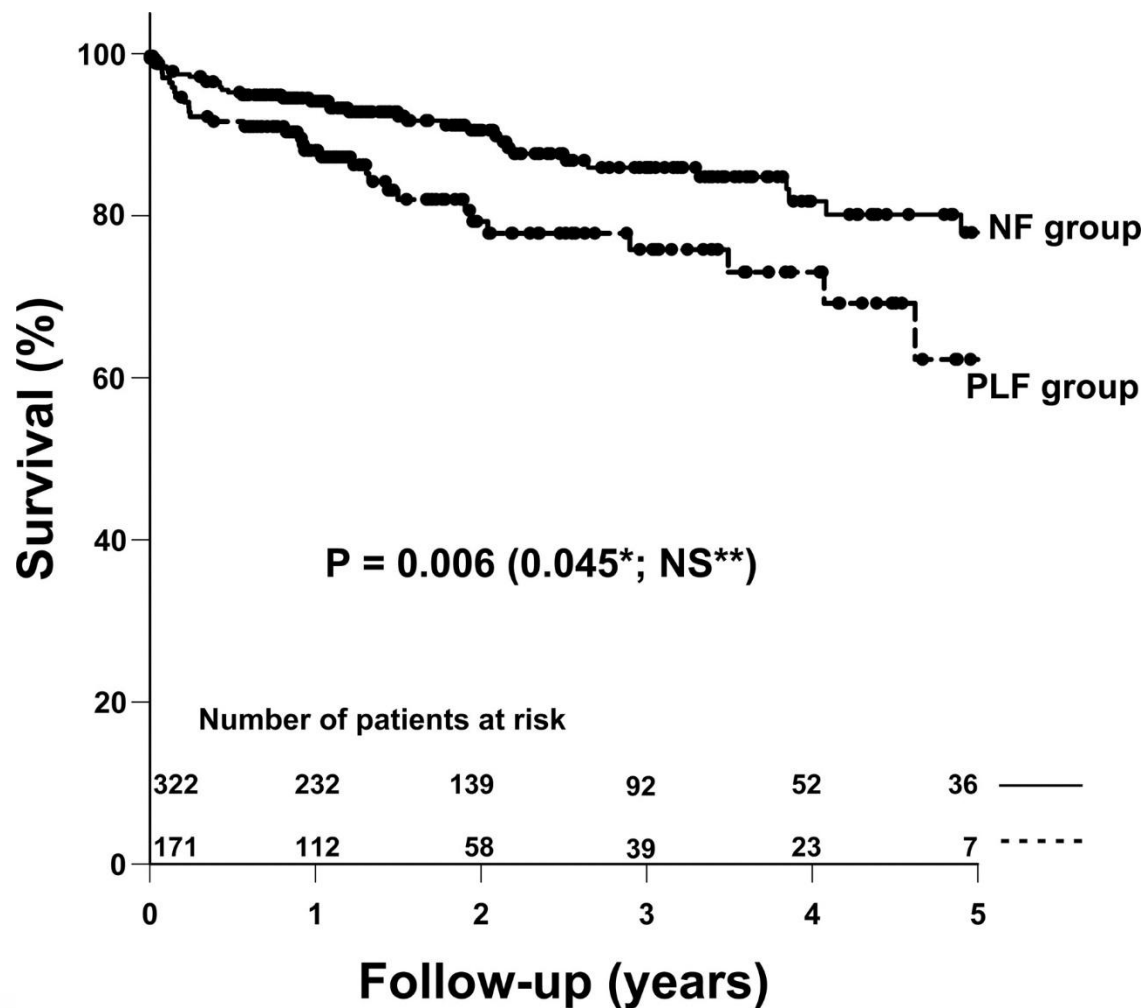
## Klasická

- Nemocní se sníženou EF a sníženým SV
  - při ICHS
  - afterload mismatch
  - vyčerpání kontraktilních rezerv
- Vysoké operační riziko, špatná prognóza

## Paradoxní

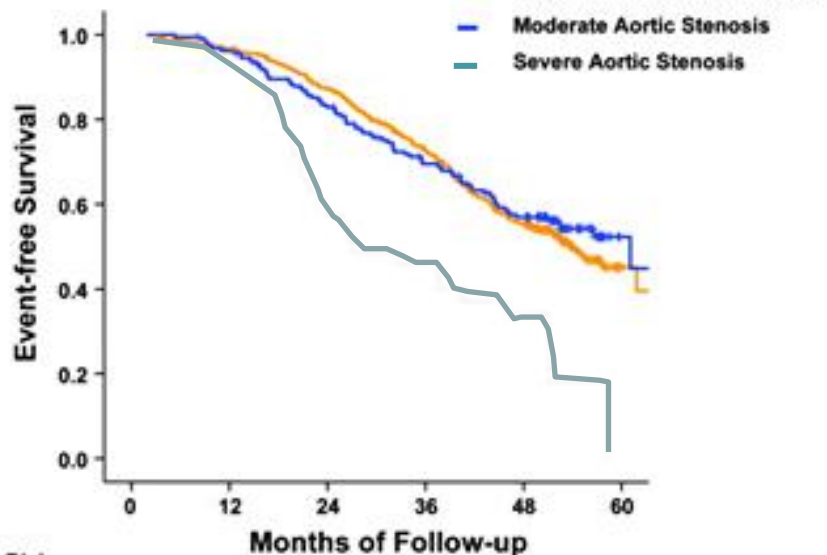
- Nemocní se zachovalou EF a sníženým SV
  - velká koncentrická hypertrofie/ remodelace
  - malá LK
  - vážná porucha plnění
- Středně závažná prognóza
- Diagnostické dilema

# Prognóza nemocných s normálním průtokem vs. s paradoxně nízkým průtokem



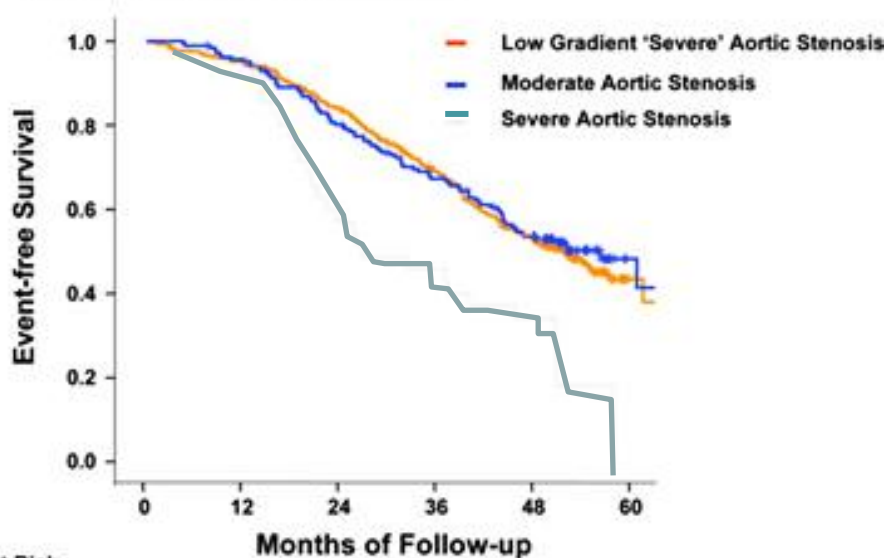
# Low gradient – normal EF severe AS (LGSAS) - prognóza u asymptomatických nemocných

**Aortic Valve Events**



No. at Risk	0	12	24	36	48	60
LGSAS	435	420	376	310	232	17
Moderate AS	184	176	151	126	99	10
Severe AS	35	33	21	16	11	0

**Major Cardiovascular Events**



No. at Risk	0	12	24	36	48	60
LGSAS	435	413	364	296	225	17
Moderate AS	184	175	146	122	93	10
Severe AS	35	33	21	16	11	0

Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) study  
LGSAS =  $AVA < 1 \text{ cm}^2 + P_{\text{gmean}} < 40 \text{ mmHg}$  (snížený SV  $< 35 \text{ ml/m}^2$ )

# Pseudo-závažná aortální stenóza

Hlavní dif. dg. problém LF-LG stenózy s nízkou EF

## Závažná AoS

- Organická vada
- Nízký SV je důsledkem Stenózy nebo přidružené patologie (ICHS)
- Při DSE (do 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) zůstává EOA v pásmu těsné vady
- Může profitovat z chirurgie/TAVI

## Pseudo-závažná AoS

- Změněná chlopeň se neotevře pro nízký SV
- Nízký SV je důsledkem primární patologie (ICHS) – nikoli AoS
- Při DSE se EOA zvyšuje do pásma středně těsné vady
- Neprofituje z chirurgie

DSE = dobutamine stress echocardiography



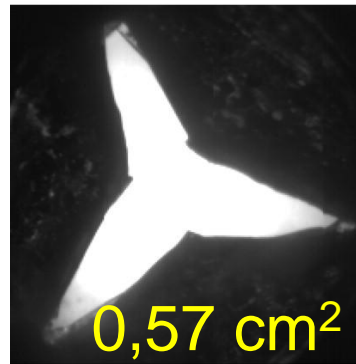
# Ani významně stenotická chlopeň nemusí mít zcela fixovanou AVA při zvýšení průtoku

## Pseudo-závažná AS

Silikonové modely chlopně

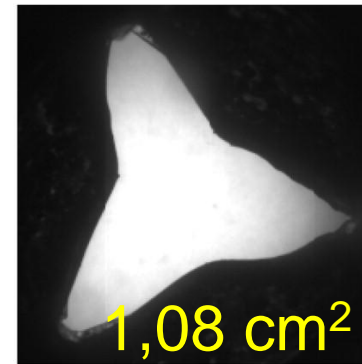
Vysokorychlostní kamera

End-systolický záběr



0,57 cm<sup>2</sup>

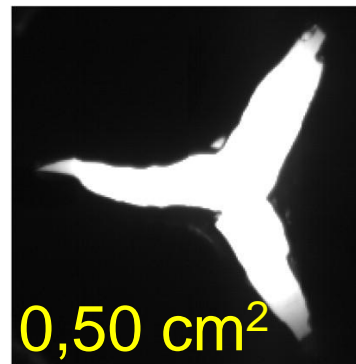
SV: 20 mL  
EOA: 0.57 cm<sup>2</sup>  
MG: 9 mm Hg



1,08 cm<sup>2</sup>

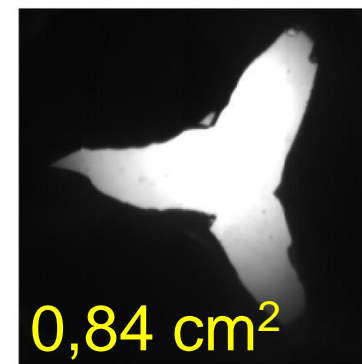
SV: 70 mL  
EOA: 1.08 cm<sup>2</sup>  
MG: 26 mm Hg

## Závažná AS



0,50 cm<sup>2</sup>

SV: 20 mL  
EOA: 0.50 cm<sup>2</sup>  
MG: 20 mm Hg

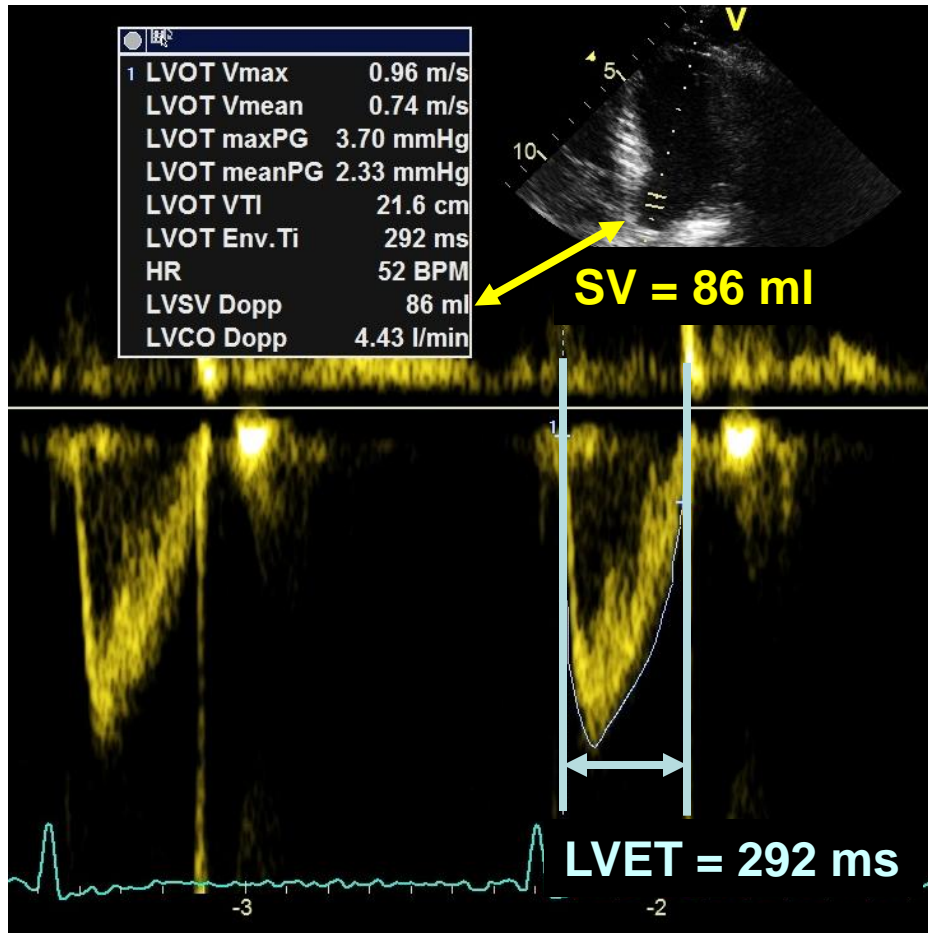


0,84 cm<sup>2</sup>

SV: 70 mL  
EOA: 0.84 cm<sup>2</sup>  
MG: 42 mm Hg



# Transvalvulární průtok



LVOT – stroke volume (SV)

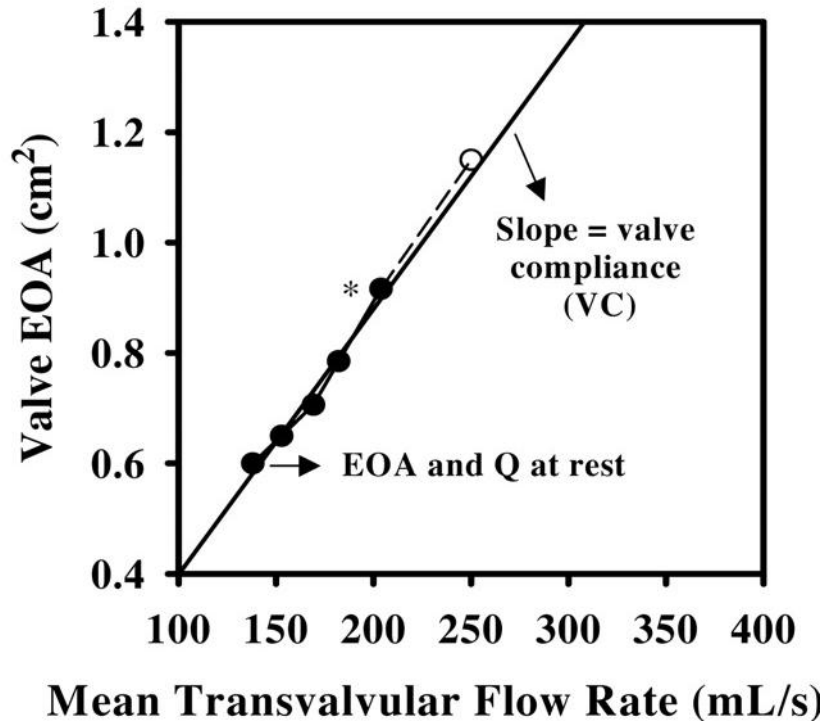
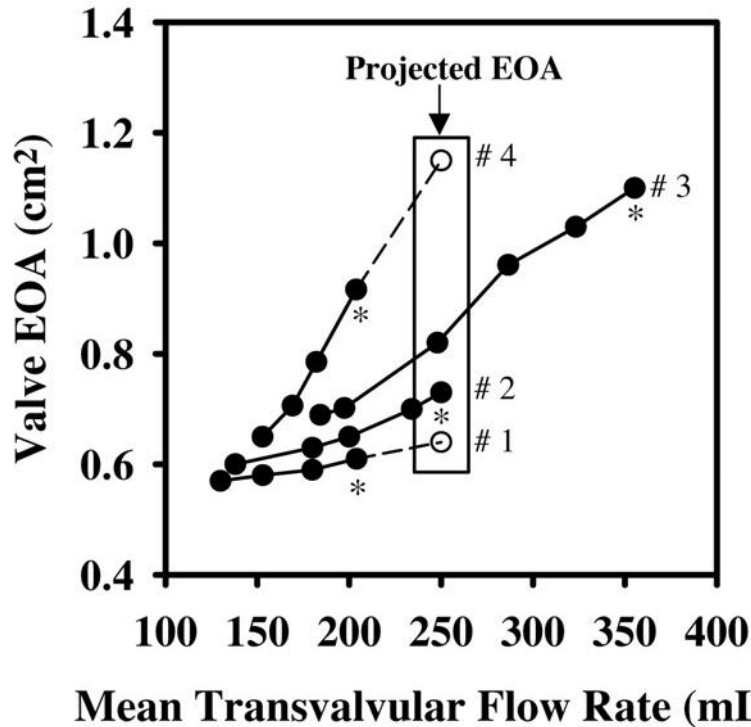
$$= \pi \cdot \frac{LVOT^2}{4 \cdot VTI}$$

Transvalvular flow rate - Q

$$= \frac{SV}{LVET} = \frac{86 \text{ ml}}{292 \text{ ms}} = 295 \text{ ml/s}$$

Normální průtok přes chlopeň  
= cca 250 ml/s

# Koncept $EOA_{proj}$ - EOA projikovaná na teoretický průtok 250 ml/s

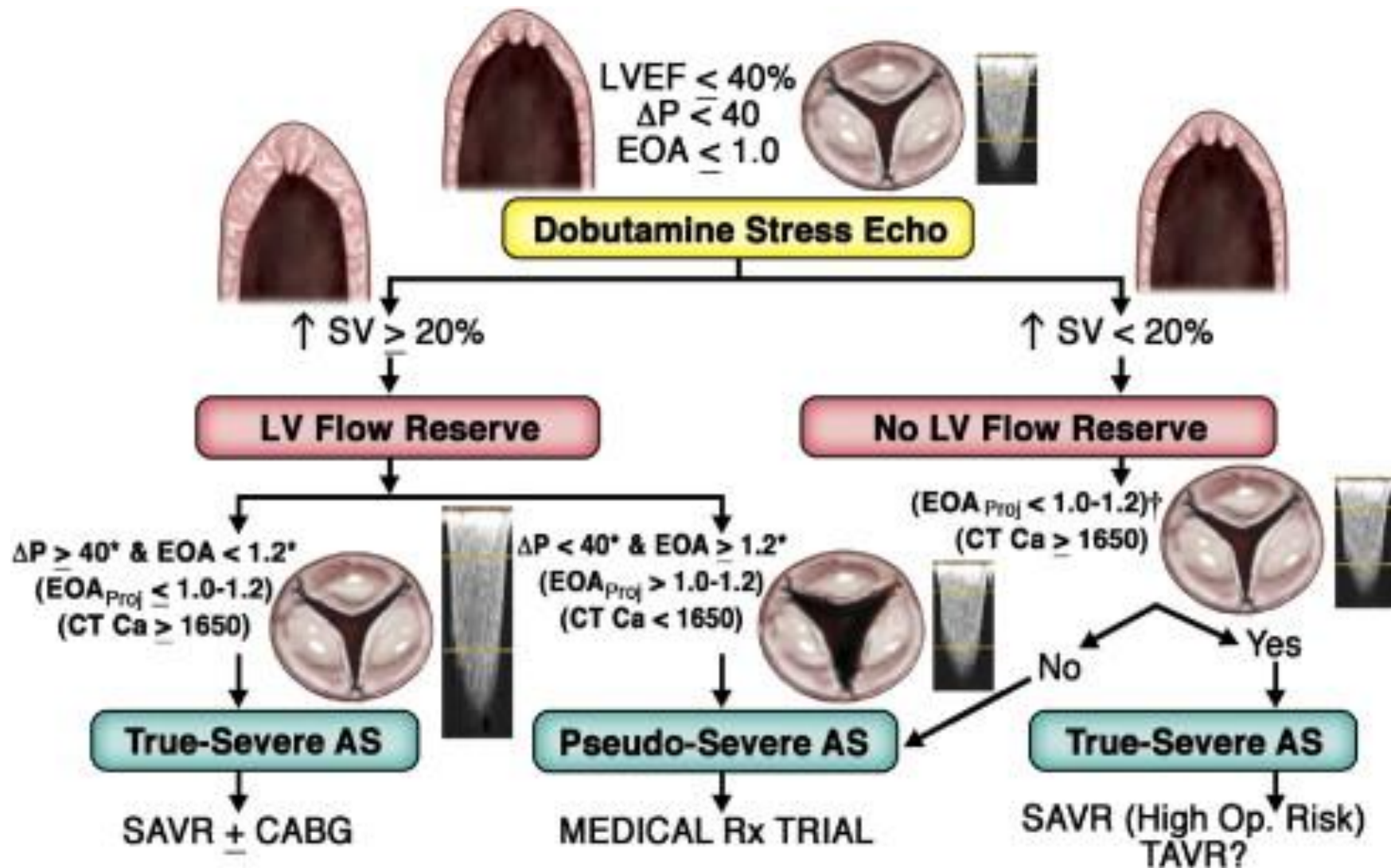


\*Peak valve EOA obtained during DSE.

$$EOA_{proj} = EOA_{rest} + VC \times (250 - Q_{rest})$$



# Role dobutaminové echokardiografie



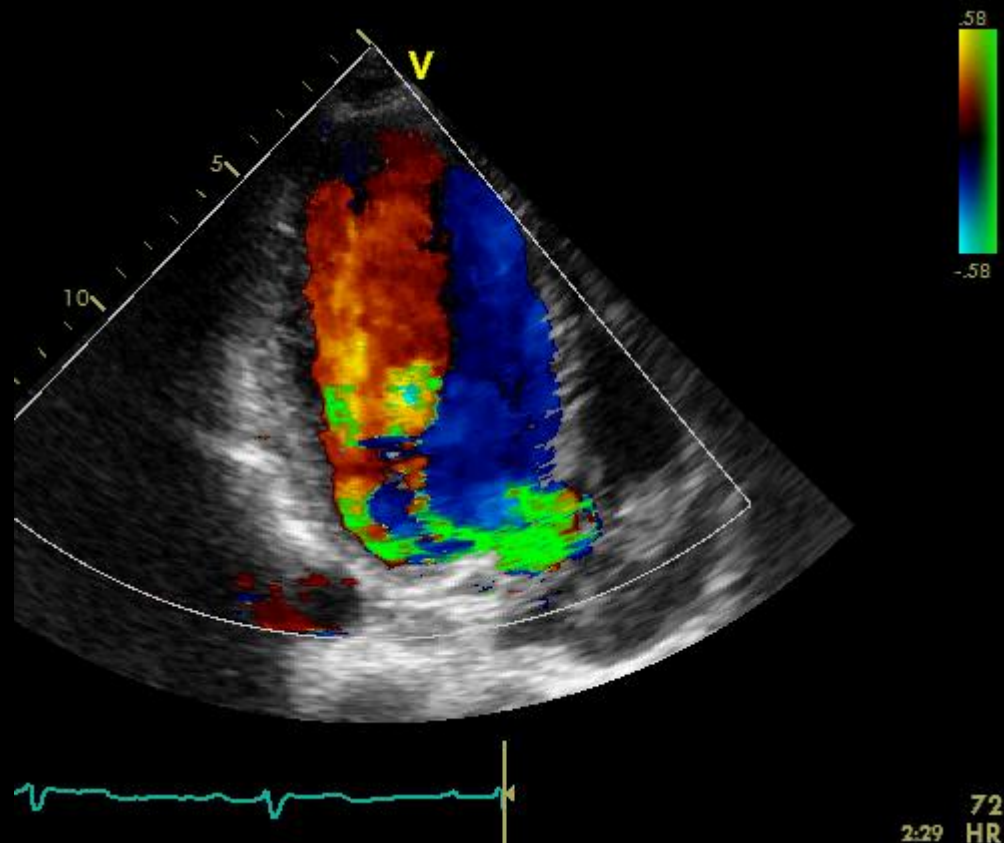
# Flow reserve vs. contractile reserve

- Mechanismy nedostatečné odpovědi ( $\uparrow$  SV  $<$  20%) na DSE (až 20  $\mu$ g/kg/min)
  - afterload mismatch – nepoměr mezi obstrukcí a kontraktilní rezervou (kontraktilita se zlepší odstíněním obstrukce)
  - afterload mismatch z vyčerpání kontraktilních rezerv, ischemie (snížená koronární rezerva), fibróza.... (nezlepší se odstraněním obstrukce)
  - dopad přidružené ICHS
  - ireverzibilní poškození myokardu (ICHS)
- DSE neumožňuje odlišení ireverzibilního poškození

DSE = dobutamine stress echocardiography

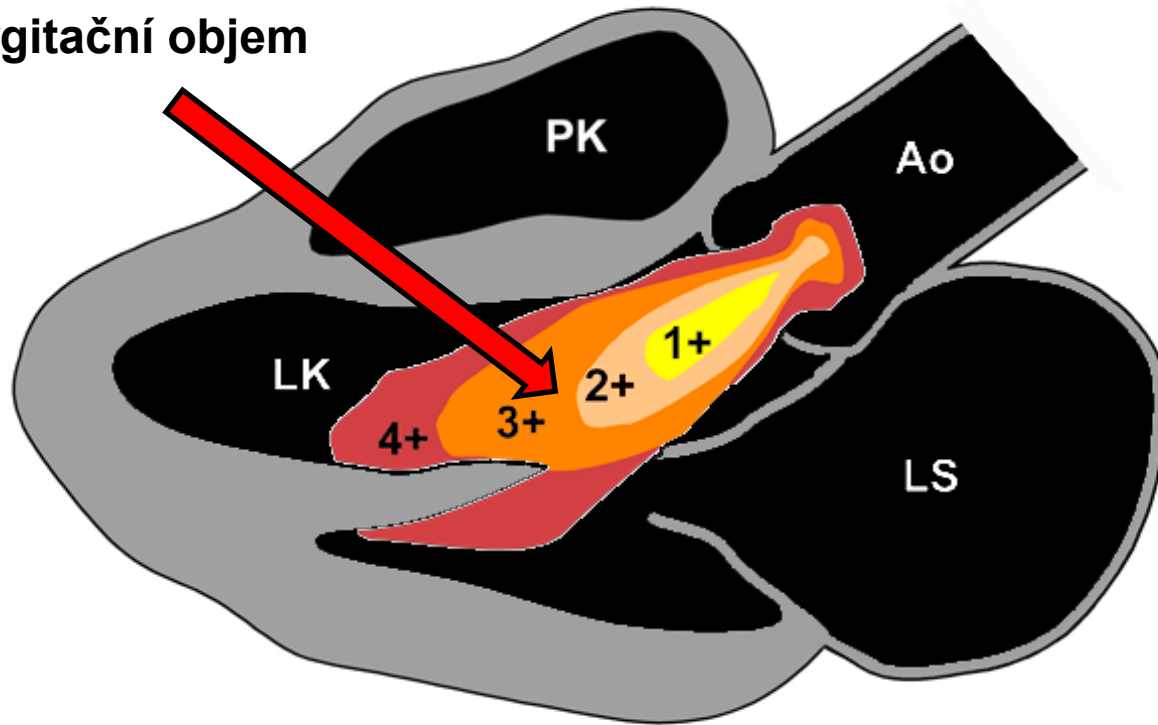


# AR při bikuspidální chlopni



# Aortální regurgitace

Regurgitační objem

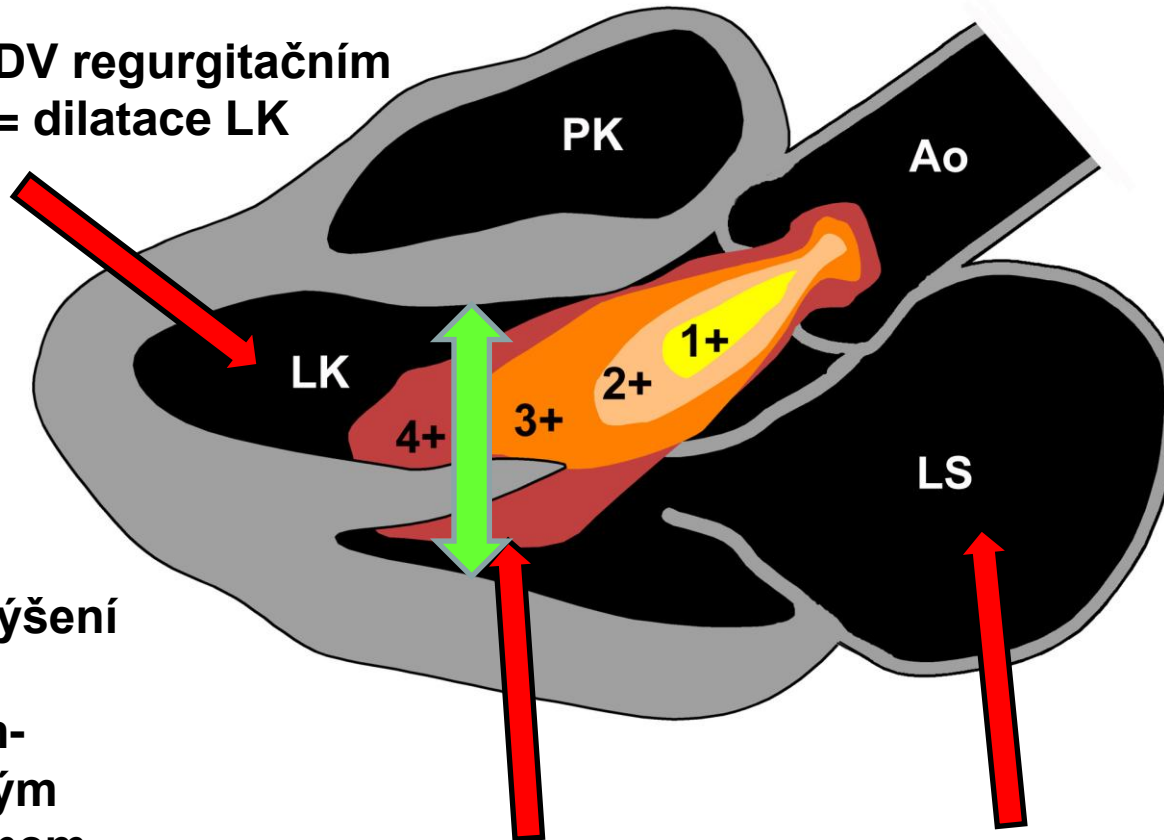


# Hemodynamické dopady aortální regurgitace

Zvýšení EDV regurgitačním objemem = dilatace LK



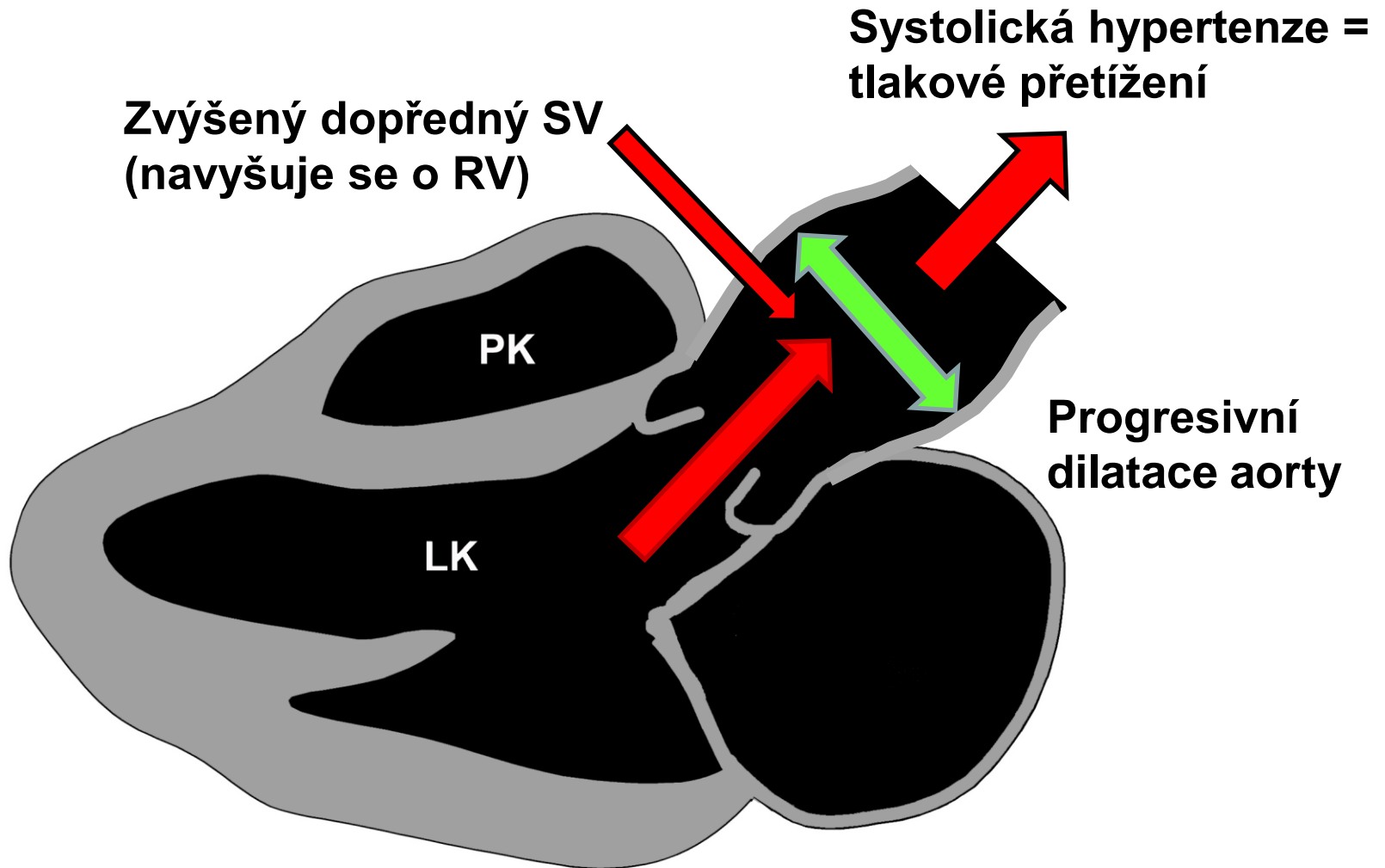
Iniciální zvýšení kontrakcí Frankovým-Starlingovým mechanismem



Zvýšení LVEDP díky progresivnímu nárůstu tlaku regurgitačním objemem

Zvýšení tlaku v LS - musí kompenzovat nárůst LVEDP

# Hemodynamické dopady aortální regurgitace



# Patofyziologie AR

Regurgitační frakce



Objemové přetížení

Dilatace LK & hypertrofie  
(excentrická hypertrofie)

Zvýšení SV  
Systolická  
hypertenze

Zvýšení plicích  
tlaků LK

Kompenzované stádium



Dekompenzované stádium



Systolická dysfunkce

Dilatace aorty

↓ periferní  
rezistence

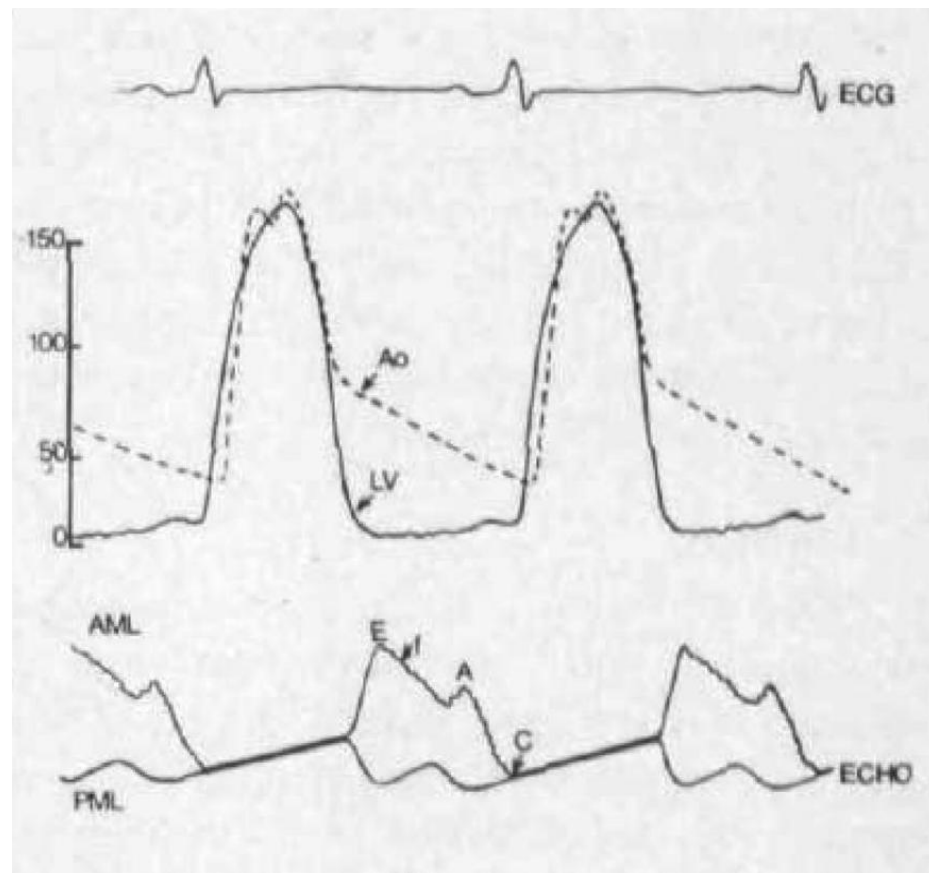
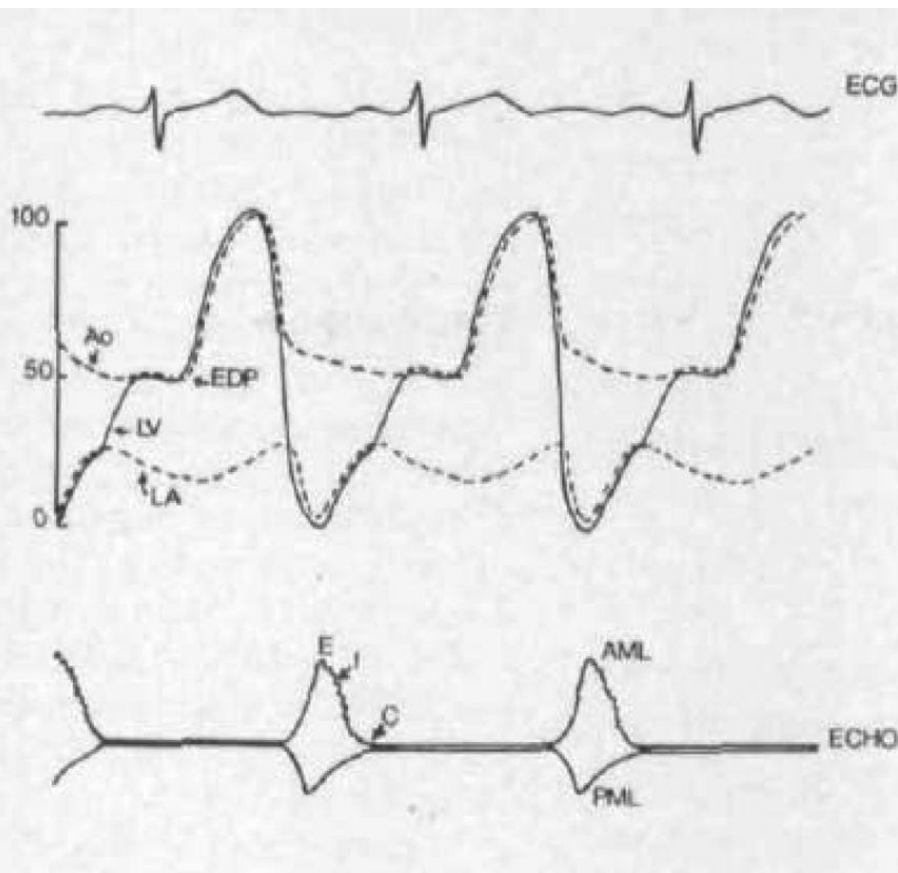
Diastolická dysfunkce

**Srdeční selhání**

# Akutní vs. chronická aortální regurgitace

## Akutní

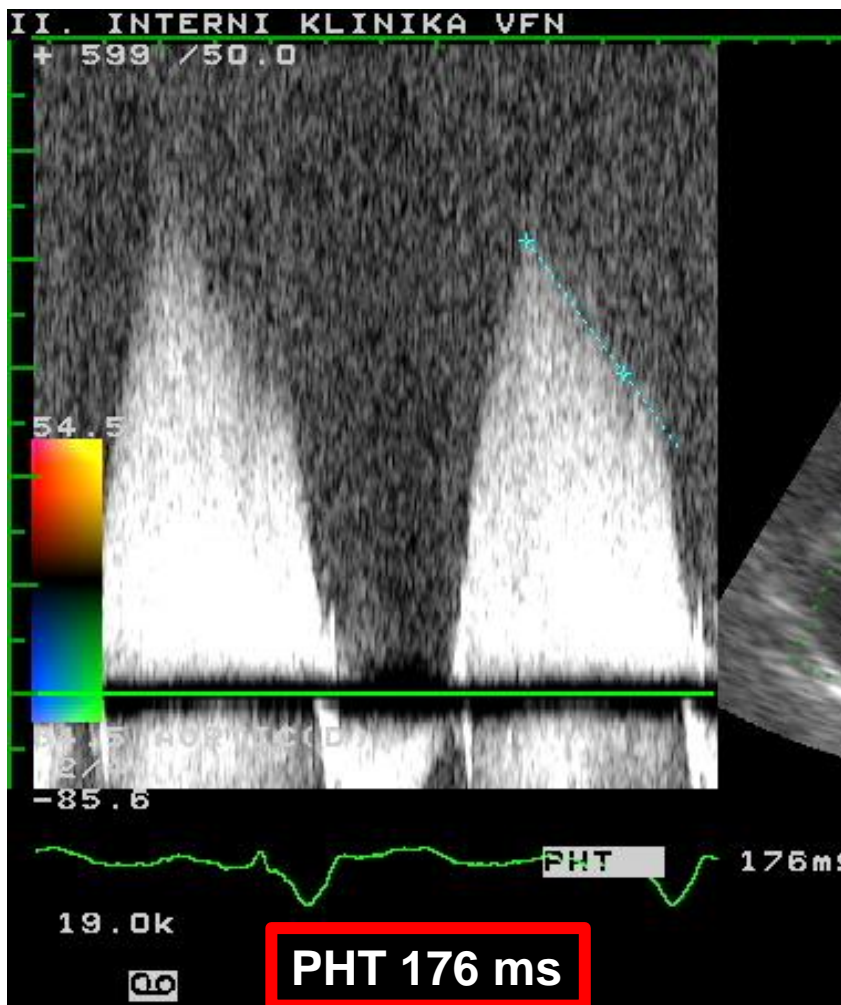
## Chronická





# Akutní vs. chronická aortální regurgitace

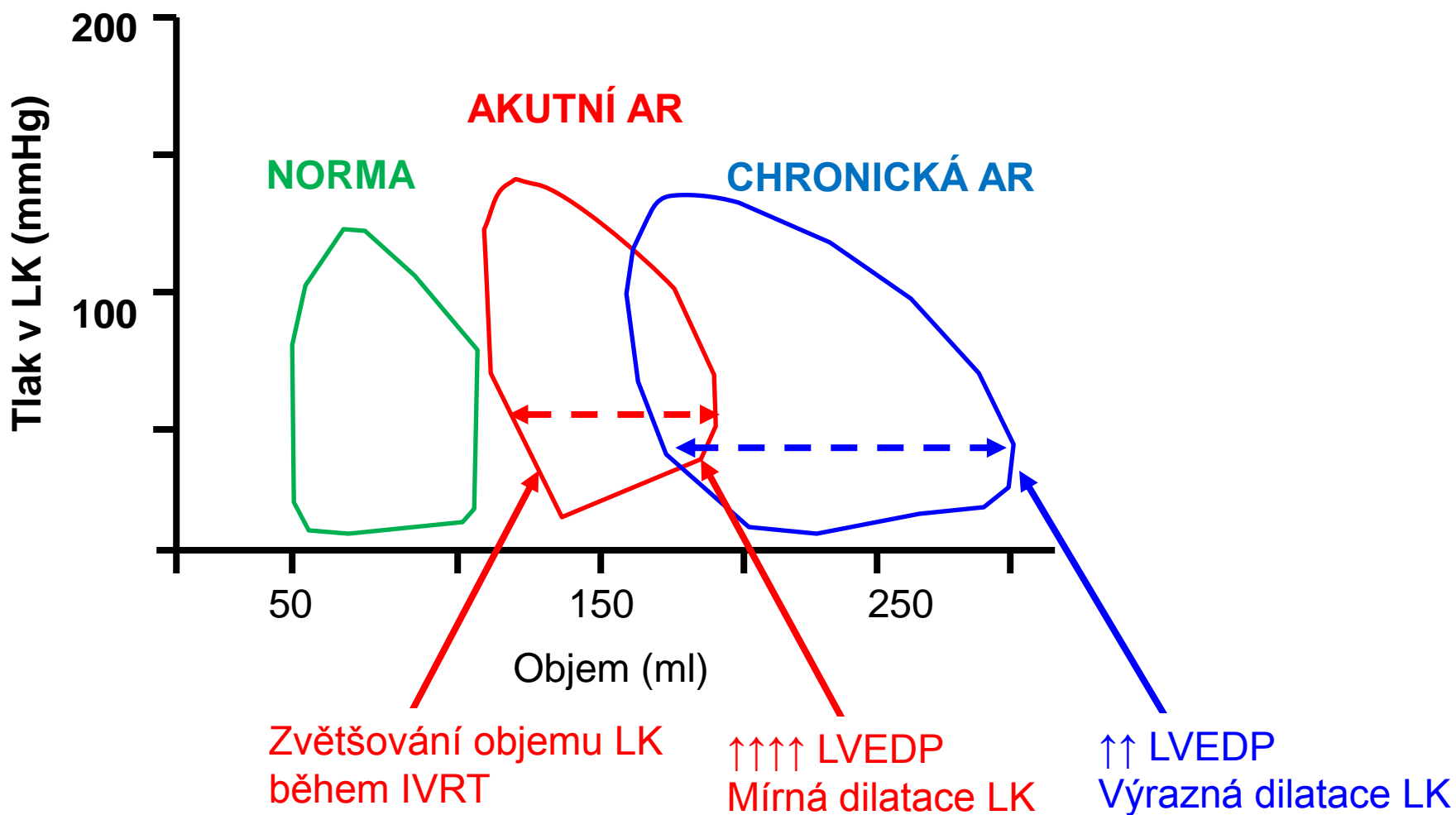
## Akutní



## Chronická

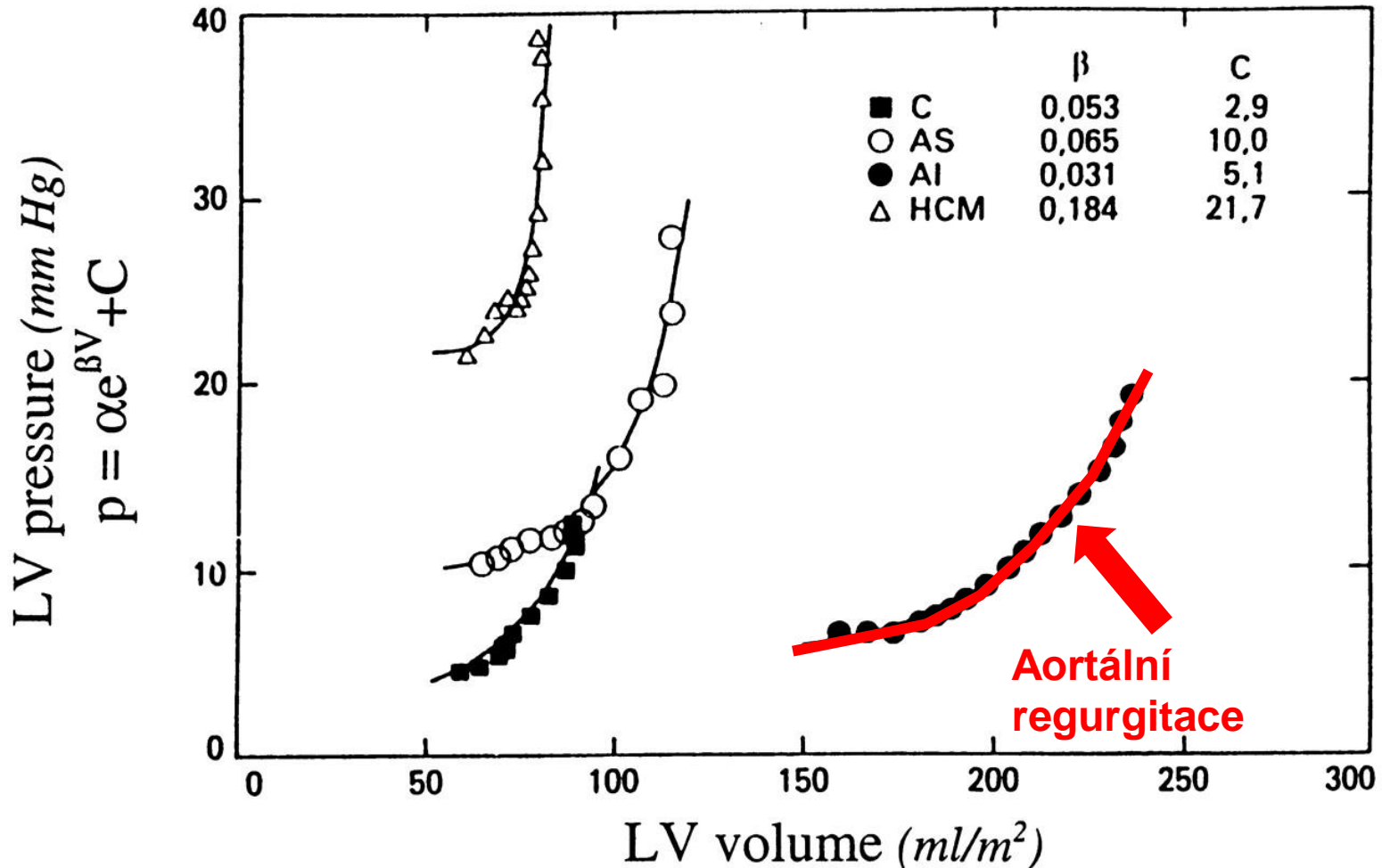


# Akutní vs. chronická aortální regurgitace

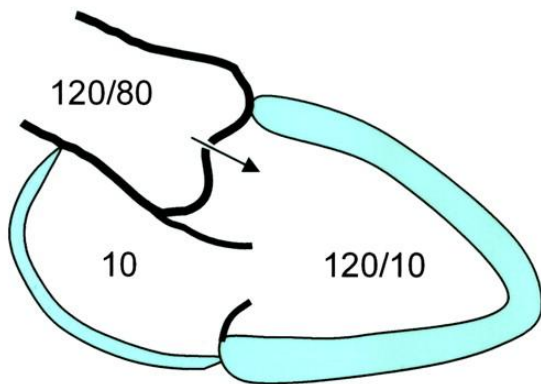


# Diastolické křivky objem-tlak

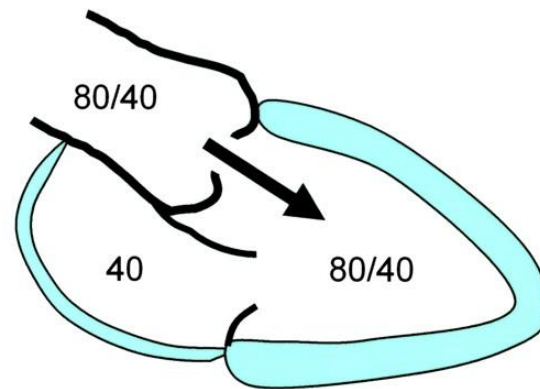
Strmější křivky = snížení compliance



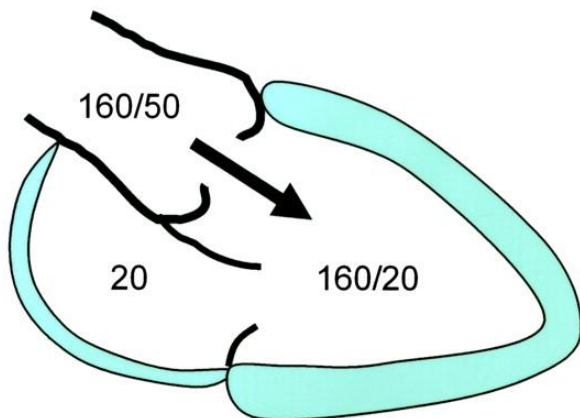
# Různá stádia aortální regurgitace



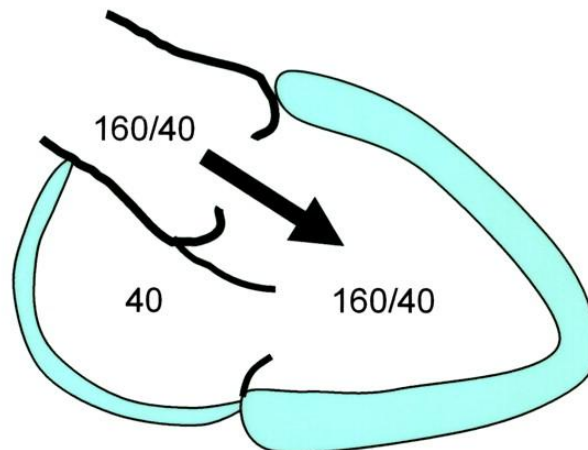
Mild AR



Acute Severe AR



Chronic Severe AR  
(compensated)



Chronic Severe AR  
(decompensated)

# Závěr

- Porozumění hemodynamice je klíčem
  - k pochopení progresu aortálních vad
  - ke stratifikaci rizika nemocných
  - ke správné indikaci chirurgické léčby
- Ani jedna z chlopenních vad nemá konstantní obraz, ten se může lišit
  - podle srdečního výdeje
  - podle systémového krevního tlaku
  - podle sympatoadrenálního tonu

