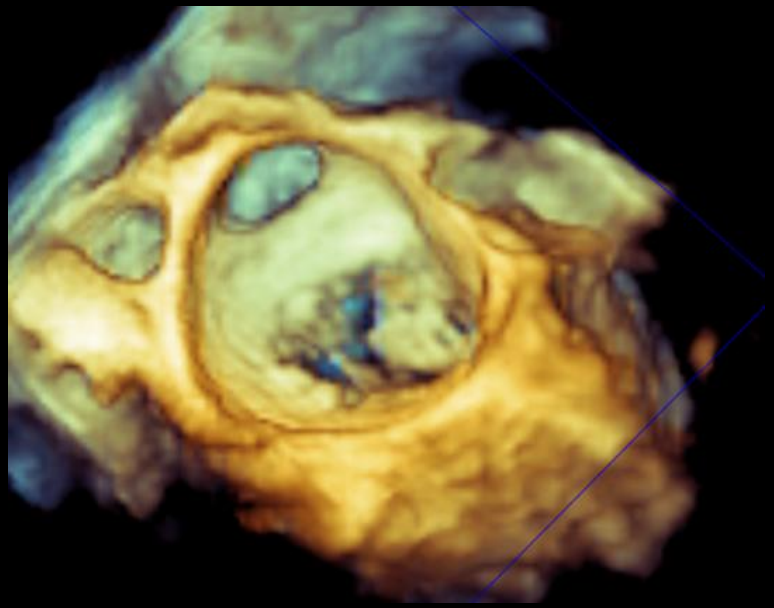
Arytmogenese u mitrálních vad ve vztahu k morfologii a funkci levé síně a ouška



Doc. MUDr. Dan MAREK, Ph.D.

Interní oddělení nemocnice Přerov, SMN a.s.

I. interní klinika – kardiologická, LFUP a FN Olomouc

Nemocnice Přerov
Středomoravská nemocniční
Člen skupiny AGEL

UNIVERSITAS PALACKIANA OLOMUCENSIS

I. INTERNÍ KLINIKA KARDIOLOGICKÁ
FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC

žena

chlopeň

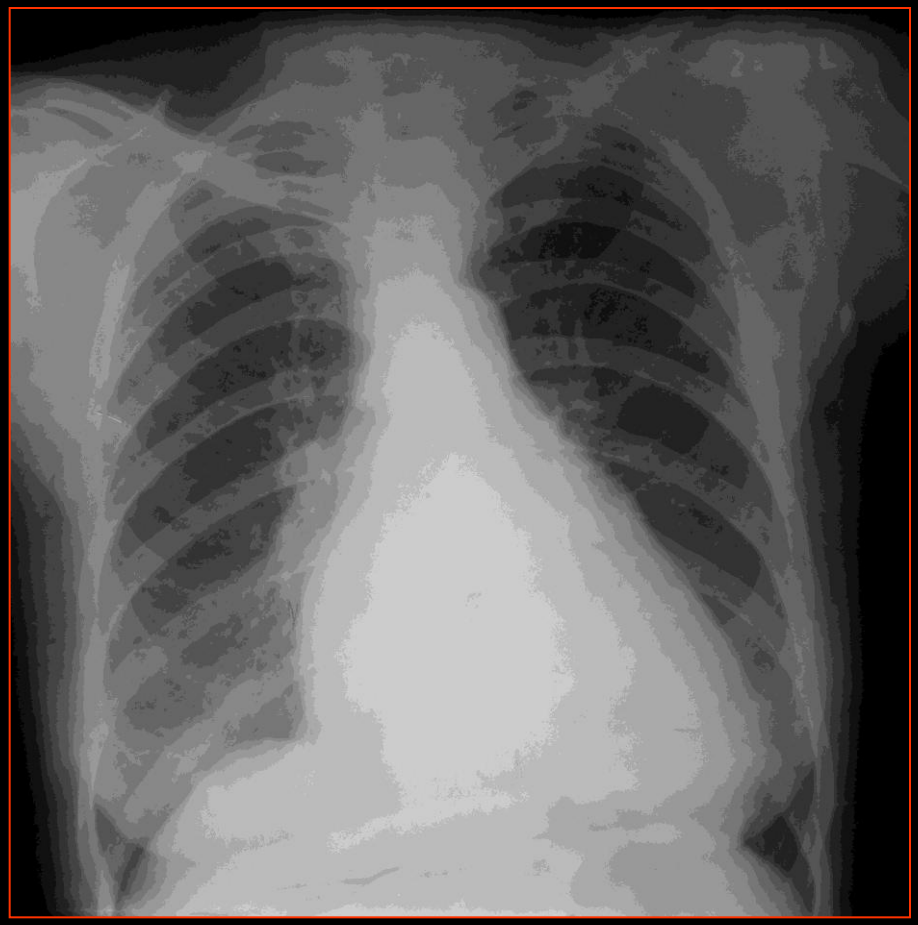
muž

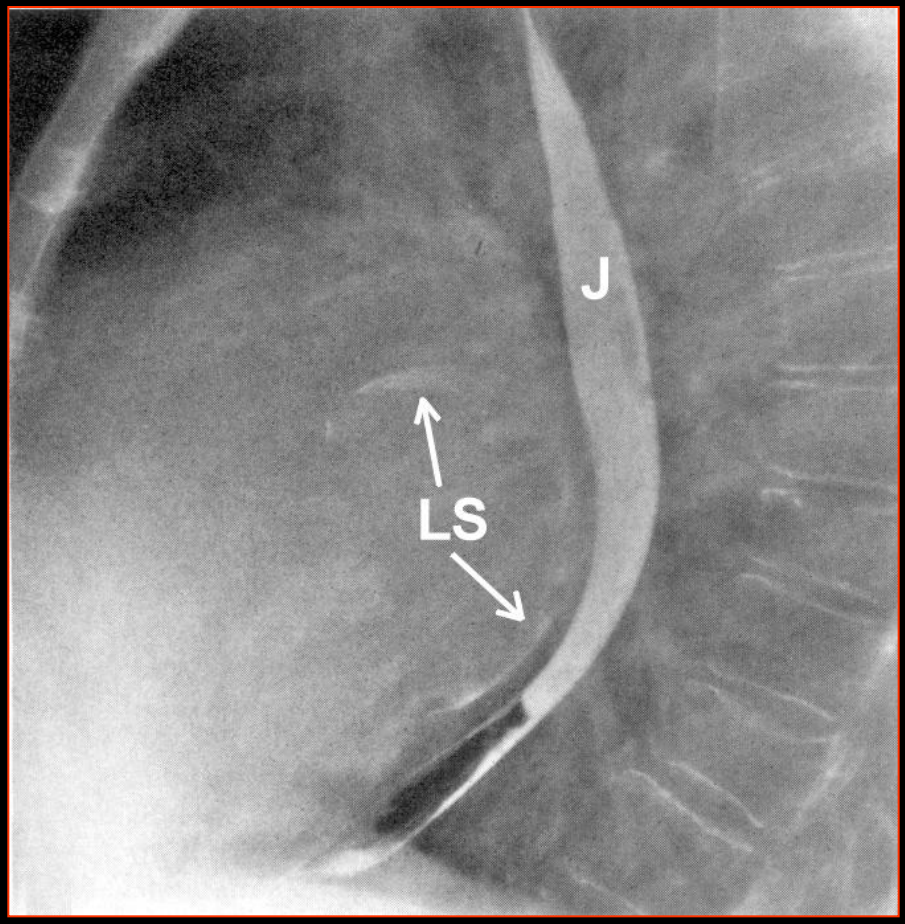
rytmus

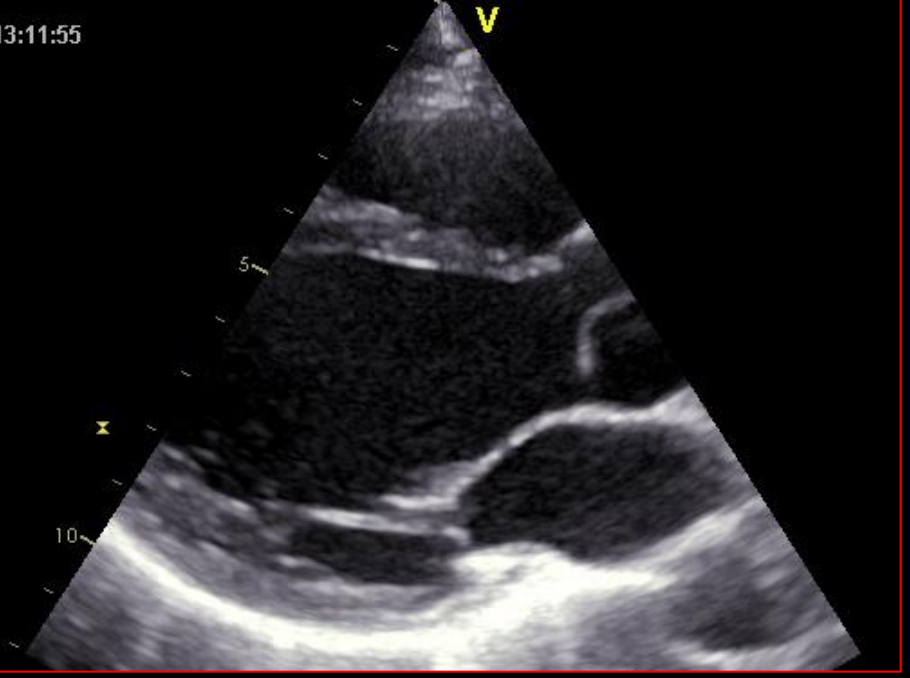
Osnova

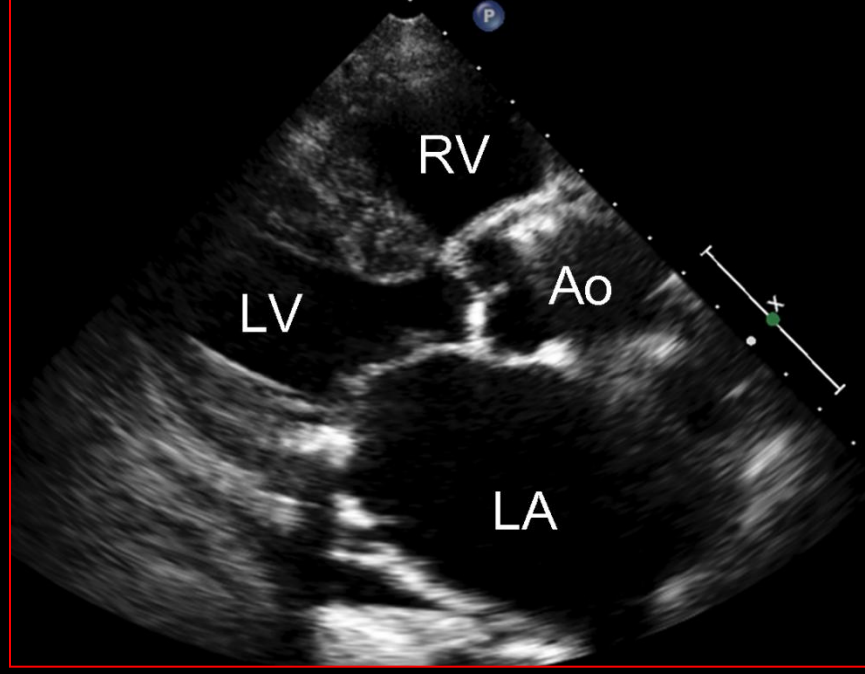
1. struktura a funkce levé síně
2. patofyziologie přetížení LS
3. EBM arytmogenese
4. poselství pro praxi

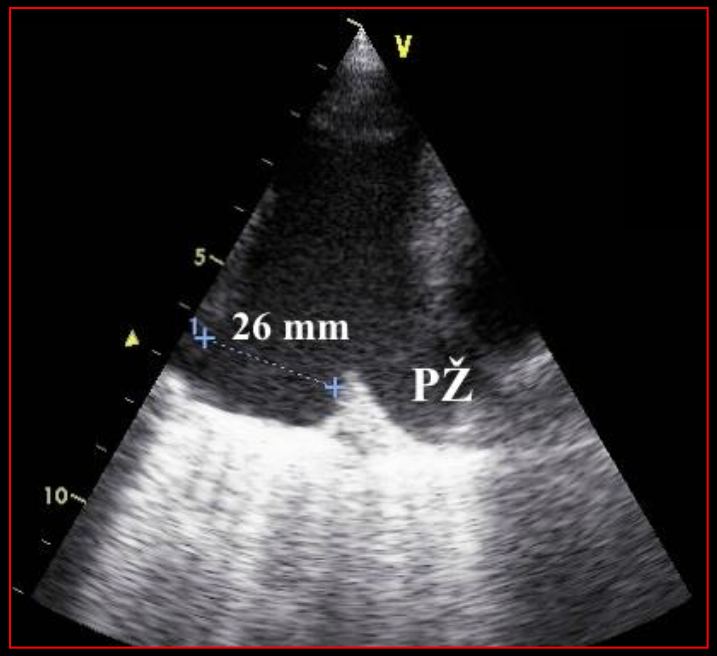
Zobrazovací metody

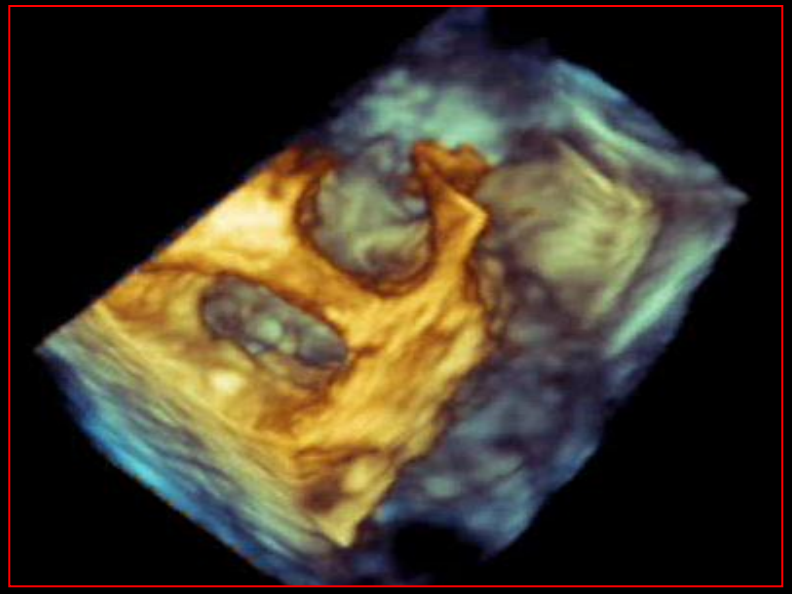




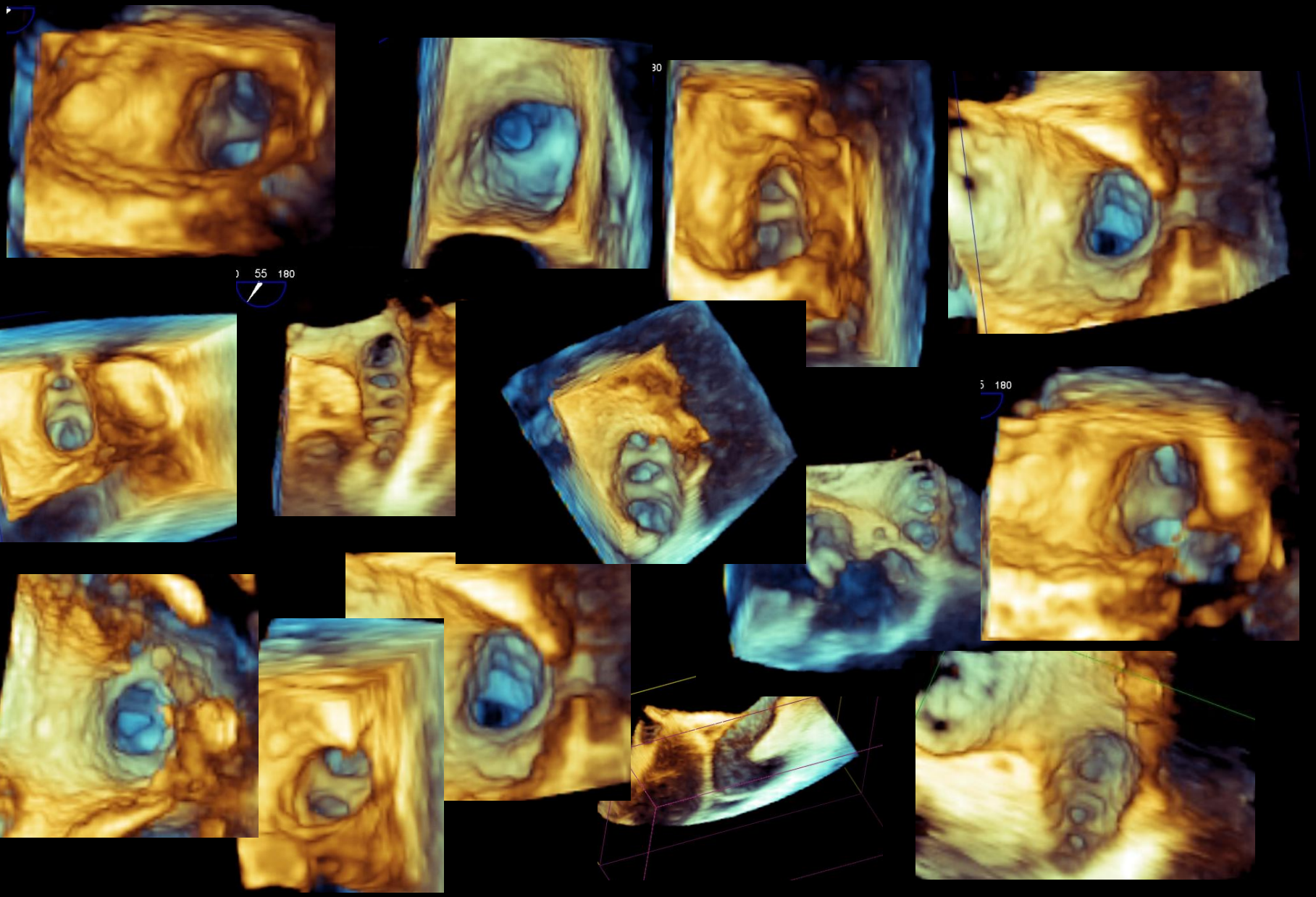

13:11:55
V
5
10


RV
Ao
LV
LA

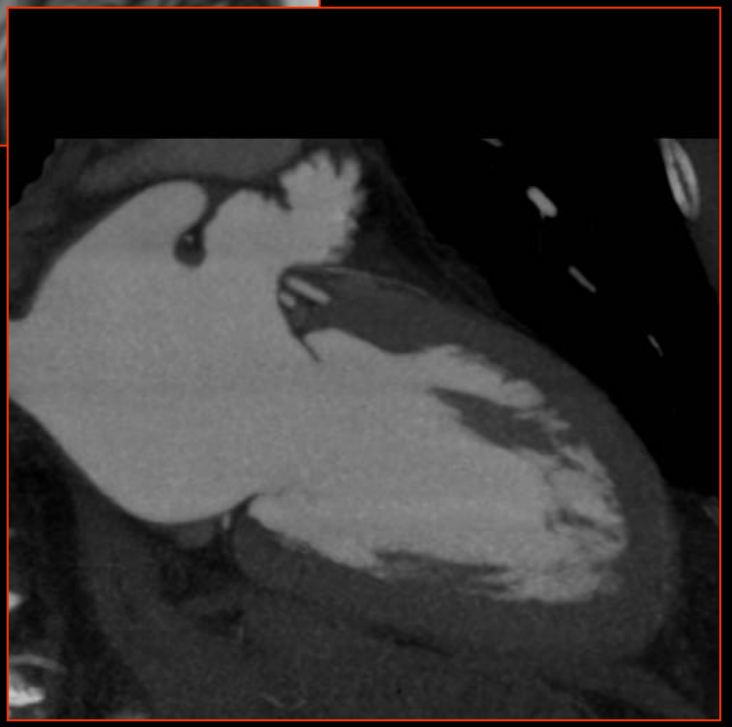

V
5
26 mm
PŽ
10

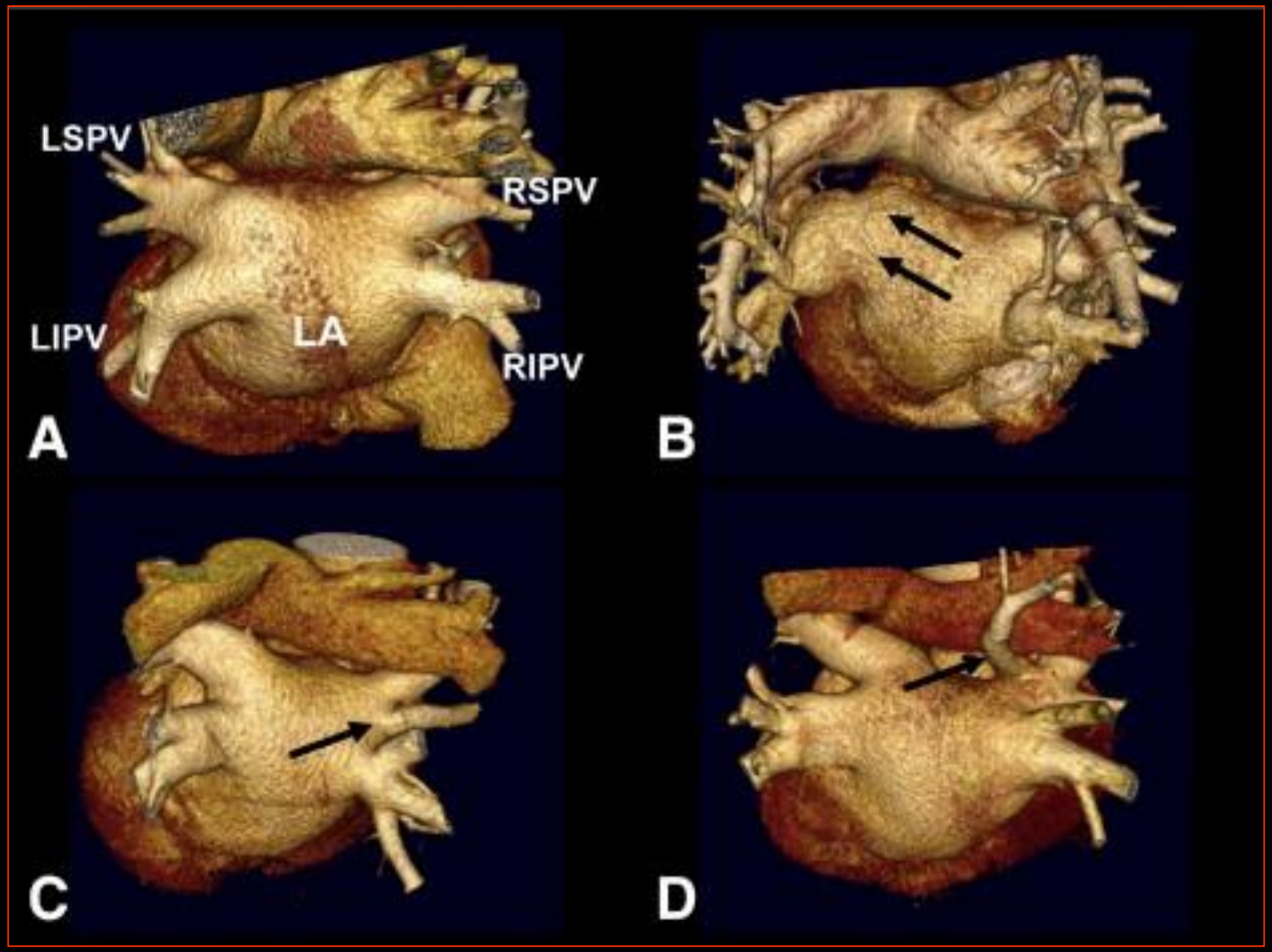


Ouško levé síně



SIEMENS

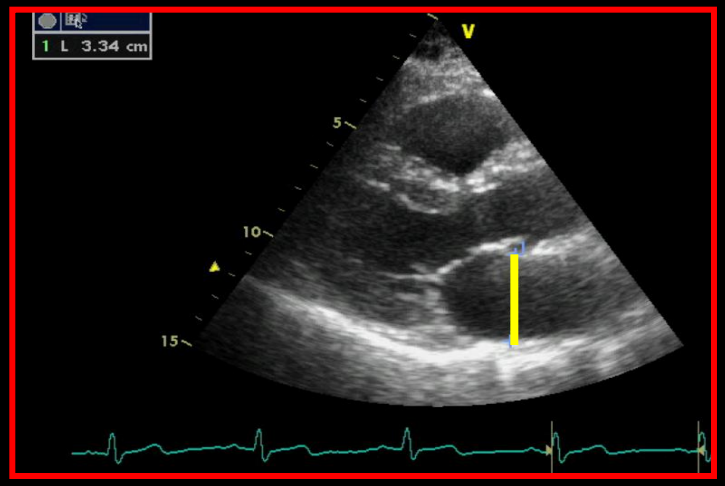


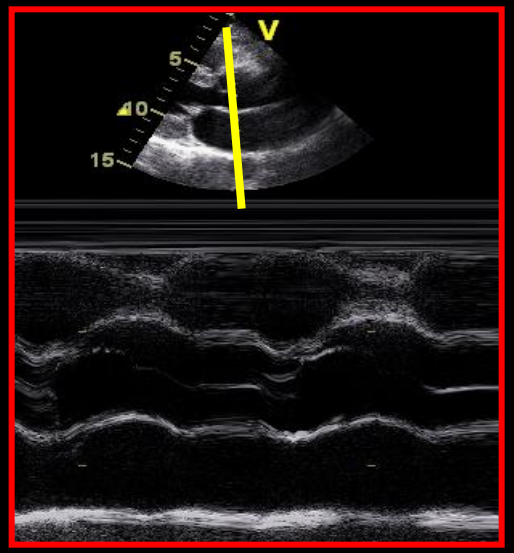


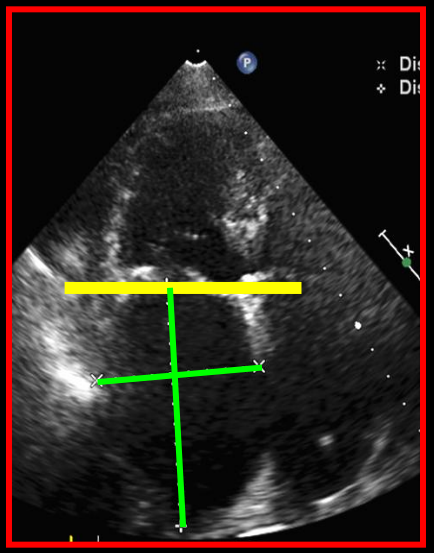
jacconline.org

Posouzení velikosti předsíní

- v základní projekci – největší rozměr (systola)
- M mode – nestandardní způsob, různý směr
- B mode
- trailing echo? leading echo?
- ASE: ≤ 40 / 38
- Niederle: ≤ 42 / 39
- indexování na BSA??
- FIS – průměrování !!

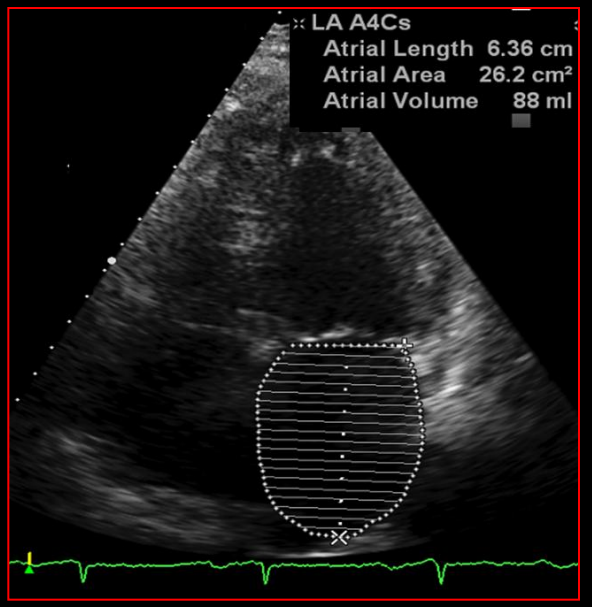






Posouzení velikosti předsíní - objem

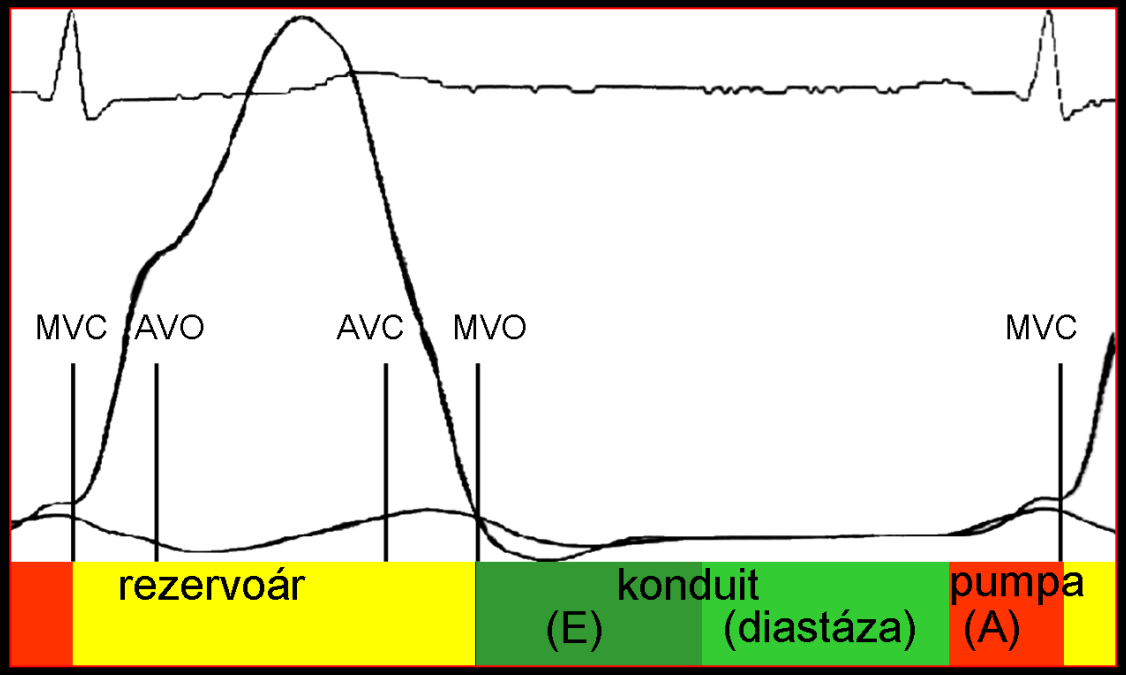
- LAV = (0.85 x A1 x A2) / L
- LAV = D1 x D2 x D3 x 0,523
- LAV = π/4 x Σ(1 až n) x S1.S2 x L/n
  (Simpson)
- norma 22 +- 6 ml/m2 (ASE) – pro 2D!
- u zdravých závisí na:
  - věk
  - pohlaví
  - rasa
  - fyzický tréning



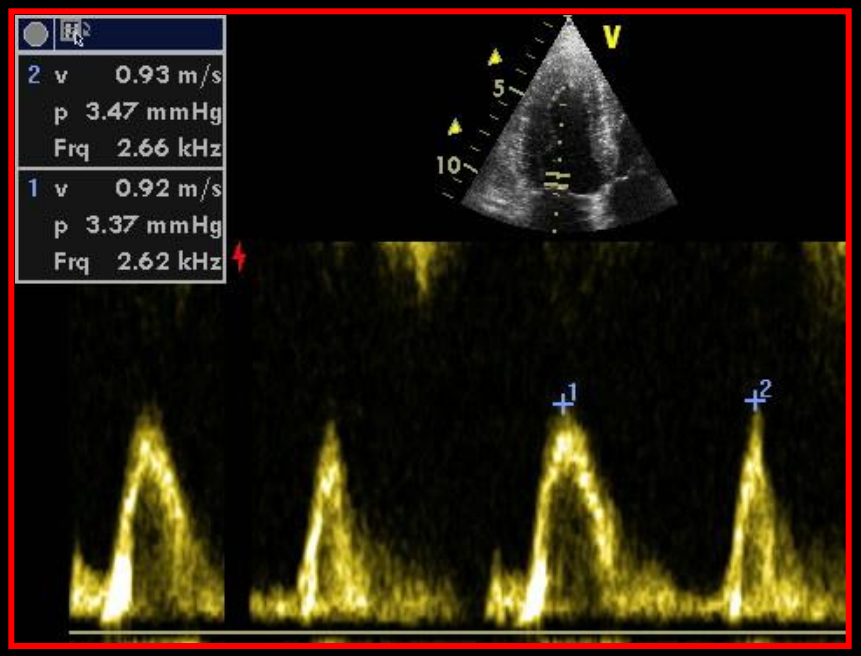
- Čím větší síň tím větší pravděpodobnost arytmie

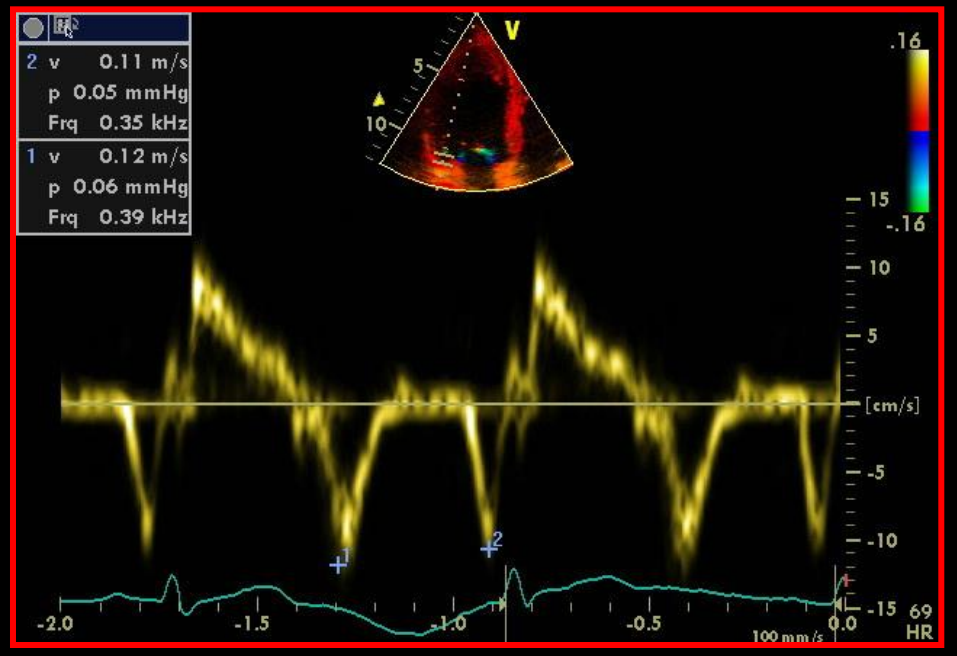
Funkce levé síně

- rezervoárová
- konduitní
- kontraktilní



Funkce levé předsíně

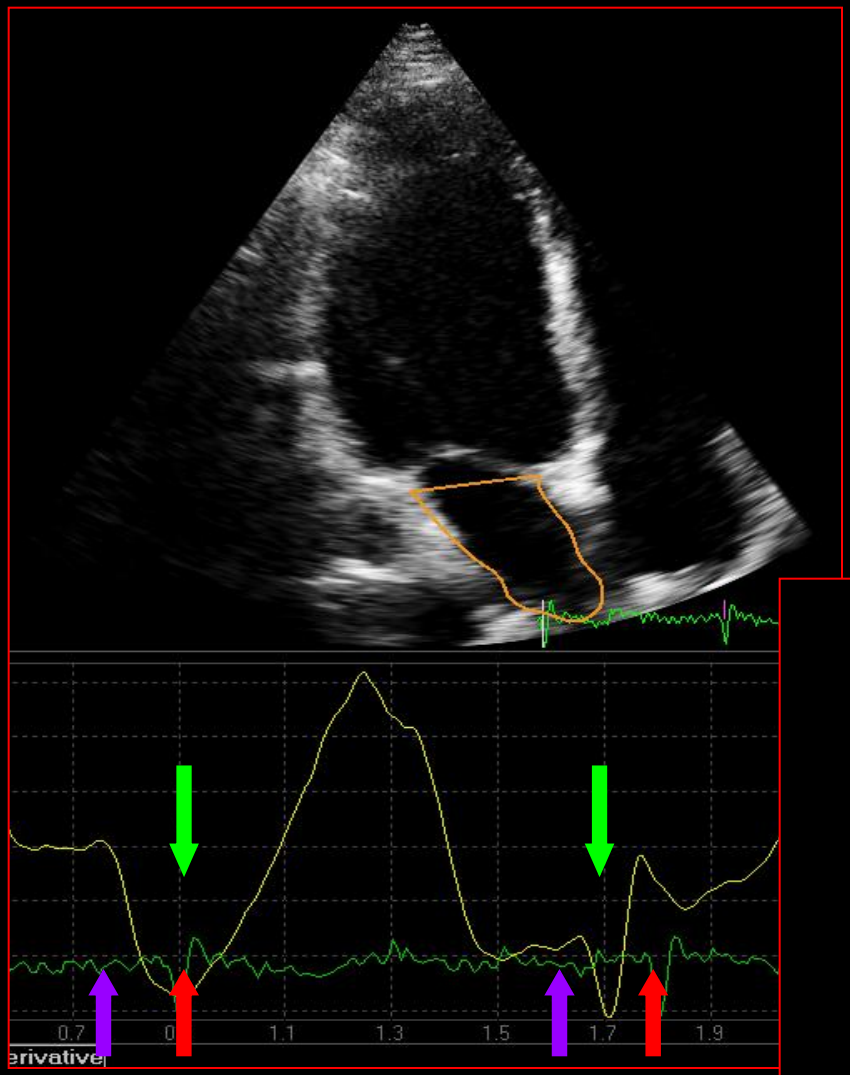


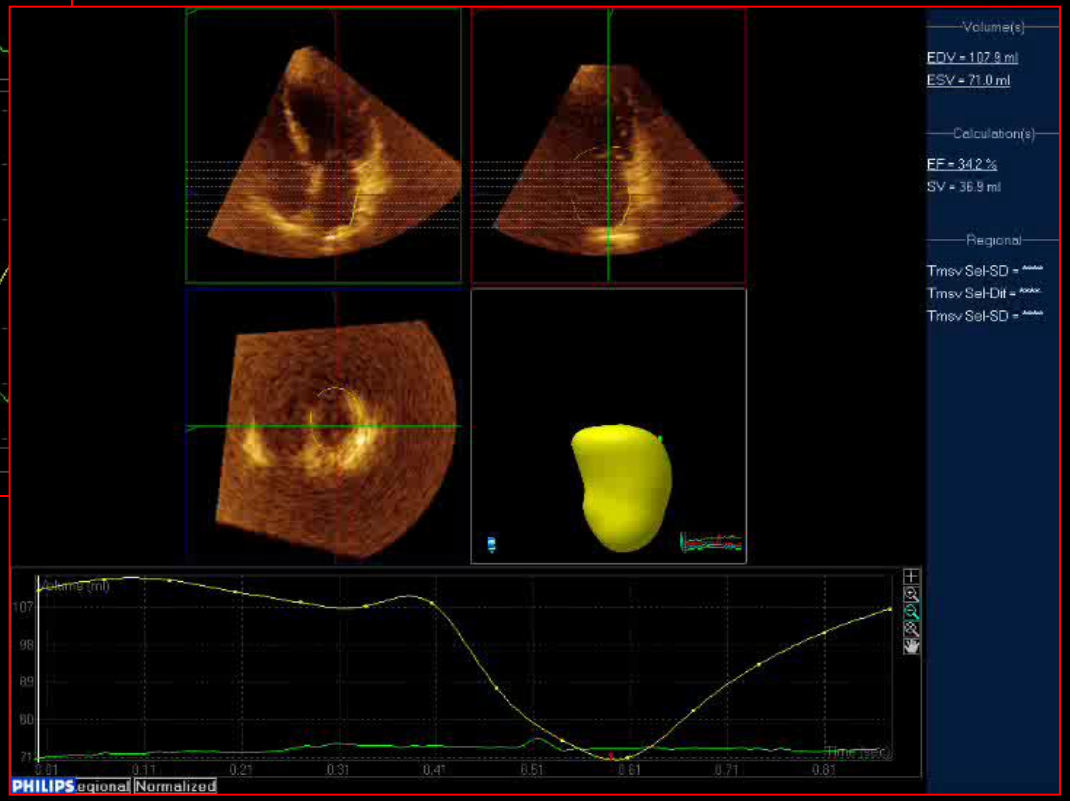


objemová křivka LS

2D AQ

zdravá síň



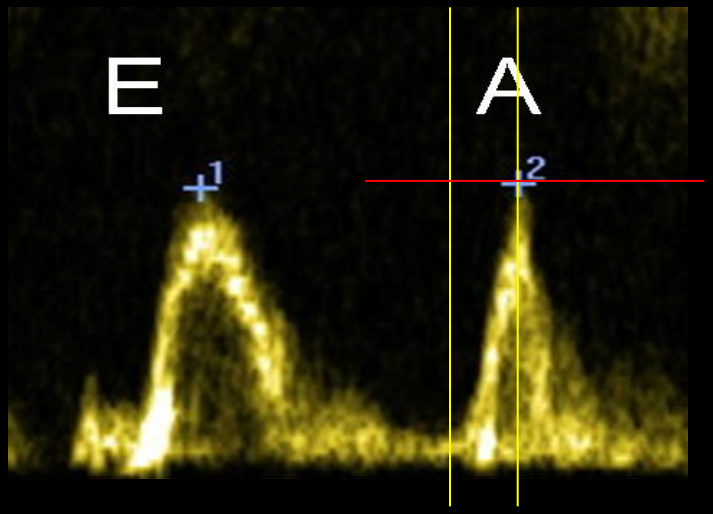


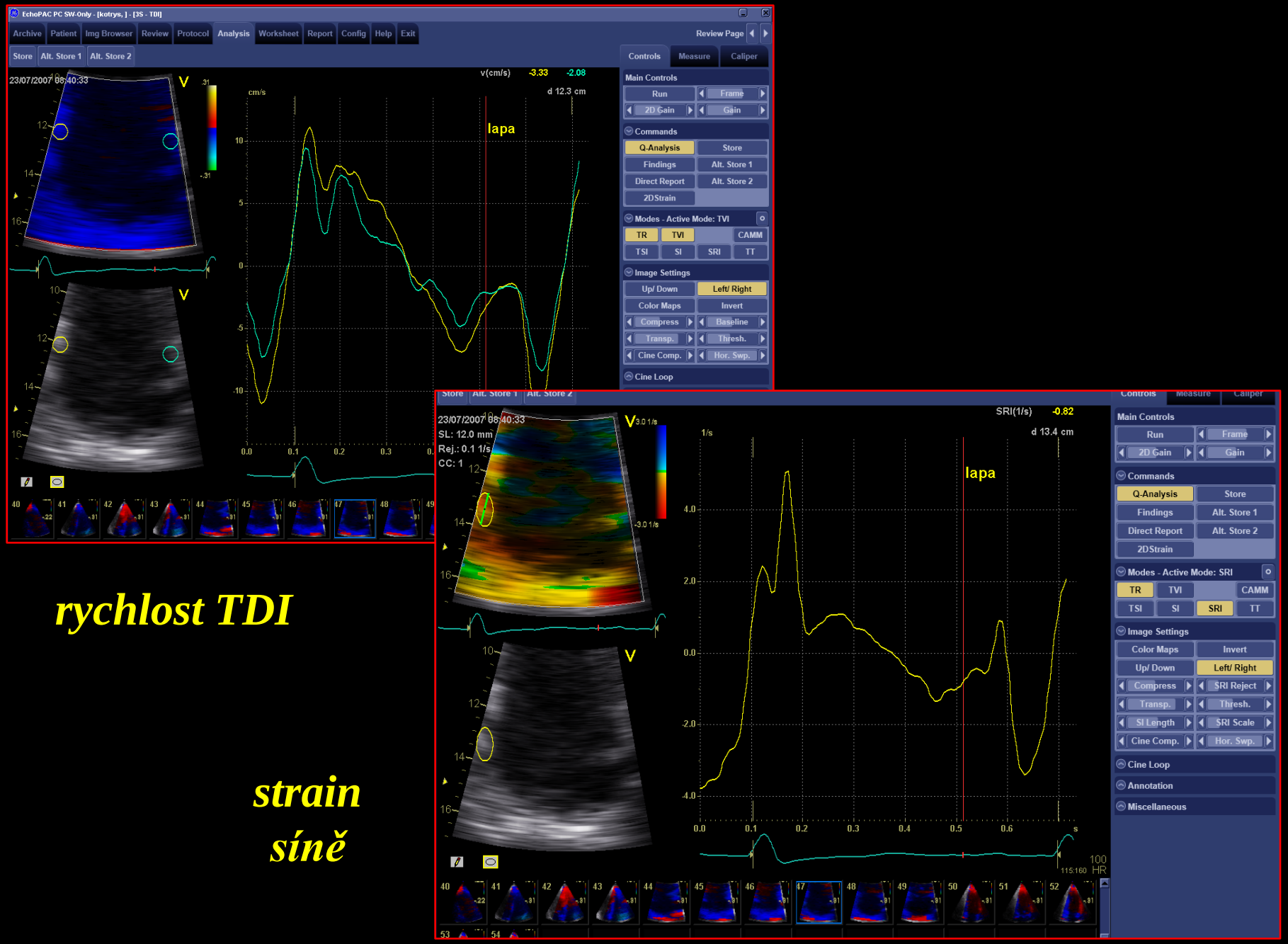
Systolická funkce síně

- *EF*
- $SV_A = VTI_A \times MVA$
- $F = m \times a$

  $m = SV_A \times \rho$ $\quad$ $a = dV_A/dT$
- *Ejekční síla* $= ½ \times MVA \times V_A^2 \times \rho$
- $E_k = ½ \times SV_A \times V_A^2 \times \rho$

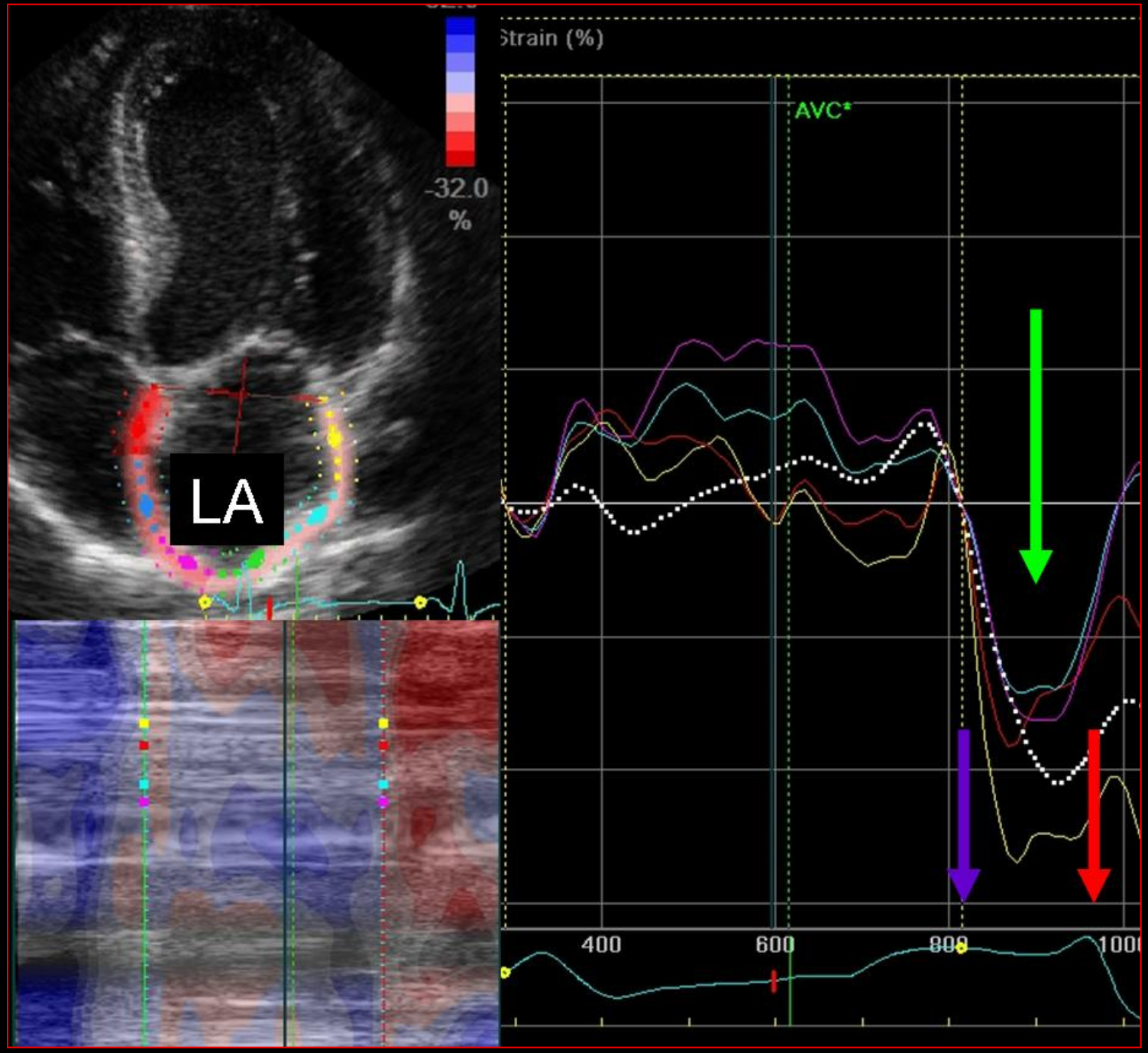
- hypotetické koncepty
- experiment?

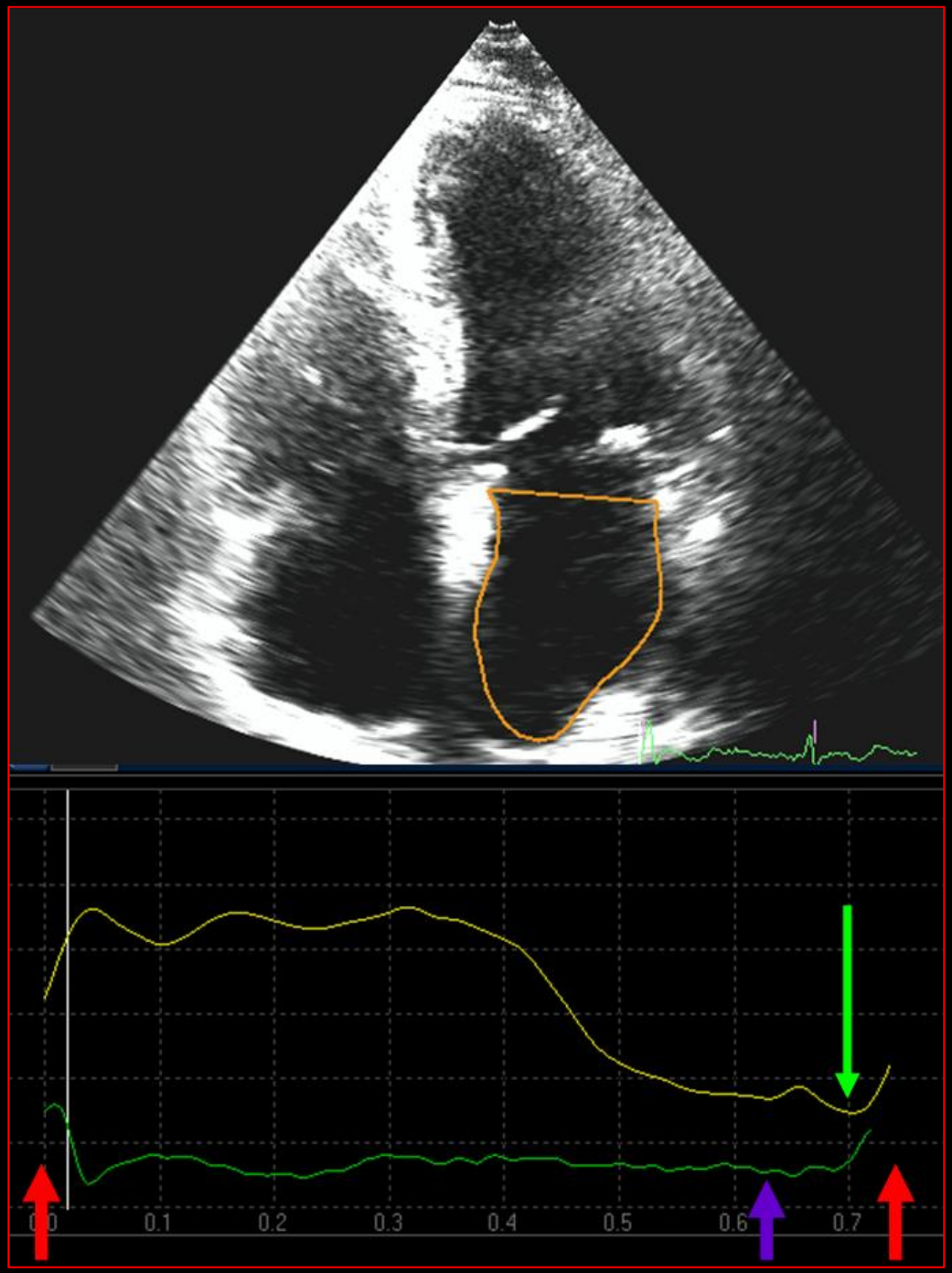




rychlost TDI

strain
síně


Strain (%)
AVC*
-32.0
%
LA
400
600
800
1000



- ? funkce
  - objem?
  - ejekční frakce?
  - strain?
  - Rychlost A?
  - ejekční síla?
  - dP/dT?
  - vypuzovací rychlosti ouška?

Odpověď neznáme!

- pokročilá remodelace se většinou druží se snížením „systolických parametrů“ levé síně a levého ouška

Mechanická a elektrická remodelace LS

- dilatace síně
- …zkrácení ERP
- …časnější depolarizace, ektopické depolarizace
- …multifokální SVES, triggery z dilatovaných pž
- => fibrilace síní

Elektrická remodelace LS

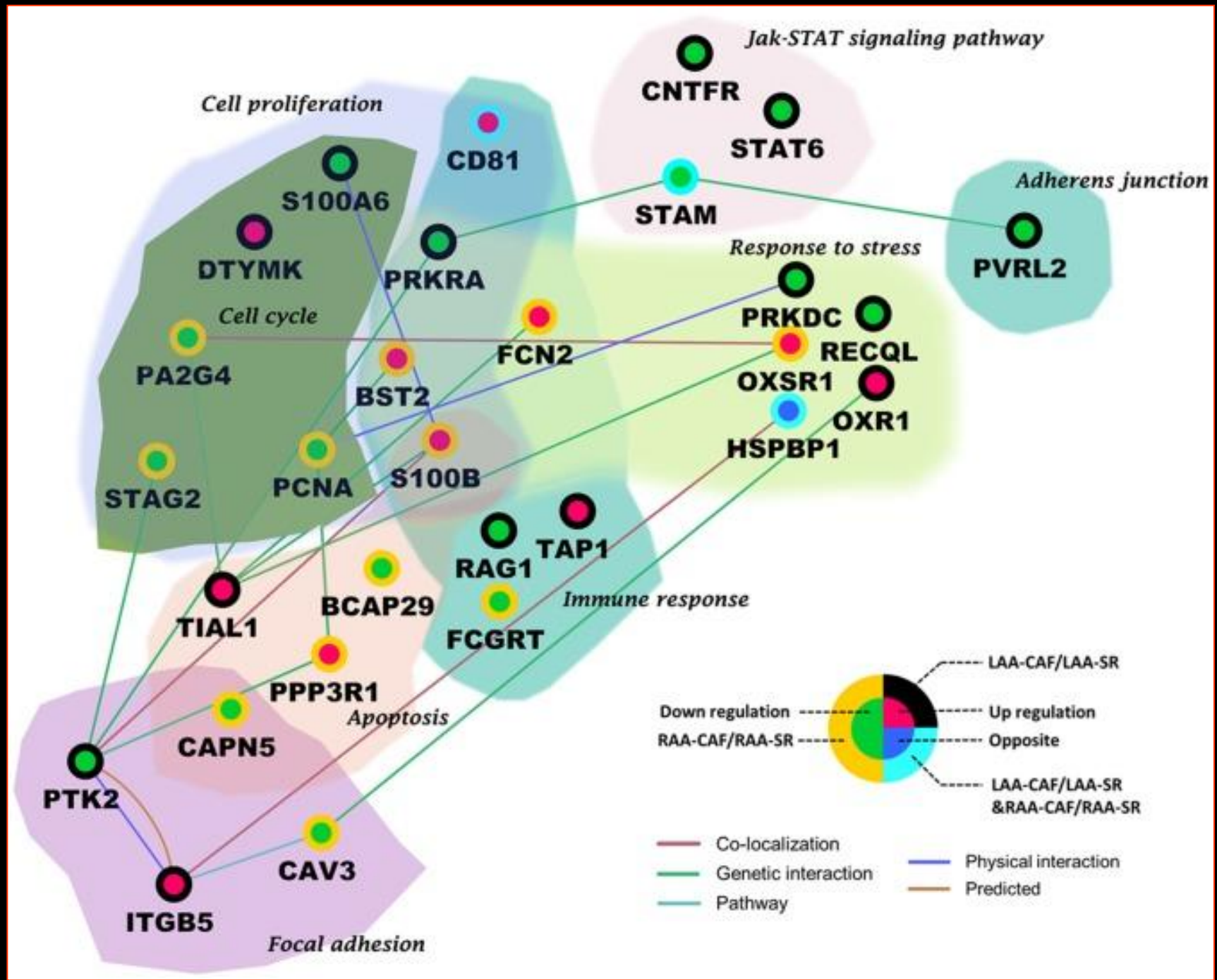
„myocardial atrial stunning“ je vyvolán pravděpodobně tachykardií (snad i dispersí RR?), tedy opakovanou rychlou depolarisací s následkem up-regulace Ca++ influxu (cytosolic overloading)

histologické změny u déletrvající FIS jsou podobné jako změny na levé komoře u tachykardií indukované kardiopatie: ischemie, změny energetického metabolismu a změny v celulární a intersticiální matrix vedou k

- destrukci a ztrátě myocytů
- hypertrofii zbylých buněk
- intersticiální fibrose

Humorální aktivace

- ANP – antiproliferativní efekt
- Angiotensin, aldosteron – fibroproliferace
- ↑Zánětlivé parametry u pacientů s FS


Jak-STAT signaling pathway
CNTFR
STAT6
STAM
Adherens junction
PVRL2
Cell proliferation
CD81
S100A6
DTYMK
PRKRA
Response to stress
PRKDC
RECQL
OXSR1
OXR1
HSPBP1
Cell cycle
PA2G4
FCN2
BST2
STAG2
PCNA
S100B
RAG1
TAP1
Immune response
FCGRT
BCAP29
TIAL1
PPP3R1
Apoptosis
CAPN5
PTK2
CAV3
ITGB5
Focal adhesion
LAA-CAF/LAA-SR
Down regulation
Up regulation
RAA-CAF/RAA-SR
Opposite
LAA-CAF/LAA-SR
&RAA-CAF/RAA-SR
Co-localization
Genetic interaction
Pathway
Physical interaction
Predicted

Top 10 and overlapped differential proteins of two groups.

Ref...	Gene ID	Gene symbol	Protein Description	Log2ratio	P value
A:LAA-CAF/LAA-SR					
NP_055654.1	8892	EIF2B2	translation initiation factor eIF-2B subunit beta	7.9	2.56E−12
NP_001601.1	53	ACP2	lysosomal acid phosphatase isoform 1 precursor	−7.86	3.17E−12
NP_061039.3	55435	AP1AR	AP-1 complex-associated regulatory protein isoform a	−7.38	6.17E−11
NP_037368.1	25814	ATXN10	ataxin-10 isoform 1	−6.12	5.77E−08
NP_036602.1	23534	TNPO3	transportin-3 isoform 1	6.03	9.04E−08
NP_115716.1	84300	C6orf125	hypothetical protein LOC84300	5.52	9.86E−07
NP_006535.1	10640	EXOC5	exocyst complex component 5	−5.49	1.12E−06
NP_055830.1	23030	KDM4B	lysine-specific demethylase 4B	5.01	8.93E−06
NP_004328.1	734	OSGIN2	oxidative stress-induced growth inhibitor 2 isoform 2	−4.99	9.75E−06
NP_001698.1	97	ACYP1	acylphosphatase-1 isoform a	4.91	1.35E−05
B:RAA-CAF/RAA-SR					
NP_078978.3	79747	C6orf103	calpain-7-like protein	7.51	8.13E−11
NP_000584.2	6890	TAP1	antigen peptide transporter 1	−7.14	6.20E−10
NP_001139186.1	10055	SAE1	SUMO-activating enzyme subunit 1 isoform c	−6.77	4.59E−09
NP_004347.1	975	CD81	CD81 antigen	−6.38	3.33E−08
NP_004328.1	734	OSGIN2	oxidative stress-induced growth inhibitor 2 isoform 2	−6.36	3.65E−08
NP_060264.3	54914	KIAA1797	hypothetical protein LOC54914	5.75	6.36E−07
NP_065916.2	170506	DHX36	probable ATP-dependent RNA helicase DHX36 isoform 1	−5.71	7.61E−07
NP_079517.1	80700	UBXN6	UBX domain-containing protein 6 isoform 1	5.67	9.06E−07
NP_061956.2	54482	CCDC76	tRNA guanosine-2′-O-methyltransferase TRM13 homolog	−5.56	1.51E−06
NP_036399.3	23640	HSPBP1	hsp70-binding protein 1	5.5	1.94E−06

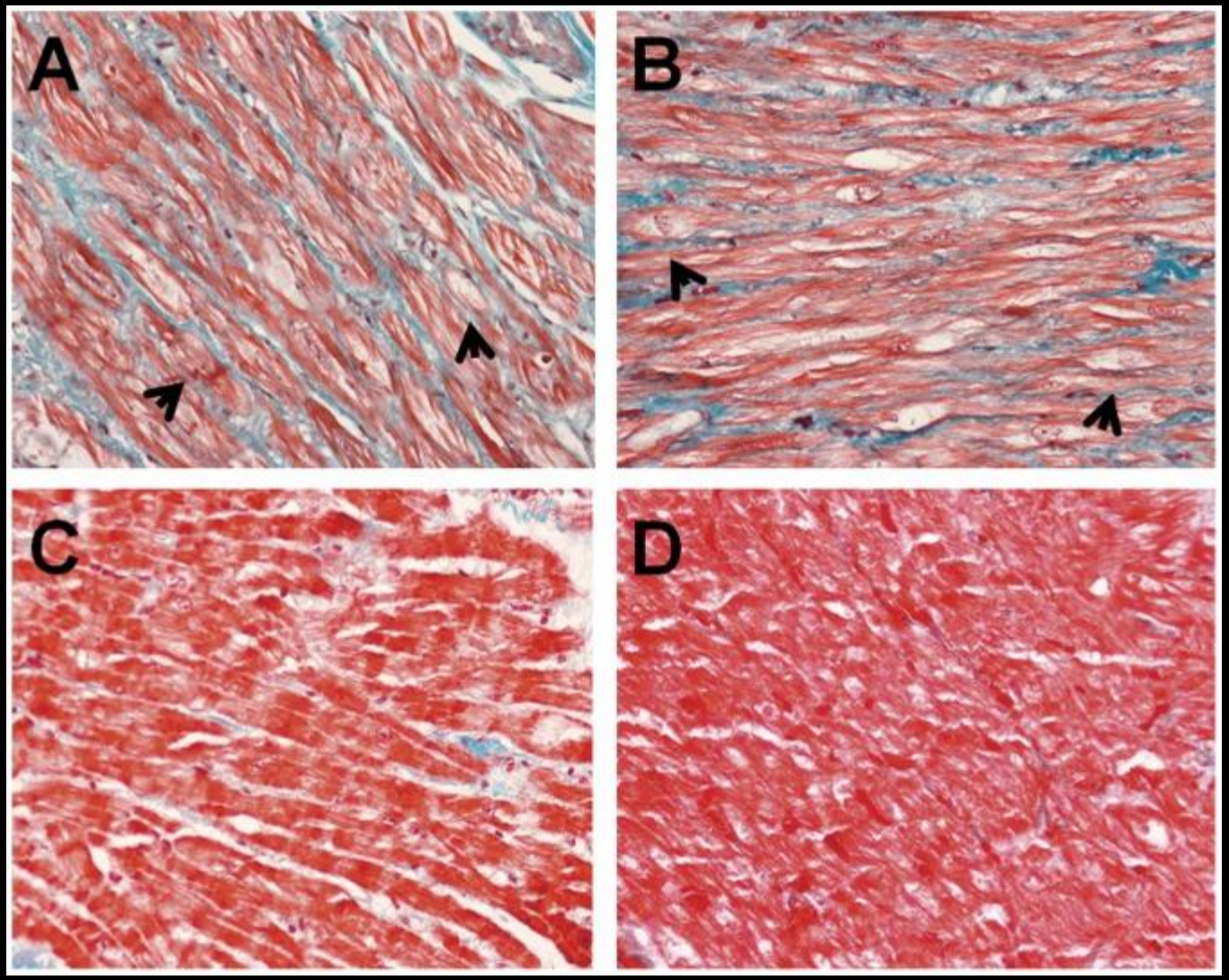
C: overlapping proteins of two groups

NP_037368.1	25814	ATXN10	ataxin-10 isoform 1
NP_004328.1	734	OSGIN2	oxidative stress-induced growth inhibitor 2 isoform 2
NP_112176.1	81605	URM1	ubiquitin-related modifier 1 homolog isoform a
NP_775925.1	285203	C3orf64	AER61 glycosyltransferase
NP_003767.2	64976	MRPL40	39S ribosomal protein L40, mitochondrial precursor
NP_003860.2	8824	CES2	cocaine esterase isoform 1
NP_036399.3	23640	HSPBP1	hsp70-binding protein 1
NP_055597.1	9823	ARMCX2	armadillo repeat-containing X-linked protein 2
NP_001000.2	6193	RPS5	40S ribosomal protein S5
NP_005773.3	10189	THOC4	THO complex subunit 4
NP_689979.1	254863	C17orf61	hypothetical protein LOC254863 precursor
NP_006247.1	5586	PKN2	serine/threonine-protein kinase N2
NP_065158.3	57150	C6orf162	hypothetical protein LOC57150
NP_037374.1	29105	C16orf80	transcription factor IIB
NP_000230.1	4069	LYZ	lysozyme C precursor
NP_004347.1	975	CD81	CD81 antigen
NP_001185987.1	1E+08	C15orf38-AP3S2	C15orf38-AP3S2 fusion protein
NP_001135906.1	10724	MGEA5	bifunctional protein NCOAT isoform b
NP_078970.3	79747	C6orf103	calpain-7-like protein
NP_006346.1	10475	TRIM38	tripartite motif-containing protein 38
NP_003464.1	8027	STAM	signal transducing adapter molecule 1
NP_060439.2	55677	IWS1	protein IWS1 homolog
NP_002007.1	2312	FLG	filaggrin
NP_036467.2	4542	MYO1F	myosin-If

PLoS One
PLoS One

Vejce nebo slepice?

Fibróza – spíše role FiS? u Mi vady



FiS

SR

LAA

RAA

Reversibilita remodelace LS?

- Reversní remodelace po odstranění příčiny přetížení – ano!
  - Operace vady
  - Odstranění síňokomorové asynchronie
  - Kardioverse FS
  - Ablace chronické FS
  - Snížení TK
- ...ale může být jen částečná (fibróza je proces víceméně ireversibilní)

Výskyt arytmií u mitrálních vad

- každý to považuje za samozřejmé
- málo prospektivních studií
- pouze selektované soubory
- systematicky více popsána především problematika
  - FiS u mitrální vady
  - MVP

Arytmie u závažné MiS

- Fibrilace síní
- dříve u 20% MiS při prvním vyš., nakonec u 50%, prům. věk při nástupu FiS 37 let. Korelace spíše s věkem…
- roli hraje nejen přetížení síně, ale také revmatický proces v myokardu
- Zánět? Pacienti s FiS/MiS mají vyšší hladiny CRP než SR/MiS
- Paroxysmální atriální tachykardie (PAT)
- AV blokády u kalcifikace anulu

Post-OP FiS u RMiS x nonRMiS

Heart Views

Post-operative atrial fibrilation and early complications after operation in both groups

Variables	Rheumatic MS	Non-Rheumatic MS	*P* value
Incidence of POAF [*n* (%)]	11 (11)	3 (3)	0.02
Duration Of POAF (min)	1170±1056	890±1084	0.62
Frequency of recurrence AF	2.33±1.8	2.86±2.01	0.51
Bleeding [*n* (%)]	12 (21)	21 (42)	0.056
Sternal infection [*n* (%)]	2 (4)	7 (14)	0.08
GI dysfunction [*n* (%)]	6 (12)	2 (4)	0.14
Vomiting [*n* (%)]	6 (12)	3 (6)	0.29
Loss of appetite [*n* (%)]	5 (10)	3 (6)	0.46
Renal dysfunction [*n* (%)]	19 (38)	9 (18)	0.026
Respiratory dysfunction [*n* (%)]	23 (46)	22 (44)	1.00

Data presented as mean±standard deviation, MS: Mitral stenosis, POAF: Post-operative atrial fibrillation, AF: Atrial fibrillation, GI: Gastrointestinal

Heart Views

Mirhosenni: Heart Views. 2012 Oct-Dec; 13(4): 136–138

Arytmie u závažné MiR

- FiS
- méně častá než u stenózy
- korelace s věkem, ale také se závažností MiR
- dříve výskyt u 57% oper. pro revm. Mi vadu a u 27% operovaných pro rupturu šlašinky, dnes predominuje ICHS, proto méně FiS
- KT u systolické dysfunkce
- NSS u MVP, i po MVR - FiK

Arytmie u revmatické MiR - FiS

- FiS je u revmatické MiR častější než u ischemické reg.
- Prediktory FiS:
  - Závažnost regurgitace
  - Diametr/volum LS
  - Ženské pohlaví
  - Věk
  - Koexistence s MiS

Arytmogenese – MVP – I

- hypertrofie svalových vláken?
- prodloužení při dilataci?
- trakční zátěž papilárních svalů prolabující chlopně?
- dráždění papilárních svalů resp. jejich endokardu krevním proudem**?**
- desorganisace myokardu (ektopie, reentry?)
- fibróza?
- elfyz. abnormality na subcelulární úrovni (prodloužení AP, zkrácení ERP)?

Arytmogenese – MVP – II

- primární kardiopatie difusní?
- kardiopatie fokální s dispersí de- a repolarisace (QT) diastolická depolarisace sval. vláken v PC Mi
- ztluštění endokardu u base ZC Mi
- trombotické nálety v úhlu mezi ZC Mi a svalovinou LS
- zánět?
- miRNA exprese

Arytmogenese – MVP – III

- neurohumorální faktory (SY x PASY, RAAS...)?
- ischemie jako důležitý trigger arytmie!

- Betaendorfiny, BNP a ANP jsou pravděpodobně jen sekundární markery

Skutečná prevalence tachyarytmií u MVP?

- asi ve 14 % MVP – FIS, FLS, AVNRT, AVRT (AP)!
- Ale: u MVP bez MiR je výskyt podobný jako u normální populace
- MVP + MiR:
- síňové
- Chr. FiS 29 %
- běhy SVT 50 %
- komorové
- KES 100 %
- > 1% KES 41 %
- > Lown 4A 59 %

Skutečná prevalence tachyarytmií u MVP

Riziko komplexních komorových arytmií je však stejné jako u stejně závažné MiR jakékoliv jiné etiologie

Hochreiter CA: Circ 1986

Kligfield P: Am J C 1985

Picca M: G Ital Cardiol 1994

- NS bez MiR 0,02 % ročně
- NS s **MiR** 0,9 - 1,9 % ročně

(50-100x více)

- Náhlá úmrtí se vyskytnou většinou u pac. se závažnou MiR a nízkou LVEF (a/nebo RVEF) + NSKT na Holteru

- Riziko náhlé smrti není anulováno operací, pokud trvají arytmie na Holteru – jiný mechanismus?

Jak

European Heart Journal (2012) 33, 2451–2496
doi:10.1093/eurheartj/ehs109

ESC/EACTS GUIDELINES

Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)

Heart Disease
European

)*, Ottavio Alfieri
(Chairperson) (Italy), Felicita Andreotti (Italy), Manuel J. Antunes (Portugal),

Role chirurgie u MVP/normEF + maligní arytmie je nejasná

after surgery.

Finally, solid data on the value of surgery are currently lacking for patients with mitral valve prolapse and preserved LV function with recurrent ventricular arrhythmias despite medical therapy.

6.1.6 Medical therapy

In acute MR, reduction of filling pressures can be obtained with nitrates and diuretics. Sodium nitroprusside reduces afterload

Downloaded from http://eurheartj.oxfordjournals.org/ at Palacky Univers

AHA/ACC

Table 20. Use of Echocardiography for Risk

Study, Year	No. of Patients			
Chandraratna et al., 1984 (494)	86			
Nishimura et al., 1985 (495)	237	MV leaflet 5 mm or greater	↑ Sum of sudden death, e…carditis, and cerebral embolus	0.02
		LVID 60 mm or greater	↑ MVR (26% vs. 3.1%)	0.001
Marks et al., 1989 (496)				
Takamoto et al., 1991 (497)				
Babuty et al., 1994 (498)				
Zuppiroli et al., 1994 (499)	119	MV leaflet greater than 5 mm	↑ Complex ventricular arrhythmias	0.001

Reprinted from the ACC/AHA/ASE 2004 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography.
LVID indicates left ventricular internal diameter; MR, mitral regurgitation; MV, mitral valve; MVR, mitral valve replacement; NS, not significant; and TVP, tricuspid valve prolapse. ↑ indicates increase.

eater than 5 mm ↑ Complex ventricular arrhythmias 0.001

ication of Echocardiography.
; MV, mitral valve; MVR, mitral valve replacement; NS, not significant; and TVP, tricuspid valve

(512,513). Although infrequent, the highest incidence of sudden death has been reported in the familial form of MVP; some patients have also been noted to have QT prolongation (502,514).

Pozor na familiární výskyt MVP, zvláště s dlouhým QT!

Europace (2006) 8, 746–837
doi:10.1093/europace/eul108

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

ACC/AHA/ESC Guidelines

ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death

A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death)

Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society

Writing Committee Members, Douglas P. Zipes, MD, MACC, FAHA, FESC, *Co-Chair*, A. John Camm, MD, FACC, FAHA, FESC, *Co-Chair*, Martin Borggrefe, MD, FESC, Alfred E. Buxton, MD, FACC, FAHA, Bernard Chaitman, MD, FACC, FAHA, Martin Fromer, MD, Gabriel Gregoratos, MD, FACC, FAHA, George Klein, MD, FACC, Arthur J. Moss, MD, FACC, FAHA†
Robert J. Myerburg, MD, FACC, FAHA, Silvia G. Priori, MD, PhD, FESC*, Miguel A. Quinones, MD, FACC, Dan M. Roden, MD,

Downloaded fro

for patients with asymptomatic arrhythmias, such as NSVT.

Subpopulations of patients remain at risk for SCD for years after the AMI. Multiple factors in addition to reduced EF have been demonstrated to contribute to the risk for SCD after MI; these include the presence of NSVT, symptomatic HF, and sustained monomorphic VT inducible by EP testing. The only specific antiarrhythmic treatment proved

8.2. Valvular heart disease

Recommendations

Class I

Patients with valvular heart disease and ventricular arrhythmias should be evaluated and treated following

…odkazují se na GL pro chlopenní vady…

current recommendations for each disorder. *(Level of Evidence: C)*

Class IIb

The effectiveness of mitral valve repair to reduce the risk of SCD in patient valve prolapse, severe mitral regurgitati ventricular arrhythmias is not well established. *(Level of Evidence: C)*

…neví se, jestli pomůže MVR u závažných arytmií…

indicated in patients who are receiving chronic optimal

catheter ablation or surgical resection to eliminate VT. If that is not successful, ICD implantation is rec-

Terapie arytmií

- **Je-li to možné, léčit základní onemocnění – příčinu.**

- **Pokud je důvodné podezření, že srdeční vada má na svědomí vznik arytmie - řešit vadu.**

Terapie arytmií u stenosy

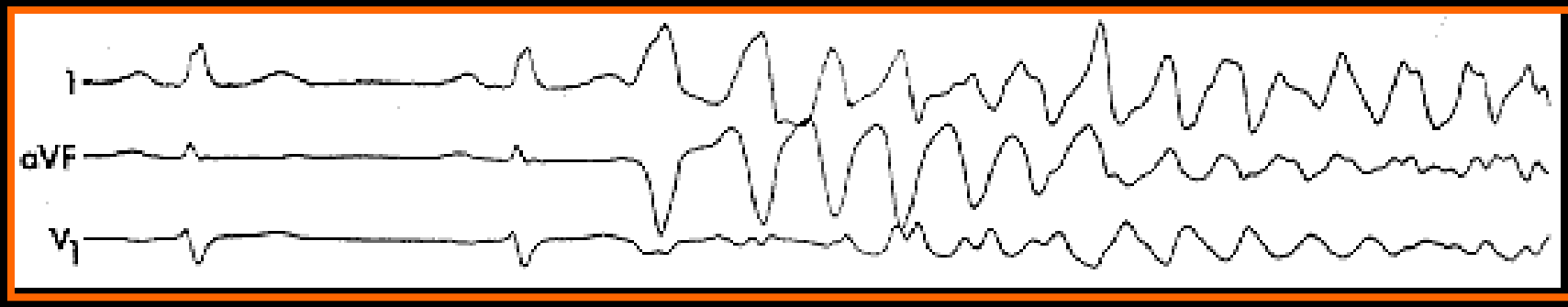
- **i v případě SR profit z nižší frekvence (digitalis ?, betablokátory)**
- **v případě definitivní fibrilace kontrola A-V převodu (digitalis, verapamil, betablokátory, ablace AVJ)**

Terapie arytmií u regurgitace

- **vyhnout se bradykardizujícím lékům (k udržení dostatečného minutového oběhu je nutná vyšší frekvence**
- **dát pozor na výskyt komorových arytmií**

Terapie arytmií

Ia



Ic (propafenon)

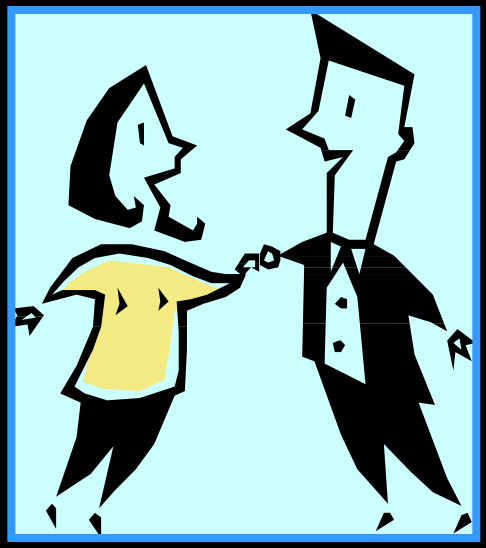
- vhodný pouze u nemocných bez dysfunkce LK!

III amiodaron

ICD

Závěry:

Základní rysy manželského vztahu



- Trvalost a nerozlučnost
- Efektivita
- Společný substrát
- Tolerance
- Adaptabilita
- I malé bolesti se mohou stát závažným problémem
- Vzniknou-li potíže, vinu nesou většinou obě strany
- Neřešené nebo neřešitelné problémy:
- končí rozvodem nebo ublížením na zdraví

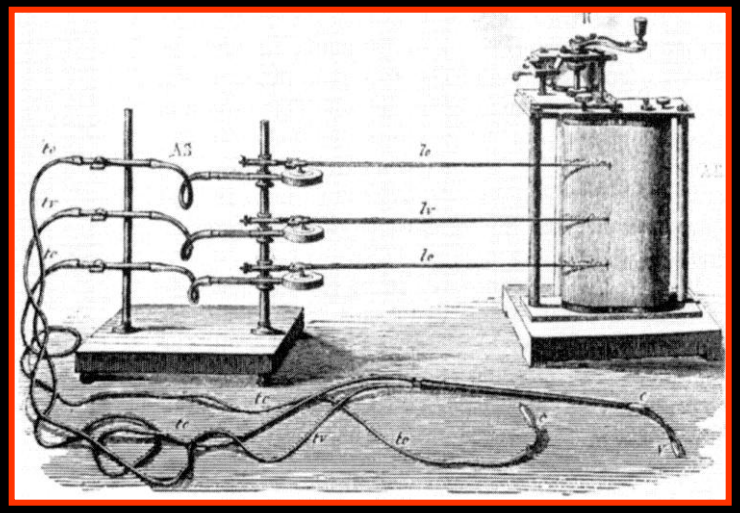
Základní rysy vztahu vady a arytmie

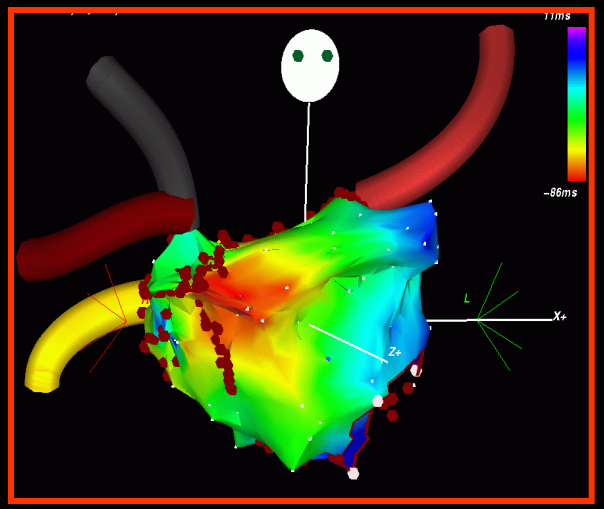
- Trvalost a nerozlučnost
- Efektivita
- Společný substrát
- Tolerance
- Adaptabilita
- I malé bolesti se mohou stát závažným problémem
- Vzniknou-li potíže, vinu nesou většinou obě strany
- Neřešené nebo neřešitelné problémy:
- končí smrtí

- Konečným stadiem pokročilé mitrální vady z hlediska arytmologického je dilatovaná levá síň s elektrickou zástavou nebo permanentní fibrilací, a tedy definitivní ztrátou i mechanické funkce a s následnými komplikacemi.

remodelace - morfologická a elektrická

- přetížená LS je rizikovým markerem morbidity a mortality
- LS je třeba pečlivě vyšetřovat a monitorovat
- zdroje tromboembolie: FS +SEC, +TR
- atriální a komorové arytmie jako resultát Mi vady nejsou benigní, ale naopak smrtonosné komplikace





Děkuji za pozornost