

# Samenvatting en Toekomst Perspectieven

Tjeerd Germans  
IX. II



## SAMENVATTING

### ‘Nieuwe inzichten in de morfologie en pathofysiologie van hypertrofische cardiomyopathie met behulp van magnetische resonantie imaging’

**D**e mogelijkheden van magnetische resonantie imaging (MRI) om de mechanica en weefseigenschappen van een orgaan te visualiseren, worden in de cardiologische praktijk veelal toepast om de oorzaak van dysfunctie van de linker ventrikel (LV) bij ischemische en niet-ischemische cardiomyopathie te achterhalen. Cardiale MRI is een beeldvormende techniek met een hoog oplossend vermogen, waarmee de morfologie en structuur van het hart nauwkeurig bekeken kunnen worden. Daarnaast is het mogelijk om met een speciale cardiale MRI techniek, zogenaamde ‘myocardial tissue tagging’, de intrinsieke vervorming van de hartspier te meten.

Deze unieke eigenschappen van cardiale MRI zijn in dit proefschrift gebruikt om meer inzicht te krijgen in de morfologische en functionele veranderingen die optreden in het hart van een hypertrofische cardiomyopathie (HCM) mutatie drager voordat de ziekte zich uiteindelijk manifesteert.

#### **Hoofdstuk 1**

In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de meest recente literatuur over de genetische achtergronden van HCM en de functionele gevolgen daarvan voor de hartspier. Tevens wordt de huidige stand van zaken van de cardiologische behandeling van HCM beschreven.

HCM wordt voornamelijk veroorzaakt door mutaties in genen die coderen voor eiwitten van het sarcomeer van de cardiomyocyt. Het klinisch beloop van HCM varieert van het ontwikkelen van milde klachten op latere leeftijd, tot het optreden van plotse dood op jonge leeftijd. Hoewel deze klinische variabiliteit deels verklaard kan worden door de causale mutatie, wordt deze ook sterk beïnvloed door andere genetische afwijkingen en omgevingsfactoren. Gezien het onvoorspelbare karakter van de ziekte, is het noodzakelijk om HCM al in een vroeg stadium op te sporen.

Indien de oorzakelijke mutatie bij de HCM patiënt bekend is geworden door middel van genetisch onderzoek, kan door het aantonen van dezelfde mutatie bij asymptomatische

familieleden, de ziekte al in een vroeg stadium opgespoord en, indien noodzakelijk, behandeld worden. Hoewel de detectiekans de laatste jaren flink is toegenomen, wordt tegenwoordig slechts in 60 procent van de HCM patiënten een mutatie gevonden. In de resterende 40 procent is screening van familieleden nu alleen mogelijk door middel van een electrocardiogram (ECG) en echocardiogram, die vaak geen specifieke afwijkingen laten zien wanneer HCM zich nog niet heeft gemanifesteerd. Er zijn dus meer screeningsmogelijkheden nodig en het gebruik van cardiale MRI zou daarvoor een goede methode zijn.

In dierexperimentele studies bij HCM muizenmodellen blijkt de diastolische functie al in een vroeg stadium gecompromitteerd te zijn. Daarom is de verwachting dat diastolische dysfunctie ook bij mensen al in een vroeg stadium van de ziekte te detecteren valt. Enerzijds kan de LV diastolische dysfunctie direct in het myocard worden gemeten, anderzijds wordt het ook op indirecte wijze gereflecteerd door volume en functie van het linker atrium (LA). Ook in dierexperimenten werd eerder reeds aangetoond dat LA dilatatie al in een vroeg stadium van de ontwikkeling van HCM aanwezig is. Een van de verklaringen van deze vroege diastolische dysfunctie lijkt te liggen in de verstoring van de normale architectuur van het myocard, de zogenaamde ‘myocyte disarray’, hetgeen kenmerkend is voor HCM. Echter, met de huidige gangbare beeldvormende technieken zijn nog nooit structurele afwijkingen van het hart in HCM mutatie dragers zonder hypertrofie *in vivo* waargenomen.

## Hoofdstuk 2

De technische achtergrond en cardiologische toepassingen van ‘CMR tissue tagging’ worden in dit hoofdstuk beschreven. Met ‘CMR tissue tagging’ kan de regionale myocardiale vormverandering (strain), de vormveranderingssnelheid (strain rate), en de torsie van het hart op niet-invasieve wijze worden gemeten. Het voordeel van strain analyse ten opzichte van meting van wandverdikking als maat voor regionale functie, is dat het een zeer reproduceerbare en gevoelige techniek is om veranderingen in hartspierfunctie te kunnen waarnemen. Verder blijkt dat met strain analyse diastolische dysfunctie kan worden gedetecteerd bij mensen met manifeste HCM.

## Hoofdstuk 3

In hoofdstuk 3 komen de mogelijkheden aan bod om met cardiale MRI een aantal niet-ischemische oorzaken van een verminderde LV functie te achterhalen. Door het hoog oplossend vermogen van cardiale MRI kan op betrekkelijk eenvoudige manier een non-compaction cardiomyopathie van HCM worden onderscheiden, hetgeen bij echocardiografie nog weleens moeilijk blijkt. De toepassing van contrastmiddelen (Gadolinium) én de

ontwikkeling van MRI-technieken waarmee ijzerstapeling in het myocard kan worden bepaald, maken het mogelijk om met cardiale MRI op volledig niet- invasieve wijze verschillende oorzaken van een onbegrepen hartspierwandverdikking van elkaar te onderscheiden. Voorbeelden van dergelijke oorzaken zijn HCM, cardiale amyloïdose, de ziekte van Anderson-Fabry, en cardiale ijzerstapeling.

#### **Hoofdstuk 4.1**

Alvorens LA volume en functie bij HCM mutatie dragers te onderzoeken, hebben wij eerst de optimale methode bepaald om LA volume en functie met cardiale MRI te meten. Aangezien het LA een complexe geometrie heeft en opnamen met MRI in elk denkbaar vlak kunnen worden gemaakt, zijn in hoofdstuk 4.1 verschillende LA volume meetmethoden met elkaar vergeleken. Daarnaast is de accurateheid van de MRI meetmethoden vergeleken met die van in de cardiologische praktijk veelvuldig toegepaste echocardiografische meetmethoden. Hoewel gemiddeld genomen geen significante verschillen tussen MRI en echocardiografie aantoonbaar waren, voldeed de 3D cardiale MRI methode het beste vanwege de geringe inter- en intraobserver variabiliteit. Het nadeel van de 3D methode is echter dat zowel de acquisitie als het achteraf meten van het LA volume relatief veel tijd vergt. Daarom is deze 3D techniek met zijn hoogwaardige metingen van het LA met name geschikt voor het doen van onderzoek, maar niet voor het toepassen in de dagelijkse cardiologische praktijk.

#### **Hoofdstuk 4.2**

Met behulp van de in hoofdstuk 4.1 ontwikkelde methode is in hoofdstuk 4.2 het effect van veroudering onderzocht op de interactie tussen LA en LV in 19 jonge en 19 middelbare gezonde vrijwilligers. Bij veroudering bleek het LA volume niet alleen in absolute zin toe te nemen, maar ook relatief ten opzichte van de LV. De som van het LA en LV samen bleek tijdens het ouder worden echter constant te blijven. De veranderingen die optreden in de volumetrische verhouding tussen LA en LV volume bleken gerelateerd te zijn aan een toename in de LV massa/volume verhouding, voornamelijk bij mannen ( $r=0.42$ ,  $p<0.001$ ). De bemoeilijkte vulling van de LV tijdens het ouder worden werd weerspiegeld door een afname van passieve vulling van de LV in de oudere groep. Dit werd gecompenseerd door een toename van de actieve bijdrage van het LA aan de vulling van de LV aan het eind van de diastolische fase. Echter, vulling van het LV bleek voor het belangrijkste gedeelte gegenereerd te worden door het conduit volume. Dit is het bloedvolume dat direct uit de longvenen in de LV ‘gezogen’ wordt, waarbij het LA geen actieve rol speelt, en dus alleen als een conduit fungeert.<sup>1</sup> Het conduit volume zou een maat voor diastolische functie van de

LV kunnen zijn en in overeenstemming met die gedachte bleek het significant afgenomen te zijn in de gezonde oudere groep ( $p < 0.05$ ). Echter, het is ook mogelijk dat een afname van de aanzuigende werking van de LV gecompenseerd wordt door een toename van de druk in de longvenen, waardoor pseudo-normalisatie van het conduit volume optreedt, terwijl de diastolische dysfunctie juist verder toeneemt. De rol van het conduit volume als maat voor diastolische functie moet daarom nog verder onderzocht worden.

### Hoofdstuk 5

In hoofdstuk 5.1 werd de morfologie van de LV van 16 HCM mutatie dragers met normale wanddikte vergeleken met 16 gezonde vrijwilligers die qua leeftijd en geslacht overeenkwamen. In 13/16 (81 procent) van de HCM mutatie dragers waren er crypten te zien in het basale en middelste deel van het inferoseptum terwijl deze niet aanwezig waren bij de gezonde vrijwilligers. De crypten waren alleen zichtbaar in de *eind* diastolische fase van de hartcyclus op dynamische cardiale MRI beelden, en niet op echocardiografische beelden. Het feit dat deze crypten nooit eerder zijn beschreven in pathologie studies valt te verklaren doordat de hartspier zich na het overlijden in gecontraheerde toestand bevindt, waardoor deze crypten moeilijker waarneembaar zijn. Bij 4 HCM mutatie dragers werden de crypten geobserveerd zonder dat op het ECG afwijkingen te zien waren.

Alhoewel de crypten niet gezien werden met echocardiografie in de studie die beschreven wordt in hoofdstuk 5.1, blijken zij met echocardiografie toch afgebeeld te kunnen worden bij een HCM mutatie drager met zeer uitgesproken crypten. Op de echobeelden geven de crypten een indruk van een non-compactie cardiomyopathie.

Of non-compactie cardiomyopathie een specifieke cardiomyopathie is, of dat het om een opvallende, maar niet specifieke morfologische variabiliteit gaat, wordt ter discussie gesteld in hoofdstuk 5.3. Non-compactie cardiomyopathie blijkt niet alleen gerelateerd te zijn aan HCM, maar ook aan gedilateerde cardiomyopathieën. Daarnaast is non-compactie cardiomyopathie gerelateerd aan verschillende mutaties die niet voor een bepaalde structuur van de cardiomyocyt coderen. Dit pleit ervoor dat non-compactie cardiomyopathie niet een specifieke cardiomyopathie is, maar eerder een weliswaar opvallend, maar niet specifiek bijverschijnsel van cardiomyopathieën. Om dit echter definitief te kunnen vast stellen is meer onderzoek noodzakelijk en dient dat idealiter met cardiale MRI verricht te worden.

### Hoofdstuk 6

In dit hoofdstuk wordt een studie beschreven waarbij LA volume en strain is gemeten bij 28 HCM mutatie dragers met een normale LV wanddikte en vergeleken werd met een

groep gezonde vrijwilligers die in leeftijd en geslacht overeenkwamen en waarvan bij de meerheid ( $n=15$ ) HCM mutatie dragerschap was uitgesloten. Globaal over de gehele LV genomen verschilde de systolische strain van de HCM mutatie dragers niet van de controle groep, maar regionaal gemeten was de strain lager in de vrije wand van de LV. Daarentegen was de vroege diastolische strain rate van HCM mutatie dragers verlaagd in vrijwel alle segmenten van de LV. Dit verschil was het meest uitgesproken in de vrije wand van de LV.

De eind-diastolische radius van de LV wand vertoonde bij gezonde vrijwilligers een positieve correlatie met toename van functie (Frank-Starling mechanisme), maar bleek bij HCM mutatie dragers vrijwel niet te correleren met verbetering van functie. Dit suggereert dat het Frank-Starling mechanisme bij HCM mutatie dragers minder effectief is, zoals dat ook in versterkte mate het geval is bij hartfalen. Deze hypothese werd ondersteund door de bevinding dat bij HCM mutatie dragers het nt-proBNP verhoogd was ten opzichte van de controle groep, zij het nog binnen de normale grenzen.

De verminderde diastolische strain rate reflecteerde zich in een groter LA volume bij de HCM mutatie dragers. De asymmetrie in wanddikte tussen het septum en de vrije wand van de LV, welke zo kenmerkend is voor HCM, bleek reeds in milde vorm aanwezig te zijn bij deze HCM mutatie dragers met normale wanddikten. De diastolische functie van HCM mutatie dragers verslechterde naarmate de wanddikte toenam terwijl de systolische functie relatief gespaard bleef tot een LV wanddikte van 10 mm. Vanaf een LV wanddikte van 10 mm nam ook de systolische functie af. Hieruit kon worden geconcludeerd dat vooral diastolische dysfunctie bij HCM mutatie dragers al in een zeer vroeg stadium aanwezig is, zelfs bij normale LV wanddikten, hetgeen sterk suggereert dat de hypertrofie die optreedt in HCM zich ontwikkelt ter compensatie van verminderde functie.

## Hoofdstuk 7

In dit hoofdstuk werd het effect van alcohol septum ablatie (ASA) op de interactie tussen LA en LV bestudeerd in 16 obstructieve HCM patiënten. Na ASA waren LV massa en mitralisklepinsufficiëntie significant afgenomen. De afname van LV massa was niet alleen het gevolg van het door de ASA veroorzaakte discrete infarct in het septum, maar ook door afname van wandverdikking in alle andere regionen van de LV. Ondanks dat zowel de wanddikte in zowel het septum als de vrije wand was afgenomen, trad er alleen verbetering van diastolische functie op in de laterale wand. De diastolische functie was bepaald aan de hand van de  $E/Ea$  ratio en de vroege diastolische circumferentiële strain rate.

Ook was het LA volume afgenomen. In univariate analyse correleerde zowel de afname

in mitralisklepinsufficiëntie ( $r=0.68$ ,  $p<0.01$ ) en de toename in laterale E/Ea ratio ( $r=0.77$ ,  $p<0.01$ ) sterk met deze afname in LA volume, maar na multivariate analyse bleek toename in laterale E/Ea ratio de enige onafhankelijke determinant van deze afname ( $r^2=0.59$ ,  $p<0.001$ ).

Verder bleek dat de grootte van het LA volume en niet de mate van LV massa in HCM patiënten sterk gerelateerd is aan nt-proBNP waarden ( $r^2=0.57$ ,  $p<0.01$ ). Aangezien het LA volume bij HCM patiënten het beloop van de ziekte in enige mate voorspelt, zou nt-proBNP als alternatief gebruikt kunnen worden als maat voor progressie van ziekte, of om het effect van een behandeling te meten.

### Hoofdstuk 8

In hoofdstuk 8 wordt de relatie tussen contrast aankleuring van het LV myocard (duidend op de aanwezigheid van fibrose), LA volume, en atrium fibrilleren (AF) beschreven. Dit werd onderzocht bij 87 HCM patiënten in een multi-center studie. De resultaten laten zien dat het LA volume bij HCM patiënten met AF groter is dan bij HCM patiënten zonder AF ( $66\pm 24$  mL·m<sup>-2</sup> versus  $46\pm 18$  mL·m<sup>-2</sup>,  $p<0.001$ ), maar ook dat de gemiddelde hoeveelheid contrastaankleuring hoger is bij HCM patiënten met AF dan HCM patiënten zonder AF ( $12.4\pm 14.5$  procent versus  $6.0\pm 8.6$  procent,  $p<0.05$ ). Na multivariate analyse bleek dat de mate van contrast aankleuring correleerde met LA volume ( $r=0.31$ ,  $p<0.05$ ), en dat LA volume de enige onafhankelijke determinant was van AF. Tevens bleek dat symptomatische HCM patiënten gemiddeld meer contrastaankleuring hadden dan asymptomatische HCM patiënten ( $p<0.05$ ).

## TOEKOMST PERSPECTIEVEN

### Klinische toepassing van het onderzoek

De eerstegraads familieleden van HCM patiënten bij wie geen mutatie kan worden vastgesteld zouden niet zoals thans gebruikelijk is, gescreend moeten worden voor HCM mutatie dragerschap met slechts een ECG en echocardiogram, maar ook met cardiale MRI. Hierbij dient, naast hypertrofie, specifiek gelet te worden op de aanwezigheid van crypten.

Hoewel de positief voorspellende waarde van de aanwezigheid van deze crypten voor HCM mutatie dragerschap naar verwachting hoog is, is de specificiteit ervan in de populatie patiënten die allemaal voor een cardiale MRI scan verwezen worden, nog onvoldoende bekend. Daarom is het nog te vroeg om te stellen dat crypten die bij toeval gevonden worden

ook met zekerheid duiden op HCM mutatie dragerschap. Wel kwam uit dit onderzoek naar voren dat de familieleden bij wie mutaties waren uitgesloten geen van allen uitgebreide crypten hadden.

Daarom kan gesteld worden dat indien crypten gevonden worden bij eerstegraads familieleden van HCM patiënten, HCM dragerschap wel zeer aannemelijk wordt. Anderzijds kan op basis van de afwezigheid van crypten, HCM dragerschap niet met zekerheid worden uitgesloten. Waarom de meeste HCM mutatie dragers wel crypten hebben maar sommigen niet, dient nog te worden uitgezocht.

LA grootte blijkt een centrale rol te spelen in de ontwikkeling van AF bij HCM patiënten en zou derhalve gebruikt kunnen worden om de progressie van de ziekte te vervolgen. Eveneens zou de grootte van het LA belangrijk kunnen zijn bij het nemen van een klinisch besluit, bijvoorbeeld om een ASA procedure uit te voeren. Deze ingreep bewerkstelligt een belangrijke verkleining van het LA volume, en zal daardoor naar verwachting de kans op het ontwikkelen van AF verkleinen. Als alternatief voor het meten van het LA volume om HCM patiënten te monitoren en het effect van de therapie te meten, zou ook nt-proBNP gebruikt kunnen worden, aangezien deze marker sterk correleert met de grootte van het LA.

### **Suggesties voor verder onderzoek**

De rol die de eerder beschreven crypten spelen in de ontwikkeling van HCM is nog onbekend. We nemen aan dat ze een uiting zijn van de ‘myocyte disarray’, en in dat opzicht wellicht in bepaalde mate het beloop van HCM zouden kunnen voorspellen. Om dit aan te tonen is een onderzoek gestart waarin HCM mutatie dragers zonder wandverdikking - zowel met als zonder crypten - gedurende een lange tijd (minimaal 10 jaar) vervolgd worden.

Ook de histologische achtergrond van de crypten is tot nu toe nog onbekend. Gelukkig komt plotse dood bijna niet voor onder de HCM mutatie dragers zonder wandverdikking. Echter, daardoor is de kans klein dat de histologische ontwikkeling van deze crypten op korte termijn achterhaald kan worden. Als alternatief kan histologie van HCM muismodellen verkregen worden; daarvan is bekend dat zij de voor HCM patiënten zo kenmerkende asymmetrische wandverdikking van de LV ontwikkelen.<sup>2</sup> Eerst moet worden onderzocht of deze HCM muismodellen ook crypten ontwikkelen én of deze met een speciale muizen-MRI scanner waargenomen kunnen worden.<sup>2,3</sup>

Voorts komt uit dit onderzoek naar voren dat diastolische functie afwijkingen bij HCM mutatie dragers al in een heel vroeg stadium optreden, zelfs als de wanddikte nog geheel