

VU Research Portal

Clinical assessment of the development of hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance imaging

Brouwer, W.P.

2014

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Brouwer, W. P. (2014). *Clinical assessment of the development of hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance imaging*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Nederlandse samenvatting

Hypertrofische cardiomyopathie (HCM) is een familiale hartspierziekte waarbij er in de loop van soms tientallen jaren een verdikking van de hartspier optreedt omdat bepaalde eiwitten die de functie van de hartspiercel bepalen niet goed of in onvoldoende mate worden aangemaakt. Tot op heden bestaat er nog geen goed medicijn om deze ziekte te genezen.

Het onderzoek dat beschreven wordt in dit proefschrift is uitgevoerd om een beter inzicht te krijgen in de complexe veranderingen die optreden in het hart en leiden tot de ontwikkeling van HCM. Daarnaast is ook onderzocht of het mogelijk is om bij patiënten het beloop van de ziekte nauwkeurig te kunnen vervolgen. Dit heeft als doel om te kunnen anticiperen op de eventuele ernstige gevolgen van deze ziekte, zoals het ontwikkelen van hartfalen of potentieel levensbedreigende ritmestoornissen.

Om de veranderingen op celniveau te onderzoeken is gebruik gemaakt van genetisch gemodificeerde muizen waarbij hartspierweefsel is geanalyseerd, maar waarbij ook een cardiovasculaire MRI (CMR) scan is gemaakt. CMR is een beeldvormende techniek waarbij met hoge resolutie o.a. bewegende beelden van het hart gemaakt kunnen worden. Hiermee kunnen subtiele macroscopische morfologische en functionele veranderingen van het hart al in een vroeg stadium worden gedetecteerd. Daarnaast is het met behulp van een MRI contrast middel (Gadolinium), mogelijk om de aanwezigheid van littekenweefsel in het hart te visualiseren.

Bij de muizen is CMR gebruikt om geometrische veranderingen te detecteren en te relateren aan de veranderingen die optreden aan de sarcomeren, het

bewegingsapparaat van een (hart)spiercel. Bij patiënten die drager zijn van een gen mutatie die HCM veroorzaakt, maar die (nog) geen verdikte hartspier hebben - de zogenaamde HCM mutatie dragers - zijn met CMR nauwkeurig de macroscopische veranderingen van het hart in de loop van een aantal jaren bekeken.

Hoofdstuk 2

In dit hoofdstuk wordt een overzicht van de huidige literatuur gegeven die de tot op heden bekende macroscopische en microscopische veranderingen van de hartspier en van het sarcomeer beschrijft bij patiënten waarbij de ziekte HCM manifest is.

Daarnaast worden structurele en functionele veranderingen van de hartspier van HCM mutatiedragers beschreven nog voordat de hartspier zelf verdikt is. Om deze te kunnen bepalen is gebruikt gemaakt van zowel echocardiografische technieken, waaronder Tissue Doppler Imaging en CMR tissue tagging. Beide technieken zijn geschikt om respectievelijk snelheid van hartspierweefsel verplaatsing en deformatie te kunnen bepalen.

In het laatste gedeelte van dit hoofdstuk worden huidige en toekomstige therapeutische opties kort besproken. Speciale aandacht wordt gegeven aan het gebruik van medicatie die de hypertrofische respons in HCM kan remmen of voorkomen.

Hoofdstuk 3

Hoofdstuk 3 toont de bevindingen van een CMR studie die is uitgevoerd in HCM mutatie dragers met behulp van CMR tissue tagging. De data van de studie laten zien dat de torsie van de linker kamer is toegenomen in HCM mutatie dragers vergeleken met gezonde proefpersonen. Torsie is de wringende beweging van het hart en is het resultaat van samentrekkende hartspiervezels aan de binnen- en buitenkant van de

hartspier. De verhoogde torsie bij de HCM mutatie dragers wordt toegeschreven aan de veranderingen in de oriëntatie van de hartspiervezels.

Hoofdstuk 4

Dit hoofdstuk toont de resultaten van uitgebreide karakterisering van crypten in HCM mutatie dragers en patiënten met andere hartziekten. Crypten zijn invaginaties in compact hartspierweefsel die gezien worden bij HCM mutatie dragers, maar mogelijk ook bij andere ziektebeelden voorkomen. De prevalentie van crypten bij HCM mutatie dragers was significant hoger in vergelijking met andere patiënt groepen en controle patiënten. Ook laat deze studie zien dat het aantal crypten bij HCM mutatiedragers per patiënt beduidend hoger ligt dan bij andere hartziekten en dat crypten voornamelijk aan de onderzijde van het septum voorkomen. Het septum is het gedeelte van de hartspier dat de rechter en linker kamer scheidt. De studie toont verder dat een aanpassing van de standaard twee kamer CMR cine opname resulteerde in een optimale detectie van crypten.

Hoofdstuk 5

Naast de observatie dat de aanwezigheid van meerdere crypten specifiek zijn voor HCM mutatie dragerschap (zoals beschreven in vorig hoofdstuk), laat dit onderzoek zien dat crypten de hypertrofische respons (de reactieve verdikking) voorspellen in HCM. De onderzochte HCM mutatie dragers ondergingen meerdere CMR studies met tussenpozen van ongeveer 5 jaar. De resultaten toonden dat zowel de linker kamer massa als het volume van de linker boezem significant toenamen bij de HCM mutatie dragers en dat deze toename voorspeld kon worden door de aanwezigheid van crypten.

Hoofdstuk 6

Eerdere beeldvormende technieken gebruikten het MRI contrast middel Gadolinium-DTPA om gebieden met lokale bindweefselvorming (fibrose) te visualiseren in HCM. Autopsie studies lieten zien dat HCM harten ook bindweefsel tussen de verdikte hartspiercellen bevatten dat diffuus verspreid is door de gehele linker kamer (interstitiële fibrose). Omdat deze vorm van fibrose zo diffuus aanwezig is, valt deze moeilijk met contrast imaging aan te tonen. Een relatief nieuwe CMR techniek - T1 mapping genaamd – kan mogelijk wel interstitiële fibrose detecteren in HCM patiënten. De hoogte van de T1-waarde van hartspier weefsel is een maat voor de aanwezige hoeveelheid fibrose en is niet afhankelijk van regionale contrast verschillen. Onze resultaten lieten zien dat de T1- waarden van het myocard bij de HCM patiënten vergelijkbaar was met de T1 waarden die gevonden werden bij harten van gezonde vrijwilligers.

Daarom lijkt op dit moment het nog niet goed mogelijk om met T1 mapping de interstitiële fibrosis te kunnen detecteren, waarbij wel gezegd moet worden dat dit nog verder onderzocht moeten worden in grotere onderzoeken en dat deze T1 mapping techniek nog steeds volop in ontwikkeling is.

Hoofdstuk 7

In dit hoofdstuk worden de resultaten weergegeven van de enige pre-klinische studie van dit proefschrift. Het is reeds bekend dat heterozygote cMyBP-C null muizen minder van een bepaald eiwit (het cardiac Myosin Binding Protein C) dat onderdeel uitmaakt van het sarcomeer produceren. Deze muizen vertonen na een aantal maanden het typische beeld van verdikking van met name het septum wat ook gezien wordt bij patiënten met HCM. De data van deze studie laten zien dat met name het septum een verminderde hoeveelheid cMyBPC eiwit bevat, nog zelfs

voordat deze verdikt is. Daarnaast was de passieve kracht van spierweefsel significant hoger in het septum dan in de vrije wand van de linker kamer. Er wordt geconcludeerd dat deze verminderde expressie van het eiwit c-MyBPC en abnormale functie van spierweefsel in het septum als belangrijke triggers voor de verdikking van enkel het septum kunnen dienen.