

Cardiac dyssynchrony : structural, functional, transcriptional and pharmacological aspects

Citation for published version (APA):

van Middendorp, L. B. (2015). *Cardiac dyssynchrony : structural, functional, transcriptional and pharmacological aspects*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20150904lm>

Document status and date:

Published: 01/01/2015

DOI:

[10.26481/dis.20150904lm](https://doi.org/10.26481/dis.20150904lm)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

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.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting

Onder normale omstandigheden wordt het hart vrijwel synchroon elektrisch geactiveerd. Dit zorgt voor een sterke contractie en goede pomp functie. Geleidingstoornissen in de kamers van het hart veroorzaken een abnormaal ongelijktijdig ("dyssynchroon") activatie patroon en dyssynchrone contractie van het hart. Bijvoorbeeld, bij een linkerbundeltakblok (LBTB) wordt de rechter kamer normaal geactiveerd, terwijl de linker kamer traag geactiveerd wordt. Geleiding loopt dan vanuit de rechterkamer door het septum (tussenschot) om vervolgens de rest van de linker kamer te activeren. De vroege activatie van het septum zorgt er ook voor dat deze minder mechanische arbeid verricht, terwijl de vrije wand van de linker kamer juist harder moet werken. Deze lokale verhoging van de mechanische belasting veroorzaakt allerlei veranderingen in het hart, van gen niveau tot zichtbare anatomische aanpassing zoals groei van de hartspier (hypertrofie). Initieel zijn deze aanpassingen gunstig om een stabiele hartfunctie te behouden, maar op de lange termijn wordt het risico op hartfalen groter.

Cardiale resynchronisatie therapie (CRT) is, zoals al uit de naam blijkt, een pacemaker therapie die het hart weer synchroniseert en daarmee de negatieve effecten van een LBTB tegen gaat. Deze pacemakertherapie heeft zich in meerdere grote studies bewezen als een zeer goede therapie voor patiënten met dyssynchrone activatie. Desondanks zorgt CRT bij 30-50% van de patiënten niet tot duidelijke verbeteringen. Daarom is het doel van deze thesis om terug te gaan naar de basis en op die manier een beter begrip te krijgen de effecten van een LBTB op het hart.

Uit *hoofdstuk 3* wordt duidelijk dat proefdiermodellen hebben bijgedragen aan onze kennis over het effect van een LBTB op het hart. Aangezien er nog weinig bekend is over de interactie van hartfalen en LBTB, was dit een belangrijk aandachtspunt van ons onderzoek. Eerst is er een proefdier model ontwikkeld dat bestaat uit de combinatie van hartfalen en een LBTB. Hartfalen werd geïnduceerd door het lek maken van de mitralisklep (Mitralisklep-Insufficiëntie, MI). Dit is de klep tussen de linker boezem en linker kamer. De veranderingen die optreden in dit diermodel, kwamen goed overeen met de veranderingen die gezien worden bij patiënten met dit klepgebrek (*hoofdstuk 4*). Mechanische belasting leidt tot aanpassing (adaptatie) in het hart. In het levende lichaam is het echter moeilijk om een onderscheid te maken tussen directe en indirecte effecten van mechanische belasting op de adaptatie. De indirecte effecten ontstaan doordat zwaardere belasting van het hart ook allerlei veranderingen kan geven in het hormoon en zenuwstelsel (neurohumorale stelsel). Een hart met een LBTB

is in dat opzicht uniek, omdat binnen het hart de mechanische belasting verschilt tussen het septum en de vrije wand van de linker kamer, terwijl beide gebieden blootgesteld worden aan dezelfde neurohumorale belasting. Dit maakt het mogelijk om een onderscheid te maken tussen de directe en indirecte effecten van mechanische belasting op hypertrofie. Wij hebben ons vooral gericht op de veranderingen in microRNAs (miRs) en Connective Tissue Growth Factor (CTGF). MiRs zijn kleine stukjes genetisch materiaal, die verantwoordelijk zijn voor de regulatie van eiwit aanmaak. MiR-133a is een van de meest voorkomende miRs in het hart en wordt vaak gerelateerd aan hypertrofie, een toename van de spierdikte. In de vrije wanden van de linker kamer bij herten met een LBTB vonden we een daling van miR-133a, wat gepaard ging met een verhoging van CTGF en lokale hypertrofie. CRT nivelleerde de mechanische belasting van het hart, deed de lokale hypertrofie teniet, alsook de abnormale CTGF en miR-133a expressie. Op lokaal niveau bestaat er dus een sterke relatie bestaat tussen miR-133a, CTGF en lokale hypertrofie, welke zeer waarschijnlijk gereguleerd worden door de mechanische belasting. Ondanks hoge CTGF levels was er geen sprake van fibrose (verlittekening) in het hart. Dit kan mogelijk verklaard worden door een gelijktijdige verhoging van de anti-fibrotische miR-29c en miR-30c. CRT had weinig invloed op miR-29c en miR-30c, wat suggereert dat fibrose niet wordt veroorzaakt door mechanische belasting, maar eerder door neurohumorale veranderingen (*hoofdstuk 5*).

Hoofdstuk 6 beschrijft een studie naar miR veranderingen in dieren met een mitralisklep insufficiëntie in combinatie met een LBTB (MI+LBTB), het dier model dat in *hoofdstuk 4* beschreven is. MI+LBTB herten hadden een ernstig vergrote linker kamer ten opzichte van herten met alleen een LBTB of controle herten. Desondanks waren de verschillen in dikte tussen het septum en vrije wand van de linker kamer overeenkomstig met het verschil in dikte zoals we dat gezien hebben in LBTB herten. CTGF nam verder toe in MI+LBTB herten terwijl miR-133a verder afnam ten opzichte van LBTB herten. Deze resultaten impliceren dat zowel miR-133a als CTGF een belangrijke rol spelen in zowel de lokale als in de gegeneraliseerde hypertrofe respons. Terwijl in LBTB miR-29c en -30c verhoogd waren, waren deze anti-fibrotische miRs significant verlaagd in de MI+LBTB groep. Dit ging gepaard met een tendens tot toename van collageen, een belangrijk eiwit voor bindweefsel en verlittekening. Wederom wijst dit erop dat er een groot verschil bestaat tussen de regulatie van hypertrofie en fibrose.

Tijdens de ontwikkeling van hartfalen wordt fibrose gezien als zeer schadelijk, omdat fibrose het hart stijver maakt en de elektrische impuls geleiding vertraagt. Grote gebieden van fibrose kunnen in levende lichaam worden aangetoond met behulp van een MRI met een intraveneus contrastmiddel. Kleinere gebieden en diffuse fibrose kunnen echter niet worden waargenomen. Tevens is het contrastmiddel dat doorgaans gebruikt wordt niet specifiek voor fibrose. CNA35 is een eiwit dat een specifieke binding aangaat met collageen. Tot op heden is CNA35 in geval van het hart alleen nog gebruikt buiten het lichaam. *Hoofdstuk 7* beschrijft experimenten in muizen/ratten waar CNA35 in het levende dier is ingespoten om fibrose in het hart te detecteren. Door gebruik te maken van een fluorescerend label konden we, na verwijderen van het hart uit het dier, aantonen dat CNA35 aanwezig was op plaatsen waar met klassieke histologische technieken collageen aanwezig was. Deze bevindingen laten daarmee zien dat CNA35 in staat is om de barrière van de bloedvatwand te passeren. In een pilot studie hebben we vervolgens onderzocht of CNA35 (gebonden aan het MRI contrastmiddel gadolinium) gebruikt kan worden om fibrose in het hart met de MRI scanner zichtbaar te maken. Deze pilot was negatief, wat aangeeft dat er andere benaderingen gebruikt moeten worden (*hoofdstuk 10*).

Ongeveer een derde van de patiënten met mild dyssynchroon hartfalen heeft last van atriumfibrilleren (boezemfibrilleren). Medicijnen die gebruikt worden om atriumfibrillatie naar een normaal sinusritme te converteren hebben vaak ook een effect op de geleiding in de kamers. *Hoofdstuk 8* had als doel om elektrofysiologische (geleiding) en hemodynamische (hartfunctie en bloeddruk) effecten van Vernakalant en Flecainide te onderzoeken. Flecainide is een van de meest gebruikte en succesvolste medicijnen voor de behandeling van atriumfibrilleren. Van Flecainide is het bekend dat het de geleidingssnelheid in het hele hart vertraagt, dus ook van de kamers. In dyssynchrone harten, dus harten met LBTB, zou Flecainide de dyssynchronie erger kunnen maken. Vernakalant is op de markt gebracht als een "atriaal specifiek" medicijn, dus met het effect alleen op de boezems en niet de op de kamers. Met het vergelijken van het effect van Flecainide en Vernakalant in onze LBTB harten toonden we echter aan dat Vernakalant en Flecainide in dezelfde mate de dyssynchronie verergerden en de contractiliteit van het hart verminderden. In *hoofdstuk 9* tonen we aan dat het positieve effect van CRT behouden blijft tijdens toediening van Vernakalant en Flecainide. Dit betekent dat de patiënten die behandeld worden met CRT beter bestand zijn tegen de negatieve effecten van deze cardio-farmacologische middelen. Deze conclusie is van belang omdat episodes van hypotensie zijn beschreven in patiënten met hartfalen die behandeld werden met Vernakalant en Flecainide.

Al met al laat dit proefschrift zien dat cardiale dyssynchronie een grote invloed heeft op de genexpressie, structurele aanpassingen en dat deze direct worden weerspiegeld door de hartfunctie.