

Abstract / Resumo

Miguel David Afonso Rodrigues Silva Guerra

Intraventricular Pressure Gradients: A novel approach for ventricular function assessment in normal and failing hearts

Gradientes de pressão intraventriculares na avaliação da função cardíaca normal e patológica

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor apresentada à
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Curso Doutoral em Ciências Cardiovasculares
Porto, 2017

Abstract

Intraventricular Pressure Gradients: a novel approach for ventricular function assessment in normal and failing hearts

Introduction

To describe left ventricular (LV) function comprehensively, it is crucial to characterize precisely transmitral, intraventricular and transaortic pressure–flow relations. Whereas regional pressure differences between the LV, the LV outflow tract and the aorta during ejection or between the left atrium (LA), the LV inflow tract and the LV during filling have been recognized for some time, the potential clinical importance of intraventricular pressure gradients (IVPGs) have only more recently gained attention. In fact, any complete description of ventricular function must account for ventricular suction and IVPGs along the entire cardiac cycle. IVPGs play an important physiological role in normal LV filling and emptying and may be abolished by systolic or diastolic dysfunction. However, despite all the progress in this field, the importance of IVPGs in clinical practice remains largely undefined. Therefore we hypothesize that systolic and diastolic IVPGs, a marker of normal left ventricular function, may be related to physiological asynchrony between basal and apical myocardial segments and that they can be attenuated, lost entirely, or even reversed when ventricular filling/emptying is impaired.

Objectives

Animal studies: To characterize IVPGs throughout the cardiac cycle and to correlate physiological IVPGs with global haemodynamics and with myocardial segmental asynchrony between basal and apical myocardial segments in normal, afterloaded, ischemic and failing hearts; Patient studies: To evaluate IVPGs in patients with severe aortic stenosis (AS) before and immediately after aortic valve replacement (AVR) and highlight their clinical implications.

Methods

Animal Studies: Open-chest anaesthetized rabbits were instrumented with pressure-tip micromanometers placed in the apex and outflow tract of the LV cavity and with sonomicrometer crystals placed in the apex and base of the LV free wall to measure IVPGs and myocardial segment length changes in normal (n=6), afterloaded (acute aortic cross-clamping; n=6), ischaemic (left anterior descending coronary artery ligation; n=6) and failing (doxorubicin treatment; n=5) hearts. Patient Studies: In 10 patients (4 male; mean age 71.3±4.8 years old) with severe AS undergoing AVR, 2 high-fidelity pressure catheters were inserted inside the LV cavity through an apical puncture and positioned in the apex and outflow-tract below the aortic valve. Pressures were continuously acquired and IVPGs were calculated during all diastolic and systolic phases of cardiac cycle as apical minus outflow-tract pressure, before and immediately after AVR.

Results

In normal animal hearts, during early diastole, we recorded an IVPG (-4.6 ± 0.7 mmHg) from the cardiac base towards the apex followed by an apex-to-outflow tract IVPG (3.6 ± 0.2 mmHg) during late filling. This biphasic IVPG plays an important role in intraventricular flow and filling and it is coincident with intraventricular propagation of the early transmitral flow pulse. During systole, we recorded an IVPG (0.6 ± 0.1 mmHg) from apex-to-outflow tract during early rapid ejection, which inverted during late slow ejection. This pressure gradient pattern parallels the aortic–ventricular pressure gradients and facilitates ventricular emptying. When ventricular emptying is opposed by afterload elevations, we demonstrated that the systolic apex-to-outflow tract IVPG is reversed, indicating impairment of ventricular ejection. Simultaneously, the maximal rate of LV pressure fall occurred earlier and relaxation rate was faster in the

base than in the apex; and while shortening of basal segments was complete at the end of ejection, apical segments always showed a significant amount of post-systolic shortening (physiological asynchrony between basal and apical myocardial segments). After myocardial infarction, diastolic re-extension of both ischaemic (apical) and non-ischaemic (basal) myocardial segments and LV relaxation were delayed and slower, and the normal asynchrony observed between apical and basal segments was abolished, as well as, early diastolic base-to-apex IVPG, compromising ventricular filling. During systole, fractional shortening of ischaemic (apical) segments significantly decreased, while in non-ischaemic (basal) segments the fractional shortening slightly increased. Moreover, while shortening of basal segments was complete at the end of ejection, apical segments showed a significant amount of post-systolic shortening, which was exacerbated in ischaemic conditions. Consequently, systolic apical-to-outflow tract IVPG was inverted, compromising ventricular emptying. In heart failure animals, ventricular filling was also delayed and slower when compared with control animals. Moreover, the physiological nonuniformity observed between apical and basal segments in normal hearts was also abolished. In failing hearts minimal length occurred later and almost at same time both in apical and in basal myocardial segments. Simultaneously, diastolic and systolic physiological IVPGs observed during normal ventricular filling and emptying, respectively, were entirely lost. Finally, we confirmed the existence of IVPGs in the human LV along the entire cardiac cycle. During early filling, we recorded a negative IVPG along the basal portion of the LV in the apex direction (-0.82 ± 0.45 mmHg) which increased to -3.97 ± 0.42 mmHg after AVR. In late filling, intraventricular flow was now directed towards the outflow tract, with a positive IVPG both before ($+1.23 \pm 0.37$ mmHg) and after ($+2.12 \pm 0.58$ mmHg) AVR. During systole, before AVR we observed a IVPG between apex and outflow-tract during both rapid ($+1.60 \pm 0.21$ mmHg) and slow ($+1.68 \pm 0.12$ mmHg) ejection phases whilst after AVR the positive gradient ($+1.54 \pm 0.15$ mmHg) during rapid ejection was inverted (-3.92 ± 0.34 mmHg) during the slow ejection phase. In fact, before AVR, the normal base-to-apex IVPG (diastolic suction) observed during early diastole was attenuated, indicating impairment of ventricular filling, but was immediately restored after AVR. During systole, the characteristic biphasic IVPG pattern was also lost in severe AS patients before AVR, but it was also restored immediately after AVR.

Conclusions

IVPGs play a physiological role in the healthy heart that is lost in pathological conditions, which may contribute to, and represent, an early sign of ventricular dysfunction. This thesis focused on assessment and evaluation of IVPGs in normal hearts and different pathophysiological experimental animal models, as well as, in severe AS patients before and immediately after AVR. The main conclusions are as follows: (1) IVPGs are observed throughout the cardiac cycle in the rabbit and human LV; (2) Diastolic IVPGs are related to ventricular filling and systolic IVPGs are related to ventricular emptying; (3) Normal IVPGs are modulated by physiological nonuniformity between basal and apical myocardial segments; (4) Any condition that interferes with the normal segmental function might be expected to change the physiological IVPG pattern; (5) Afterload elevations attenuate normal base-to-apex IVPG observed during early diastole and abolish systolic biphasic IVPG pattern; (6) During myocardial ischemia diastolic IVPGs are entirely lost and the early systolic apical-to-outflow-tract IVPG is inverted; (7) In heart failure, diastolic IVPGs and systolic IVPGs, markers of normal ventricular function, are abolished; and (8) In severe AS patients, diastolic and systolic IVPGs are significantly attenuated, but can be restored immediately after AVR.

Resumo

Gradientes de pressão intraventriculares na avaliação da função cardíaca normal e patológica

Introdução

A avaliação da função do ventrículo esquerdo (VE) obriga a uma caracterização do fluxo e dos gradientes de pressão transmitral, intraventricular e transaórtico. Se por um lado, os gradientes entre a aurícula esquerda (AE) e o VE durante o enchimento e entre o VE e a aorta durante a ejeção estão detalhadamente descritas, o estudo dos gradientes de pressão intraventriculares (GPIVs) só mais recentemente adquiriu importância clínica. Contudo, apenas um modelo que implique a presença de GPIVs ao longo de todo o ciclo cardíaco e considere a sucção ventricular durante o enchimento rápido, poderá descrever convenientemente a função ventricular. De facto, os GPIVs desempenham um papel importante tanto no enchimento como na ejeção ventriculares e podem estar alterados na disfunção sistólica e/ou diastólica. Neste sentido, a nossa hipótese de investigação considera que os GPIVs normais observados durante a sístole e a diástole, (1) reflectem uma função ventricular normal; (2) correlacionam-se com a função segmentar e com a assincronia fisiológica entre os segmentos basais e apicais do coração; e (3) podem estar atenuados, abolidos ou invertidos quando o enchimento ou o esvaziamento ventriculares estão comprometidos.

Objectivos

Estudos em animais: Caracterizar os GPIVs ao longo de todo o ciclo cardíaco e correlacioná-los com a função ventricular e segmentar em corações normais, pós-carregados, isquémicos e insuficientes. Estudos em pacientes: Avaliar os GPIVs em pacientes com estenose aórtica severa antes e imediatamente após a substituição valvular.

Métodos

Estudos em animais: O estudo foi levado a cabo em coelhos anestesiados e ventilados, submetidos a esternotomia e pericardiotomia para exposição do coração. Através do ápex foram introduzidos 2 catéteres de pressão para medição das pressões intraventriculares no ápex e no tracto de saída do VE. Além disso, foram implantados 2 pares de cristais de sonomicrometria na parede livre do VE para medição do comprimento dos segmentos miocárdicos basal e apical, respectivamente. Os GPIVs e a função segmentar foram analisados ao longo de todo o ciclo cardíaco em corações normais (n=6), pós-carregados (clampagem transitória da aorta ascendente, n=6), isquémicos (laqueação da coronária descendente anterior, n=6) e insuficientes (toxicidade pela doxirrubina, n=5). Estudos em pacientes: Em 10 doentes (4 homens; idade média 71,3±4,8 anos) com estenose aórtica severa submetidos a cirurgia cardíaca, introduzimos 2 catéteres de pressão no VE através do ápex para medição contínua dos GPIVs (pressão apical – pressão basal) ao longo de todo o ciclo cardíaco antes e imediatamente após a substituição valvular.

Resultados

Nos corações normais de coelho, registámos um GPIV diastólico da base para o ápex durante o enchimento rápido ($-4,6 \pm 0,7$ mmHg), seguido de um GPIV no sentido inverso (ápico-basal) durante o enchimento lento ($+3,6 \pm 0,2$ mmHg). Este padrão bifásico desempenha um papel importante no fluxo intraventricular e coincide com a propagação intraventricular do pulso transmitral. Durante a sístole registámos um GPIV ($+0,6 \pm 0,1$ mmHg) do ápex para a base durante a ejeção rápida que se inverteu durante a ejeção lenta ($-0,8 \pm 0,1$ mmHg). Este perfil hemodinâmico é paralelo ao gradiente aórtico-ventricular observado durante a sístole e que facilita o esvaziamento ventricular. Pelo contrário, quando a

ejecção é contrariada por um aumento súbito da pós-carga, o GPIV sistólico ápico-basal inverte-se e o esvaziamento ventricular fica perturbado. Simultaneamente, registámos uma assincronia (fisiológica) entre os segmentos miocárdicos basais e apicais: a base relaxa e contrai mais rápido e mais cedo que o ápex. Após enfarte agudo do miocárdio observou-se uma re-extensão diastólica de ambos os segmentos basal (não isquémico) e apical (isquémico) e um atraso e desaceleração do relaxamento ventricular. A assincronia fisiológica perdeu-se, assim como, o GPIV diastólico entre a base e o ápex (sucção ventricular), comprometendo o enchimento ventricular. Durante a sístole, a fracção de encurtamento dos segmentos isquémicos (apicais) diminuiu, enquanto a fracção de encurtamento dos segmentos não isquémicos (basais) aumentou. Além disso, o encurtamento pós-sistólico normal dos segmentos apicais exacerbou-se durante a isquemia. Consequentemente, o GPIV sistólico entre o ápex e a base inverteu-se, comprometendo o esvaziamento ventricular. Em corações com insuficiência cardíaca, o enchimento ventricular também estava comprometido (atrasado e prolongado) e não se observou assincronia segmentar entre a base e o ápex do coração. Previsivelmente, tanto os GPIVs diastólicos como os sistólicos estavam suprimidos. Finalmente, confirmamos a existência de GPIVs no VE do coração humano ao longo de todo o ciclo cardíaco em doentes com estenose aórtica severa. Durante o enchimento rápido, registámos um GPIV ($-0,82 \pm 0,45$ mmHg) ao longo da base e dirigido para o ápex que aumentou ($-3,97 \pm 0,42$ mmHg) após substituição valvular. Durante o enchimento lento, o fluxo intraventricular foi agora re-dirigido para a base e para o tracto de saída do VE, tanto antes ($+1,23 \pm 0,37$ mmHg) como após ($+2,12 \pm 0,58$ mmHg) a substituição valvular. Na sístole, observámos um GPIV entre o ápex e o tracto de saída durante as fases de ejecção rápida ($+1,60 \pm 0,21$ mmHg) e lenta ($+1,68 \pm 0,12$ mmHg), mas que se inverteu na fase de ejecção lenta após a substituição valvular ($-3,92 \pm 0,34$ mmHg). De facto, em doentes com estenose aórtica severa registámos um GPIV diastólico entre a base e o ápex (sucção ventricular) atenuado que reflecte disfunção diastólica, mas que aumentou significativamente logo após a substituição valvular.

Conclusões

Os GPIVs desempenham um papel fundamental na fisiologia e hemodinâmica cardíacas. A sua alteração pode contribuir e representar um sinal precoce de disfunção ventricular. Nesse sentido, analisámos e caracterizámos os GPIVs em modelos experimentais de corações de coelho normais e insuficientes, assim como, em corações de pacientes com estenose aórtica severa submetidos a substituição valvular. As principais conclusões foram: (1) Demonstrámos e caracterizámos, pela primeira vez, a existência de GPIVs ao longo de todo o ciclo cardíaco; (2) Enquanto os GPIVs diastólicos se correlacionam com o esvaziamento, os GPIVs sistólicos correlacionam-se com o esvaziamento ventricular; (3) Os GPIVs normais resultam e são modulados pela não-uniformidade fisiológica entre os segmentos miocárdicos basais e apicais; (4) Qualquer condição que interfira com a função segmentar normal é expectável de alterar o padrão fisiológico dos GPIVs ao longo do ciclo cardíaco; (5) Aumentos da pós-carga diminuem o GPIV proto-diastólico observado entre a base e o ápex e modificam o padrão bifásico dos GPIVs sistólicos; (6) Em corações isquémicos, os GPIVs diastólicos desaparecem e o GPIV proto-sistólico inverte-se; (7) Na insuficiência cardíaca, tanto os GPIVs diastólicos como os sistólicos desaparecem; e (8) Em pacientes com estenose aórtica severa, os GPIVs diastólicos e sistólicos estão significativamente atenuados, mas são imediatamente restaurados após a substituição valvular.