

AKTIVITETSUTLØST DYNAMISK INTRAKAVITÆR AVKLEMNING AV VENSTRE VENTRIKKEL HOS PASIENTER MED STRUKTURELT NORMALT HJERTE

Sahrai Saeed og Johnny Vegsvundvåg, Medisinsk avdeling, Ålesund sjukehus

Dynamisk avklemning midtkavitært eller i utførselstrakten av venstre ventrikkel er en kjent komplikasjon ved flere hjertesykdommer. Obstruksjonen kan foreligge allerede i hvile med ytterligere forverring ved aktivitet, eller den bare utvikles ved aktivitet. Dynamisk intrakavitær avklemning av venstre ventrikkel forekommer hyppig hos pasienter med hypertrofisk kardiomyopati (HCM), og prognosen ved HCM forverres når signifikant obstruksjonstendens foreligger (1). Tilstanden er også beskrevet hos pasienter med signifikant konsentrisk hypertrofi som ved hypertensjon (2). Høy adrenerg aktivitet (som ved feokromocytom eller katekolaminbehandling) (3, 4) eller kompensatorisk hyperstimulering av myokard i proksimale segmenter av venstre ventrikkel (som ved akutt myokardinfarkt eller akutt stress-kardiomyopati) (5, 6) kan også medføre intrakavitær obstruksjon. Hypovolemi vil også disponere for tilstanden (4).

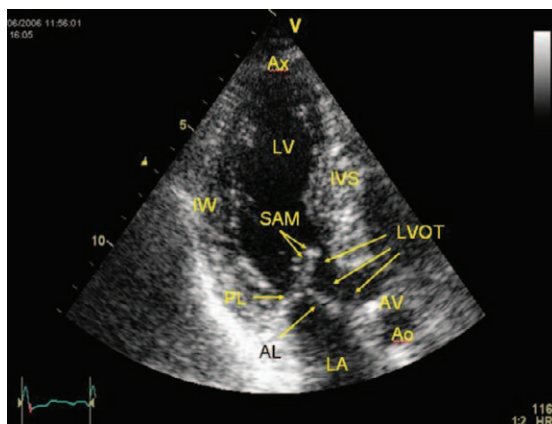
Imidlertid har flere rapporter i senere år vist at dette fenomenet ikke er helt uvanlig også hos strukturelt normale hjerter, og kan gi symptomer som lett feiltolkes som blant annet koronarsykdom og hjertesvikt. Vi vil derfor i denne artikkelen belyse dynamisk intrakavitær avklemning av venstre ventrikkel hos pasienter med strukturelt normalt hjerte.

Materiale og metode

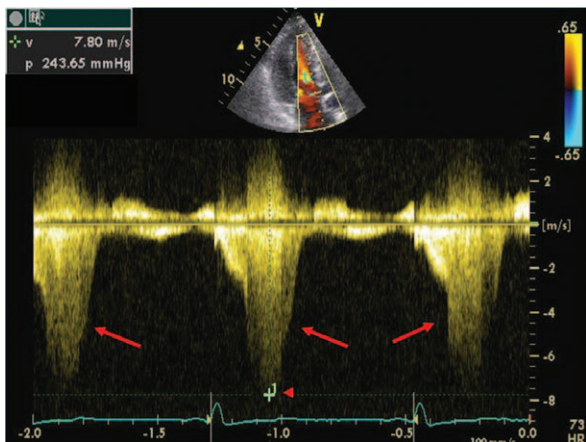
Artikkelen er basert på gjennomgang av artikler fra eget litteraturarkiv, relevante referanser hentet fra disse artiklene og gjennom ikke-systematisk søk i PubMed.

Tilstandens årsak

Ved fysisk aktivitet øker myokards kontraksjon med ledsagende økning av venstre ventrikkels slagvolum og ejsjonsfraksjon samt reduksjon av endesyistoliske dimensjoner og volum (7). Denne systoliske reduksjonen av venstre ventrikkels dimensjoner disponerer samtidig for noe trange partier under systolen der ventrikkelen har mindre dimensjoner, hovedsaklig i utløpstrakten (internasjonalt: left ventricular outflow tract: LVOT) og midtkavitært (8). De reduserte dimensjonene i utførselstrakten kan forverres av fremoverføring av fremre mitralsegl med chordae mot interventrikulærseptum (internasjonalt: systolic anterior



Figur 1. Transtorakal ekkokardiografi, apikalt langaksnitt av venstre ventrikkel (LV) med utførselstrakt (LVOT). Tilkommet systolisk fremoverføring av fremre mitralsegl mot interventrikulærseptum (SAM) under sympatikus-stimulering av hjertet, med begynnende obstruksjon av utløpstrakten (LVOT). AL = mitralklaffens fremre segl, Ao = proksimale aorta ascendens, AV = aortaklaff, Ax = apeks av venstre ventrikkel, IVS = interventrikulærseptum, IW = venstre ventrikkels inferolaterale vegg, LA = venstre atrie, PL = mitralklaffens bakre segl.



Figur 2. Registrering med kontinuerlig doppler av betydelig forhøyede systoliske blodfløehastigheter (piler) i venstre ventrikels utløpstrakt (LVOT) som følge av obstruksjon på grunn av tilkommet systolisk fremoverføring av fremre mitralsegl mot interventrikulærseptum (SAM) under sympatikus-stimulering av hjertet. Doppler-gradientene med typisk utseende med sensystolisk hastighetsmaksimum (pilhode). Maksimalhastigheten på blodgjennomstrømningen gjennom utførselstrakten målt til 7,8 m/s, med tilsvarende maksimalgradient på 244 mm Hg.

motion of the mitral valve: SAM) under ventrikkelsystolen (8, 9) (figur 1). Lett grad av SAM i seg selv inducerer ikke hastighetsøkning i utløpstrakten, men kan være uttrykk for en hyperdynamisk tilstand, og kan videre disponere for intrakavitær gradientdannelse i utløpstrakten (internasjonalt: dynamic left ventricular outflow tract obstruction: DLVOTO) (9) (figur 2). Det dannes vanligvis ikke signifikante utløpsgradienter (typisk definert i forskjellige studier som doppler-avlede maksimalgradienter ≥ 25 mm Hg) ved fysisk aktivitet (9-11), men noen normale hjerter danner symptomgivende signifikante gradienter både i utløpstrakten og midtkavitært ved aktivitet (8-13). De intraventrikulære gradientene kan bli betydelige, og maksimalgradienter > 150 mm Hg er rapportert av flere (8, 14) (figur 2).

Hos hjertefriske individer ble dynamisk venstre ventrikkelobstruksjon første gang beskrevet tidlig på 90-tallet (15). Senere er det kommet flere rapporter om tilstandens kliniske signifikans og terapeutiske implikasjoner (2, 8-14, 16-24). Studien av Barletta og medarbeidere (20) illustrerer godt tilstanden: Syttititre pasienter med normalt hjerte ved ekkokardiografi og anstrenghetsrelaterte brystsmarter/dyspné og/eller funn av iskemi ved belastnings-EKG-

undersøkelse ble undersøkt med dobutamin-stressekkokardiografi (DSE), myokardscintigrافي og koronarangiografi. Pasientene ble delt i to grupper, ut fra om de utviklet signifikant intraventrikulær gradient (maksimalhastighet $> 2,5$ m/s ved kontinuerlig doppler) ved DSE eller ikke. Seksten pasienter (gruppe 1) utviklet signifikant intraventrikulær gradient, hos alle 16 midtkavitært og hos ni pasienter også på grunn av SAM-utvikling i utløpstrakten. Ti av pasientene i denne gruppen hadde ved forutgående belastnings-EKG-undersøkelse vist ST-segmentsenkning. Alle 16 pasientene i gruppen viste god systolisk funksjon av venstre ventrikkel ved DSE, og kun en av disse pasientene hadde signifikant koronarsykdom. I gruppe 2 hadde derimot 42 av de 57 pasientene signifikant koronarsykdom. Pasientene i gruppe 1 ble vedvarende symptomfrie ved behandling med betablokker.

Også den ene pasienten som ble vellykket revaskularisert, ble først symptomfri på påfølgende betablokker-behandling.

Prevalens og predisponerende faktorer

Nøyaktig prevalens av tilstanden er uavklart. Prevalensen er høyere i selekterte pasientgrupper. Hos pasienter med anstrenghesangina i kombinasjon med funn av normalt hjerte ved ekkokardiografi og normale koronararterier ved angiografi er tilstanden påvist hos 30-36 % av pasientene ved undersøkelse med tredemølle-stressekkokardiografi (8, 10). I en uselektert pasientgruppe henviset til fysiologisk stressekkokardiografi ble derimot tilstanden bare funnet hos 6 % (9). Det er ikke beskrevet i litteraturen arvelig disposisjon for tilstanden.

Predisponert for utvikling av obstruksjon midtkavitært og/eller i venstre ventrikels utløpstrakt er kvinner, litt liten venstre ventrikkel eller utførselstrakt med gjerne kompensatorisk litt hyperdynamisk kontraksjon med eller uten arteriell hypertensjon, ventrikkler med antydning av vegghypertrofi sekundært til hypertensjon (basal septum-

hypertrofi), eller ventrikler med tendens til chordae-SAM i hvile eller litt lengre fremre og bakre mitralsegl (8-11, 17, 19, 21, 23, 25). Også pasienter med en litt langstrakt venstre ventrikel med litt liten tverrdiameter på kaviteten eller reduserte aortoseptale og aortomitrale vinkler er predisponert for tilstanden (21, 26).

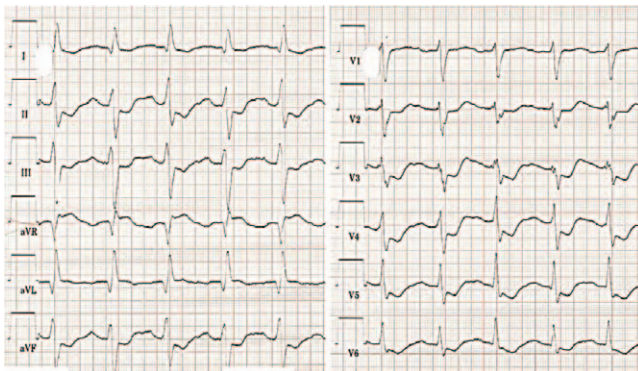
Kliniske manifestasjoner

Pasientene kan ha plagsomme symptomer under anstrengelse i form av anginasuspekte brystmerter, tung pust, svimmelhet, nærsynkoper eller synkoper (8, 9, 12, 14, 16, 20, 23, 24). Sekundært til obstruksjonen økes det intraventrikulære trykket i venstre ventrikel med økt myokardialt oksygenbehov som følge. De anginalignende brystsmertene antas å skyldes utilstrekkelig koronar oksygentilførsel subendokardialt i forhold til det økte behovet og kan ledsages av ST-segmentsenkning på EKG (8, 12, 16, 20) (figur 3). Av samme grunn kan det påvises reversible perfusjonsdefekter ved stress-myokardscintigrafiundersøkelse (11). Både sykehistorie og funn ved arbeidsbelastningstest vil således gi mistanke om stenoserende koronarsykdom. Koronarangiografi vil imidlertid typisk vise normale eller beskjedne funn, siden symptombildet ikke skyldes stenoserende koronarsykdom,

samt at koronarstenoser motvirker kontraksjonsøkningen som kreves for til å danne signifikante intraventrikulære gradienter (13, 20, 24, 27). Anstrengelsesdyspné og redusert fysisk kapasitet kan også feiltolkes som hjertesvikt (19, 23). Behandling med vann drivende og vasodilaterende medikamenter vil imidlertid kunne forverre pasientens symptomer, siden diuretika reduserer det intrakavitære volumet mens vasodilatorer disponerer før økt ventrikulær kontraksjon, og begge effektene disponerer således for ytterligere intrakavitær obstruksjon (19). Aktivitetsutløst svimmelhet, nærsynkope eller synkope kan forklares av utilstrekkelig minuttvolum og hypotensjon på grunn av den intrakavitære avklemningen, og kan mistolkes som suspekt forårsaket av klaffesykdom eller rytme- eller ledningsforstyrrelse i hjertet. Imidlertid viser EKG, rytme-registreringer og ekkokardiografi som regel upåfallende funn, bortsett fra eventuelle funn ved ekkokardiografi av litt liten venstre ventrikelkaviteten og andre predisponerende forhold som anført ovenfor.

Diagnostikk

Stressekkokardiografi er velegnet til vurdering av blant annet kontraktil respons ved myokardial stimulering, og metoden er tidligere omtalt i *Tidsskrift for Den norske legeforening* (28). Fysiologiske stresstester med belastning på ergometersykel eller tredemølle med samtidig ekkokardiografi er i utgangspunktet meget gode undersøkelser for å avsløre aktivitetsutløst dynamisk intrakavitær avklemning av venstre ventrikel hos pasienter med normalt hjerte (8-14, 18, 21, 29). Imidlertid kan ikke alle pasientene arbeidsbelastes, og hyperventilasjon under arbeidsbelastningen gjør ekkokardiografi-registreringene ofte vanskelig, noe som gjør at farmakologisk stresstest med dobutamin-infusjon (DSE) er praktisk enklere (28) og mye brukt for



Figur 3. EKG med tilkommet iskemisk respons med ST-segmentsenkning under dobutamin-stressekkokardiografi (DSE). Under DSE-undersøkelsen utviklet pasienten intrakavitær obstruksjon i venstre ventrikkels utløpstrakt på grunn av tilkommet systolisk fremoverføring av fremre mitralsegl mot interventrikulærseptum og samme type brystmerter som i lengre tid hadde gitt plager ved aktivitet. I forkant var EKG normalt med normalt hjerte ved ekkokardiografi. Angiografi viste normale koronararterier. På påfølgende betablokkerbehandling var pasienten kvitt plagene med brystmerter ved anstrengelse.

vurdering av dynamisk intrakavitær obstruksjon (15-17, 19-27, 29-31).

Under stressekkokardiografiundersøkelsen registreres fortløpende kontraksjonsendringer i de forskjellige segmentene i venstre ventrikkels myokard, samt eventuell utvikling av SAM i utløpstrakten (figur 1) og turbulent blodfløde i utførselstrakten og midtkavitært som uttrykk for mulig begynnende obstruksjonsutvikling. Pasienter som utvikler tilstanden, viser typisk hyperkontraktile respons under testen med suksessivt økende blodflødehastigheter under ejectivesjonen gjennom de sterkt avsmalnende partiene midtkavitært og/eller i utførselstrakten. På denne måten dannes det intrakavitære gradienter med typisk doppler-utseende med sensystolisk hastighetsmaksimum (9, 11, 12, 16, 17, 20, 22-24, 26, 29) (fig 2). Enten en undersøker pasienten med arbeidsstressekkokardiografi eller DSE er det typisk at gradientdannelsen bygger seg opp relativt tidlig i systolen mens ventrikkelen fortsatt har en del blod til ejectivesjon, slik at tømningen av ventrikkelen ut i aorta motvirkes (23). Ved gode registreringer vil en gjerne finne midt- og endesystolisk sammenfall av aortaboksen som uttrykk for redusert effektivt slagvolum fra venstre ventrikkel. Sekundært til SAM-utvikling kan det dannes dynamisk mitrallekkasje av mindre størrelse (20).

I forhold til fysiologiske stressekkokardiografiske tester gir DSE oftere intrakavitære gradienter (21, 27, 29). Årsaken til hyppigere funn av intrakavitære gradienter ved DSE kan være at dobutamin-stimulering gir mindre tilbakestrøm av venøst blod til hjertet sammenlignet med fysiologiske stressekkokardiografitester, med påfølgende mindre dimensjoner på venstre ventrikkel (21). En annen årsak er at infusjon med dobutamin i høyere doser stimulerer perifere β_2 -reseptorer med påfølgende perifer arteriell vasodilatasjon og reduksjon i trykkbelastning (afterload) for venstre ventrikkel (21, 27). Spesielt for midtventrikulær obstruksjon lettere forekomme ved DSE (17, 27). I en større og uselektet pasientgruppe ble obstruksjon midtkavitært og i utførselstrakten ved DSE påvist hos henholdsvis 23 % og 12 % av pasientene (17). Imidlertid kommer de "fysiologiske" gradientene ved DSE typisk på de høyeste infusjonsdosene, og disse "fysiologiske" gra-

dientene vil dessuten i stor grad være uten hemodynamisk betydning siden de først og fremst utvikles helt påampen av systolen når ventrikkelen nesten er ferdig tømt. DSE-funn av obstruksjon i venstre ventrikkels utførselstrakt ble reproduisert hos 39 % av pasientene ved undersøkelse med fysiologisk stressekkokardiografi, og motsatt ble tilsvarende funn ved fysiologisk stressekkokardiografi reproduisert ved DSE hos 100 % av pasientene (29).

En bør forvente at funn av intrakavitær obstruksjon ved stressekkokardiografi reproducerer pasientens plager. Dette er spesielt viktig ved DSE siden denne lettere kan gi en falsk positiv respons med signifikante intrakavitære gradienter (21). Selv om obstruksjon midtkavitært eller i utførselstrakten til venstre ventrikkel ofte kan være et uspesifikt funn ved DSE, er dette vist å være positivt korrelert med senere plager med aktivitetsutløste brystmerter, nærsynkoper og synkoper, spesielt ved funn av obstruksjon i utførselstrakten (17).

Behandling og prognose

Betablokkere reduserer sympatikusmediert økning av inotropi og sinusfrekvens. Flere rapporter beskriver betablokker-indusert reduksjon av aktivitetsutløst hyperkontraktile respons med ledsagende bortfall eller betydelig reduksjon av aktivitetsutløst intrakavitær obstruksjon og iskemiforandringer på EKG hos pasienter med denne tilstanden (12, 14, 18). På betablokker-behandling har de fleste (75-100 % av pasientene) blitt kvitt eller fått betydelig redusert plagene med angina pectoris, dyspné, nærsynkoper eller synkoper under aktivitet (12, 14, 16, 18-20, 22). Den fysiske kapasiteten er også funnet bedret (14, 18). Selv om aktivitetsutløst obstruksjon i venstre ventrikkels utløpstrakt eller midtkavitært kan gi plagsomme symptomer, synes tilstanden ubehandlet ikke å disponere for økt mortalitet (11, 29). Derimot viser pasienter med hyperkontraktile respons med utvikling av midtkavitær obstruksjon ved DSE lavere risiko for hjertedød og kardiale hendelser (hjerteinfarkt og koronar revaskularisering) sammenlignet med pasienter uten dette funnet (30).

Konklusjon

Dynamisk obstruksjon i venstre ventrikkels utløpstrakt eller midtkavitært hos pasienter med strukturelt normalt hjerte er en relativt ny observasjon. Tilstanden er ikke helt sjelden, og den kan forårsake en rekke plager i form av brystmerter, dyspné, synkoper eller nærsynkoper ved aktivitet. Tilstanden kan feiloppfattes som angina pectoris og hjertesvikt, og brystmerter og EKG-forandringer under utredning med arbeidsbelastning kan gi mistanke om koronarstenoser. Imidlertid vil typisk disse pasientene ha normale koronararterier ved angiografi. Utredning med arbeids-stressekkokardiografi eller DSE vil kunne påvise problem med signifikant intrakavitær obstruksjon med samtidig reproduksjon av pasientens aktivitetsrelaterede plager. Behandling med betablokkere fjerner symptomene helt eller i betydelig grad hos de fleste pasientene.

Referanser

1. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348:295-303.
2. Harrison MR, Grigsby CG, Souther SK et al. Midventricular obstruction associated with chronic systemic hypertension and severe left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1991;68:761-5.
3. Mingo S, Benedicto A, Jimenez MC et al. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction secondary to catecholamine excess in a normal ventricle. *Int J Cardiol* 2005;101:325-8.
4. Brown JM, Murtha W, Fraser J et al. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction in critically ill patients. *Crit Care Resusc* 2002;4:170-72.
5. Bartunek L, Vanderheyden M, De Bruyne B. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction as a potential mechanism of myocardial rupture after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2150-1.
6. El Mahmoud R, Mansencal N, Pilière R et al. Prevalence and characteristics of left ventricular outflow tract obstruction in tako-tsubo syndrome. *Am Heart J* 2008;156:543-8.
7. Mertes H, Erbel R, Nixdorff U et al. Exercise echocardiography for the evaluation of patients after nonsurgical artery revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1087-93.
8. Cotrim C, Almeida AG, Carrageta M et al. Exercise-induced intra-ventricular gradients as a frequent potential cause of myocardial ischemia in cardiac syndrome X patients. *Cardiovascular Ultrasound* 2008;6:3.
9. Zywicka K, Jenni R, Pellikka PA et al. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction evoked by exercise echocardiography: prevalence and predictive factors in a prospective study. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:665-71.
10. Cabrera-Bueno F, Gomez-Doblas JJ, Munoz-Garcia A et al. Effort angina, normal coronary angiogram, and dynamic left ventricular obstruction. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:415-20.
11. Cabrera-Bueno F, Rodriguez Bailon I, Lopez Salguero R et al. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction induced by exercise. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:1179-87.
12. Cotrim C, Lopes LR, Almeida AR et al. Efficacy of beta-blocker therapy in symptomatic athletes with exercise-induced intra-ventricular gradients. *Cardiovascular Ultrasound* 2010;8:38.
13. Peteiro J, Montserrat L, Castro-Beiras A. Labil subaortic obstruction during exercise stress echocardiography. *Am J Cardiol* 1999;84:1119-23.
14. Cotrim C, Almeida AG, Carrageta M. Cardiac syndrome X, intraventricular gradients and β -blockers. *Rev Port Cardiol* 2010;29:193-203.
15. Pellikka PA, Oh JK, Bailey KR et al. Dynamic intraventricular obstruction during dobutamine stress echocardiography. A new observation. *Circulation* 1992;86:1429-32.
16. Lau TK, Navarijo J, Stainback RF. Pseudo-false-positive exercise treadmill testing caused by systolic anterior motion of the anterior mitral valve leaflet. *Tex Heart Inst J* 2001;28:308-11.
17. Dawn B, Paliwal VS, Raza ST et al. Left ventricular outflow tract obstruction provoked during dobutamine stress echocardiography predicts future chest pain, syncope, and near syncope. *Am Heart J* 2005;149:908-16.
18. Cabrera-Bueno F, Garcia-Pinilla JM, Gomez-Doblas JJ et al. Beta-blocker therapy for dynamic left ventricular outflow tract obstruction induced by exercise. *Int J Cardiol* 2007;117:222-6.
19. Al-Nasser F, Duncan A, Sharma R et al. Beta-blocker therapy for dynamic left-ventricular outflow tract obstruction. *Int J Cardiol* 2002;86:199-205.
20. Barletta G, Del Bene MR, Gallini C et al. The clinical impact of dynamic intraventricular obstruction during stress echocardiography. *Int J Cardiol* 1999;70:179-89.
21. Meimoun P, Benali T, Sayah S et al. Significance of systolic anterior motion of the mitral valve during dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:49-56.
22. Murakami H, Nishimura M, Urabe K. Relation between dynamic midventricular obstruction and unexplained chest pain in

- patients with normal echocardiograms at rest. *Am J Cardiol* 1996;76:1063-5.
23. Henein MY, O'Sullivan C, Sutton GC et al. Stress-induced left ventricular outflow tract obstruction: a potential cause of dyspnea in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1301-7.
 24. Christiaens L, Duplantier C, Allal J et al. Normal coronary angiogram and dobutamine-induced left ventricular obstruction during stress echocardiography: a higher hemodynamic responsiveness to dobutamine. *Echocardiography* 2001;18:285-90.
 25. Khanal S, Daggubati R, Gaalla A et al. Left ventricular cavity obliteration during dobutamine stress echocardiography is associated with female sex and left ventricular size and function. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:957-60.
 26. Hashimoto Y, Reid CL, Gardin JM. Left ventricular cavity geometry and dynamic intracavitary left ventricular obstruction during dobutamine stress echocardiography. *Am J Card Imaging* 1996;10:163-9.
 27. Luria D, Klutstein MW, Rosenmann D et al. Prevalence and significance of left ventricular outflow gradient during dobutamine echocardiography. *Eur Heart J* 1999;20:386-92.
 28. Støylen A, Bjørnstad K. Stressekøkkardiografi. *Tidsskr Nor Legeforen* 2004;124:342-5.
 29. Cabrera-Bueno FJ, Gomez-Doblas JJ, Garcia-Pinilla JM et al. Dobutamine stress echocardiography identifies patients with angina and dynamic left ventricular outflow obstruction in physiological exercise. *Echocardiography* 2009;26:272-80.
 30. Secknus MA, Niedermaier ON, Lauer MS et al. Diagnostic and prognostic implications of left ventricular cavity obliteration response to dobutamine echocardiography. *Am J Cardiol* 1998;81:1318-22.
 31. Yalcin F, Yigit F, Erol T et al. Effect of dobutamine stress on basal septal tissue dynamics in hypertensive patients with basal septal hypertrophy. *J Hum Hypertens* 2006;20:628-30. ■
-