

Badania elektrofizjologiczne serca u świń w eksperymentalnej hipertyroksynemii

AGNIESZKA NOSZCZYK-NOWAK

Katedra Chorób Wewnętrznych i Pasożytniczych z Kliniką Chorób Koni, Psów i Kotów
Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UP, pl. Grunwaldzki 47 50-366 Wrocław

Noszczyk-Nowak A.

Electrophysiological study of the heart in swine during experimental hyperthyroxinemia

Summary

The aim of this research was to evaluate the assessment of changes of heart electrophysiological parameters, the determination of the frequency of occurrence and kinds of arrhythmias possible to release in invasive electrophysiological study of the heart and the assessment of the connection between electrophysiological parameters and morphological changes of the heart muscle. The experimental material included 10 pigs of Wielka Biała Zwisłoucha breed. Hyperthyroxinemia was induced experimentally in 5 pigs through the oral administration of L-tyroxine at a dose of 20 µg/kg body weight once daily for 8 weeks. The control group included 5 pigs which were not administered L-tyroxine. The electrophysiological study of the heart was carried out 4 times, preceded by a blood test. The statistically significant shortening of the atrial effective refraction period and atrio-ventriculat nodal refraction period, concentric hypertrophy of the heart muscle, and change of biochemical blood parameters were observed.

Keywords: swine, heart

Nadczynność tarczycy jest jedną z najczęściej występujących endokrynopatii u zwierząt i ludzi, której towarzyszą zaburzenia rytmu serca. Podłoże i mechanizmy elektrofizjologiczne arytmii występujących w przebiegu hipertyreozy nie są w pełni poznane. U ludzi z nadczynnością tarczycy inwazyjne badanie elektrofizjologiczne (EPS) nie jest wykonywane ze względu na duże ryzyko wystąpienia istotnych zaburzeń rytmu serca, które mogą doprowadzić do zatrzymania krążenia (29, 33). Eksperymentalnie wywołana hipertyroksynemia, w wyniku podania L-tyroksyny doustnie (objawy ostre), doustnie lub podskórnice (objawy przewlekłe), u zwierząt jest modelem nadczynności tarczycy dla człowieka (4, 21). W piśmiennictwie dostępne są jedynie wyniki częściowej oceny parametrów elektrofizjologicznych układu bodźco-przewodzącego w nadczynności tarczycy. Brak jest danych na temat oceny funkcji układu bodźco-przewodzącego poniżej łącza przedsionkowo-komorowego oraz ewentualnych konsekwencji zmian szybkości przewodzenia w obrębie komór w hipertyreozie u człowieka. Nie wykonywano również takich badań na modelach zwierzęcych. Nie prowadzono także badań, które pozwoliłyby ocenić całościowo zmiany elektrofizjologiczne zachodzące w sercu w hipertyroksynemii i ich konsekwencje.

Celem badań była ocena zmian parametrów elektrofizjologicznych serca w przebiegu eksperymentalnie wywołanej hipertyroksynemii u świń, określenie częstości występowania i rodzajów arytmii możliwych do wyzwolenia w inwazyjnym badaniu elektrofizjologicznym serca oraz ocena powiązania parametrów elektrofizjologicznych ze zmianami morfologicznymi mięśnia sercowego.

Materiał i metody

Materiał doświadczalny stanowiło 10 świń rasy polska biała zwisłoucha, pochodzących z dwóch miotów, identycznie żywionych mieszanką paszową pełnoporcjową zgodnie z normami żywieniowymi, utrzymywanych w tych samych warunkach hodowlanych. Doświadczenie rozpoczęto, gdy zwierzęta osiągnęły wiek 12 tygodni, przeprowadzono je w dwóch etapach. Etap I (doświadczenie wstępne) obejmował badanie 2 świń (u jednej wywołano hipertyroksynemii). Celem doświadczenia wstępnego było: ocena możliwości wywołania hipertyroksynemii poprzez doustne podawanie L-tyroksyny i ocena objawów tego stanu u świń, opracowanie metodyki EPS (protokół stymulacji), ocena ewentualnych powikłań wykonanych procedur, określenie norm dla parametrów elektrofizjologicznych serca świni. W etapie II (doświadczenie właściwe) badania przeprowadzono u 8 świń zgodnie z ustaleniami w etapie I.

W tej części doświadczenia w czasie badania sekcyjnego pobrano wycinki narządów do badania histopatologicznego.

W czasie całego doświadczenia hipertyroksynemia została wywołana eksperymentalnie u 5 świń poprzez doustne podawanie soli sodowej L-tyroksyny w dawce 20 µg/kg m.c. 1 × dz. (23). Grupę kontrolną stanowiło 5 świń, którym L-tyroksyny nie podawano. Zwierzętom w obydwu grupach mierzono w prostnicy wewnętrznej temperaturę ciała, termometrem elektronicznym dwukrotnie w ciągu doby, o godz. 8⁰⁰ i 20⁰⁰. Przed każdym EPS z żyły brzeżnej ucha pobierano krew do badań hematologicznych i biochemicznych. Oznaczano: aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST), aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT), stężenie mocznika, kreatyniny, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Cl⁻, Mg⁺⁺ oraz stężenie TSH i wolnych frakcji hormonów tarczycy (FT₃, FT₄). Badania hematologiczne i biochemiczne krwi wykonano aparatami: Animal Blood Cennter abc Vet Horiba ABX, POINTE 180, CHIRON diagnostic 644, Epoll 2. Za wartości referencyjne przyjęto normy wg Winnickiej (31). Oznaczenia stężenia TSH, FT₃ i FT₄ wykonano metodą radioimmunologiczną (RIA) zestawami firmy CIS Bio International (FT₃, FT₄) oraz firmy Biosource (TSH). Stężenia FT₃ i FT₄ (wartość średnia ± S.D.) porównywano do stężenia hormonów w grupie kontrolnej. Wynoszą one odpowiednio dla FT₃ 2,78-7,27 pmol/l i dla FT₄ 4,60-14,75 pmol/l.

EPS wykonano przy pomocy aparatu firmy Biotronik typ VHB 20. Do EPS użyto dwóch elektrod wewnątrzsercowych firmy J&J: cztero- i ośmiopunktową. Ułożenie elektrody w jamach serca było kontrolowane echokardiograficznie. Do przerywania groźnych dla życia lub trwałych arytmii (arytmii trwających powyżej 30 s.) używano defibrylatora Defi Card Combi II firmy EMTEL z impulsem jednofazowym, o standardowym zakresie energii 1-360 J. EPS wykonywano w infuzyjnym znieczuleniu ogólnym. Po 24-godzinnej diecie głodowej zwierzęta były poddawane premedykacji przy pomocy azaperonu w dawce 2 mg/kg m.c. i ketaminy w dawce 10 mg/kg m.c. podanych domięśniowo. Użyte środki anestetyczne mają znikomy wpływ na właściwości elektrofizjologiczne komórek mięśnia sercowego (18, 29, 32). Po premedykacji, do żyły brzeżnej ucha zakładano wenflon, przez który podawano środek wprowadzający zwierzę w sen podstawowy – pentobarbital w dawce początkowej 8-10 mg/kg m.c., a następnie w dawce podtrzymującej wg efektu działania. Po intubacji zwierzę wywiązywano w ułożeniu na grzbiecie i przez całe badanie podawano przez rurkę intubacyjną tlen, aby utrzymać saturację na poziomie min. 95%. Saturację kontrolowano przy pomocy pulsoksymetru firmy Nonin model 9843, którego klips zakładano na język lub ucho. Elektrode do stymulacji wewnątrzsercowej wprowadzano do prawego przedsionka i prawej komory przez koszulkę naczyniową umieszczoną w żyłę szyjnej wewnętrzną metodą Seldingera, a od drugiego EPS zmodyfikowaną przez autorkę pracy, otwartą metodą Seldingera. Stymulację prowadzono impulsem dwukrotnie wyższym od wartości progu stymulacji. Stymulację komory i przedsionka przeprowadzono na rytmie własnym i narzuconym S1-S1, impulsem dodatkowym S2 (cykl 8 S1 + 1 S2) o skracającym się czasie sprzężenia.

Protokół EPS obejmował oznaczenie: czasu efektywnej refrakcji przedsionków (AERP), łącza przedsionkowo-komorowego (AVERP) i komór (VERP) na rytmie własnym 4 częstościach rytmu narzuconego (100/min., 130/min., 150/min., 180/min.), oznaczenie punktu Wenckebacha oraz czasu powrotu rytmu zatokowego (SNRT). Po 5 dniach od pierwszego badania rozpoczęto podawanie doustne L-tyroksyny świnom grupy doświadczalnej. Kolejne – drugie EPS wykonano u obu grupach zwierząt po 4 tygodniach podawania L-tyroksyny, trzecie EPS wykonano po kolejnych 4 tygodniach podawania L-tyroksyny. Ostatnie, czwarte EPS wykonano po 4 tygodniach od zaprzestania podawania L-tyroksyny. Pośmiertnie przeprowadzono badanie morfologiczne serca, podczas którego mierzono wysokość i szerokość przedsionków i komór, grubość mięśnia sercowego prawej i lewej komory oraz przegrody międzykomorowej. Dodatkowo oceniano wygląd mięśnia sercowego na przecięciach poprzecznych. Do badań histopatologicznych pobrano fragmenty mięśnia prawego i lewego przedsionka, mięśnia przegrody międzykomorowej oraz mięśnia prawej i lewej komory. Z wycinków wykonano preparaty mikroskopowe barwione hematoksyliną i eozyną (H+E) oraz metodą van Giesona.

Uzyskane wartości liczbowe analizowano, obliczając średnią, odchylenie standardowe i wartości procentowe. W celu stwierdzenia istotności dane poddano analizie statystycznej, stosując analizę wariancji ANOVA lub jej nieparametryczny odpowiednik. Istotność różnic pomiędzy grupami określano test parametrycznymi t-Studenta lub nieparametrycznymi U-Manna-Whitneya dla zmiennych niepowiązanych w zależności od ich rozkładów. Dla zmiennych powiązanych stosowano test kolejności par Wilcoxa. Poziom istotności statystycznej przyjęto dla p < 0,05.

Na wykonanie badań uzyskano zgodę II Lokalnej Komisji Etycznej ds. Doświadczeń na Zwierzętach przy Akademii Rolniczej we Wrocławiu nr 107/03.

Wyniki i omówienie

W pierwszym badaniu krwi stężenie K⁺ w surowicy było poniżej dolnego zakresu wartości referencyjnej u 4 świń (tab. 1), a w badaniu drugim u dwóch osobników. Obserwowane obniżone stężenie K⁺ w surowicy krwi podczas pierwszego badania EPS mogło być przyczyną migotania przedsionków, ponieważ K⁺ odgrywa kluczową rolę w zmianie potencjału błonowego komórek. Obniżenie stężenia jonu potasowego w płynie pozakomórkowym zwiększa polaryzację błony komórkowej, co sprzyja występowaniu zaburzeń rytmu, w tym migotania przedsionków (10), wystymulowanego podczas pierwszego EPS. Stężenia innych jonów w surowicy krwi mieściły się w granicach normy przez cały okres doświadczenia. Pozostałe parametry hematologiczne i biochemiczne krwi w obu grupach zwierząt pozostawały w granicach referencyjnych. Potwierdzeniem eksperymentalnej hipertyroksynemii był wzrost stężenia hormonów tarczycy powyżej górnego zakresu normy wykonanym po 4 i 8 tygodniach podawania doustnie L-tyroksyny (tab. 1). Stężenie FT₃ i FT₄ powróciło do stanu wyjściowego po 4 tygodniach od zaprzestania podawania L-tyroksyny.

Tab. 1. Parametry biochemiczne, aktywność hormonów tarczycy i TSH w surowicy krwi świń

Badanie	Grupa	Na ⁺ mmol/l	K ⁺ mmol/l	Mg ⁺⁺ mmol/l	Ca ⁺⁺ mmol/l	Cl ⁻ mmol/l	AST U/l	ALT U/l	Mocznik mmol/l	Kreatynina μmol/l	FT ₃ pmol/l	FT ₄ pmol/l	TSH μIU/ml
przed rozpoczęciem stosowania L-tyroksyny	I	141 ± 1,83	2,68 ± 0,23A	1,165 ± 0,24	2,4 ± 0,24	99,75 ± 2,06	55,575 ± 9,86	41,5 ± 3,0	4,475 ± 1,15	125,88 ± 26,75	5,72 ± 3,08	11,21 ± 3,45	0,1695 ± 0,073
	II	138,5 ± 1,0	5,06 ± 0,95	0,92 ± 0,045	2,8 ± 0,22	99,25 ± 0,96	60,25 ± 5,19	38,5 ± 5,8	4,97 ± 1,24	99,75 ± 7,13	5,03 ± 4,88	5,67 ± 6,37	0,14275 ± 0,156
po 4 tygodniach stosowania L-tyroksyny	I	136 ± 5,35	3,88 ± 1,7 ^A	0,97 ± 0,10	2,475 ± 0,15	96,75 ± 2,22	31,0 ± 4,69	35,75 ± 5,3	3,8 ± 0,70	105,25 ± 14,73	7,45 ± 2,10	43,79 ± 7,91*	0,1753 ± 0,141
	II	142 ± 4,24	4,6775 ± 0,31	0,95 ± 0,11	2,325 ± 0,34	103,25 ± 6,18	40,25 ± 10,8	43,0 ± 8,3	4,0 ± 0,57	104,5 ± 11,73	5,195 ± 2,09	8,123 ± 1,93*	0,0868 ± 0,005
po 8 tygodniach stosowania L-tyroksyny	I	143,6 ± 1,53	4,6 ± 0,14	1,17 ± 0,2	2,4 ± 0,15	99,3 ± 2,89	63,0 ± 16,4	42,6 ± 3,5	5,4 ± 1,04	129,3 ± 18,82	12,65 ± 4,37*	82,82 ± 20,32*	0,0896 ± 0,0006
	II	139,75 ± 2,06	4,895 ± 0,14	0,985 ± 0,03	2,425 ± 0,09	98,75 ± 0,96	70,0 ± 9,05	43,5 ± 2,6	3,725 ± 0,24	129,75 ± 9,28	4,625 ± 2,720*	9,4375 ± 6,846*	0,088 ± 0,0008
po 4 tygodniach od zaprzestania stosowania L-tyroksyny	I	145 ± 1,00	4,8 ± 0,12	1,26 ± 0,05	2,8 ± 0,06	98,6 ± 1,15	68,0 ± 7,81	47,3 ± 4,5	4,5 ± 0,46	209,67 ± 6,51*	7,01 ± 5,05	24,01 ± 8,43	0,28 ± 0,09
	II	142 ± 0,82	4,9175 ± 0,05	1,03 ± 0,09	2,55 ± 0,39	100,25 ± 1,71	37,25 ± 9,36	42,5 ± 2,1	4,8 ± 0,74	142,75 ± 14,24*	4,56 ± 2,5	18,94 ± 2,1	0,27 ± 0,099

Objaśnienia: A – poniżej normy wg Winnicka (31); I – hipertyroksynemia; II – kontrola; * – $p \leq 0,05$

Tab. 2. Okresy refrakcji przedsionka, łącza przedsionkowo-komorowego, komory (ms) badanych świń

EPS	Grupa	HR	VERP	VERP 100	VERP 130	VERP 150	VERP 180	AERP	AERP śr	AVNERP	AVNERP 100	AVNERP 130	AVNERP 150	AVNERP 180
1	I	106,25 ± 9,95	312,5 ± 20,62	303,33 ± 21,22	252,5 ± 15,00	230,0 ± 14,14	215,0 ± 5,77	187,5 ± 17,08	176,65 ± 5,14	345,0 ± 25,0	337,5 ± 22,78	337,5 ± 22,78	322,5 ± 17,85	295,0 ± 32,79
	II	92,75 ± 7,54	335,0 ± 50,66	282,5 ± 9,57	245 ± 12,91	210,0 ± 14,14	192,5 ± 9,57	202,5 ± 18,93	200,0 ± 7,071	332,5 ± 21,65	327,5 ± 19,2	325,0 ± 35,0	310,0 ± 29,15	290,0 ± 34,64
2	I	99,00 ± 11,16	247,5 ± 47,87		192,5 ± 17,078*	177,5 ± 17,078*	165,0 ± 12,91	180,0 ± 8,16*	183,3 ± 14,43*	277,5 ± 32,06		285,0 ± 17,32	265,0 ± 12,91	225,0 ± 25,17
	II	91,25 ± 6,75	287,5 ± 17,08	295,0 ± 21,21	245,0 ± 34,16*	212,5 ± 20,62*	180,0 ± 18,26	202,5 ± 5,0*	224,25 ± 12,06*	317,5 ± 17,08		312,5 ± 20,61	282,5 ± 15,0	250,0 ± 25,82
3	I	93,33 ± 15,27*	363,33 ± 80,21	310,0 ± 0	243,33 ± 25,17	220,0 ± 10,0	186,67 ± 5,77	200,0 ± 34,64*	172,0 ± 16,07*	360,0 ± 130,76*	415,0 ± 7,07	313,3 ± 28,86	246,6 ± 5,77*	190,0 ± 0,0*
	II	66,5 ± 4,65*	440,0 ± 103,6	302,5 ± 49,92	240,0 ± 29,44	212,5 ± 15,0	183,3 ± 15,27	255,0 ± 12,9*	210,62 ± 9,44*	442,5 ± 45,73*	420,0 ± 35,59	377,5 ± 59,09	345,0 ± 69,52*	327,5 ± 56,2*
4	I	72,67 ± 15,04	313,3 ± 64,29	295,0 ± 35,351	240,0 ± 26,46	226,67 ± 20,82	206,67 ± 15,27	200 ± 0	172,0 ± 16,07*	356,6 ± 49,33	380,0 ± 0	313,3 ± 25,16	283,3 ± 25,16	260,0 ± 34,6
	II	74,75 ± 10,18	290,0 ± 66,83	176,125 ± 77,67	242,5 ± 79,32	227,5 ± 82,21	175,0 ± 12,91	215,0 ± 26,46	210,625 ± 9,44*	357,5 ± 40,31	346,1 ± 23,09	300,0 ± 33,66	275,0 ± 26,46	262,5 ± 33,04

Objaśnienia: * – $p \leq 0,05$; brak danych oznacza, że stymulacja na rytmie narzuconym o danej częstotliwości nie była wykonana z powodu zbyt szybkiego rytmu; AERP śr – średni czas efektywnej refrakcji przedsionka obliczony na podstawie AERP, AERP 100, AERP 130, AERP 150, AERP 180; EPS 1 – przed rozpoczęciem podawania L-tyroksyny; EPS 2 – po 4 tygodniach podawania L-tyroksyny; EPS 3 – po 8 tygodniach podawania L-tyroksyny; EPS 4 – po 4 tygodniach od zaprzestania podawania L-tyroksyny

Po 8 tygodniach stosowania L-tyroksyny stwierdzono istotnie statystycznie wyższą częstość rytmu serca u świń z hipertyroksynemią (tab. 2). Tachykardię u świń z grupy doświadczalnej można tłumaczyć: wyższą aktywnością ośrodków bodźcotwórczych, „uwrażliwieniem” na katecholaminy tych ośrodków przez hormony tarczycy, występowaniem automatyzmu wyzwalanego wczesnymi potencjałami następczymi w węzle SA (3, 6, 7, 14, 15, 17), zmianą właściwości elektrofizjologicznych kardiomiocytów oraz zmianą szybkości przewodzenia w mięśniu sercowym w tej grupie zwierząt (5, 9). Hormony tarczycy wywierają wyraźny wpływ na wytwarzanie impulsów i przewodnictwo, co obrazują wykonane badania.

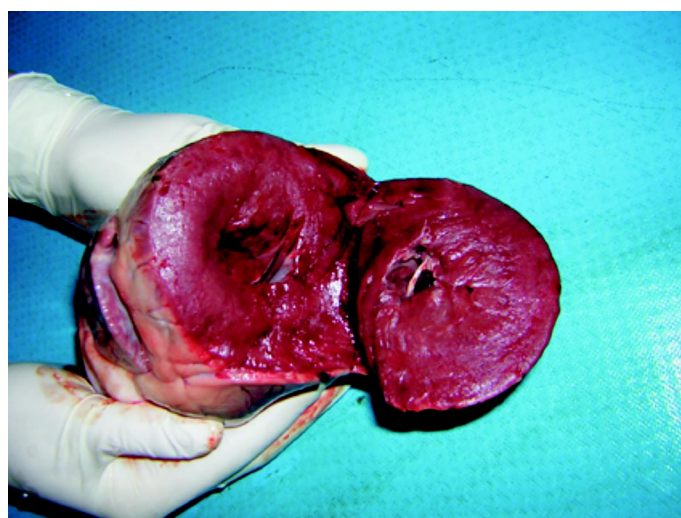
W przeprowadzonych badaniach stwierdzono istotnie statystycznie skrócenie AERP, AVNERP i VERP już po 4 tygodniach stosowania L-tyroksyny. Istotnie statystycznie krótszy AERP i AVNERP utrzymywał się po 8 tygodniach podawania L-tyroksyny (tab. 2). Skrócenia okresów efektywnej refrakcji przedsionka i łącza przedsionkowo-komorowego opisali również inni autorzy (19, 25). Komiya i wsp. (20) stwierdzili istotnie krótszy AERP u pacjentów z nadczynnością tarczycy i napadowym migotaniem przedsionków (AF). Obserwowana przez wielu autorów skłonność do rozwoju AF u chorych z nadczynnością tarczycy (1, 5, 9, 20, 22, 25, 26) może być zależna od występującego skrócenia okresu refrakcji w komórkach przed-

sionka (20, 25). Potwierdzeniem tezy, że skrócenie AERP sprzyja arytmii nadkomorowym jest wystymulowanie AF pojedynczym impulsem dodatkowym w EPS u świń z hipertyroksynemią. U zdrowych zwierząt nie udało się wywołać arytmii, stąd słuszny wydaje się wniosek, że nadmiar hormonów tarczycy stwarza warunki do rozwoju nadkomorowych zaburzeń rytmu. Willems i wsp. (30) stwierdzili w doświadczeniach *in vivo* przeprowadzonych na owcach, że remodeling przedsionka i skrócenie AERP jest przyczyną wystąpienia AF. Według Allesie i wsp. (1) czynnikiem wyzwalającym AF jest stymulacja sympatyczna i przedwczesne pobudzenie przedsionkowe występujące również w stanie hipertyroksynemii. W stanie hipertyreozy dochodzi do wzmożonej aktywności ośrodków ektopowych, co przejawia się występującymi przedwczesnymi pobudzeniami przedsionkowymi (1, 2, 5). Aktywność tych ognisk jest często czynnikiem inicjującym AF (1, 2, 13.), co zostało udowodnione podczas przeprowadzonego doświadczenia, gdyż już pojedynczy impuls przedwczesny wywoływał arytmie. U chorych z nadczynnością tarczycy stwierdzano nasilenie automatyzmu ektopowego w miocytach żył płucnych i połączeń przedsionkowo-płucnych. Obszar ten jest często źródłem pobudzeń dodatkowych, które inicjują AF, ale mechanizm powstawania pobudzeń w tym rejonie nie jest w pełni poznany (18). Współistnienie zwiększenia dyspersji refrakcji, skrócenia okresu refrakcji przedsionka i węzła AV oraz uwrażliwienia na katecholaminy przez hormony tarczycy jest stanem stwarzającym odpowiednie warunki do wystąpienia arytmii w mechanizmie okrężnego ruchu fali pobudzenia (*re-entry*) (5). W EPS wykonanym po 4 tygodniach stosowania L-tyroksyny wystymulowano pary pobudzeń komorowych, co jest obrazem arytmogennego wpływu L-tyroksyny. W czasie EPS po 8 tygodniach podawania L-tyroksyny zarejestrowano utrwalony częstoskurcz komorowy (VT), a w ostatnim EPS wystymulowano migotanie komór i nieutrwalony VT. Arytmie komorowe wystąpiły wyłącznie w grupie zwierząt z eksperymentalną hipertyroksynemią i są związane ze zmianami czasu refrakcji kardiomiocytów komór. Istotne obniżenie punktu Wenckebacha stwierdzono w doświadczalnej grupie świń po 8 tygodniach stosowania L-tyroksyny (tab. 3). Biondi i wsp. (5) stwierdzili skrócenie okresu efektywnej refrakcji łączy AV i obniżenie punktu Wenckebacha u kobiet podczas stosowania hormonów tarczycy. Uzyskane wyniki wskazują na możliwość przewodzenia do komór szybkiego rytmu zatokowego lub AF w stosunku 1 : 1. Skrócenie AVNERP i obniżenie punktu Wenckebacha, pod wpływem stosowanej L-tyroksyny, stwarza warunki do wystąpienia tachyarytmii np. AF z szybką akcją komór, co obserwowano w przeprowadzonych badaniach. Wzrost szybkości przewodzenia pod wpływem hormonów tarczycy obrazuje także istotne skrócenie czasu powrotu rytmu zatokowego w grupie z eksperymentalną hipertyroksynemią.

Tab. 3. Czas powrotu rytmu zatokowego (ms) po 30 s. stymulacji rytmem narzuconym 150/min.

EPS	Grupa	SNRT	Punkt Wenckebacha
1	I	702,5 ± 112,66	252,6/min. ± 17,72/min.
	II	880,0 ± 105,83	258/min. ± 29,2/min.
2	I	680,0 ± 58,88	263,7/min. ± 10,74/min.
	II	760,0 ± 188,33	263,7/min. ± 25,17/min.
3	I	691,25 ± 133,17*	300/min. ± 0 *
	II	1015,0 ± 139,88*	244,9/min. ± 224,13/min.*
4	I	691,25 ± 69,28	281,8/min. ± 7,5/min.*
	II	825,00 ± 16,58	247,4/min. ± 18,04/min.*

Objaśnienia: EPS 1, 2, 3, 4 – jak w tab. 2; SNRT – czas powrotu rytmu zatokowego



Ryc. 1. Przekrój poprzeczny przez lewą komorę. Widoczny przerost koncentryczny lewej komory

W badaniu pośmiertnym stwierdzono przerost koncentryczny mięśnia sercowego, potwierdzony w wykonanych badaniach histopatologicznych. Wzrost masy lewej komory skutkuje pogorszeniem jej napełniania i jeśli towarzyszy temu AF, to może to doprowadzić do rozwoju wtórnej kardiomiopatii przerostowej, a nawet do niewydolności rozkurczowej serca (11). Przerost lewej komory (LV) wraz ze współistniejącą zwiększoną dyspersją repolaryzacji jest związany z wysokim ryzykiem arytmii komorowych, w tym częstoskurczu komorowego typu Torsade de Pointes (32). Wywołane migotanie komór u dwóch zwierząt podczas EPS w 4 tygodnie od zaprzestania podawania L-tyroksyny oraz zaobserwowanie utrwalonego i nieutrwalonego VT wskazuje na wzrost skłonności przerośniętego serca do arytmii komorowych. Wzrost ten związany jest z patologicznymi procesami, takim jak: stwierdzone w badaniu histopatologicznym włóknienie, regionalnie różny stopień przerostu mięśnia oraz mogące pojawiać się obszary niedokrwienia (32). Śmiertelne powikłania w hipertyroksynemii są związane z przewlekłymi tachyarytmiami (13), powikłaniami zatorowo-zakrzepowymi (26) i niewydolnością serca

(16, 24, 27). Hipertrofia mięśnia sercowego należy do czynników zwiększających dyspersję refrakcji, dlatego obok obserwowanego skrócenia okresu efektywnej refrakcji mięśnia sercowego istotną rolę w patogenezie arytmii komorowych mogą odgrywać procesy odpowiedzialne za zwiększenie niejednorodności refrakcji (5, 19). Tak znaczne zmiany przerostowe mięśnia sercowego, potwierdzone w badaniach wielu autorów na różnych modelach zwierzęcych (21), muszą prowadzić do zmian w przewodnictwie śródkomorowym. Wyrazem tych zaburzeń jest wydłużenie okresu efektywnej refrakcji komory, stwierdzone w przeprowadzonych badaniach po 8 tygodniach stosowania L-tyroksyny.

Wnioski

1. Stężenie hormonów tarczycy wpływa na parametry elektrofizjologiczne serca, a ich nadmiar powoduje skrócenie okresów refrakcji przedsionków i komór, łączy przedsionkowo-komorowego, obniżenie punktu Wenckebacha i skrócenie czasu powrotu rytmu zatokowego.

2. Hipertyroksynemia usposabia do wystąpienia tachykardii zatokowej, migotania przedsionków, przedwczesnych pobudzeń komorowych, nieutralonego i utrwalonego częstoskurczu komorowego oraz migotania komór.

3. Przerost mięśnia sercowego u zwierząt z hipertyroksynemią wpływa na wydłużenie efektywnego czasu refrakcji komór i usposabia do występowania zaburzeń rytmu serca.

Piśmiennictwo

- Allessie M., Boyden P., Camm A., Kleber A., Lab M., Legato M., Rosen M., Schwartz P., Spooner P., van Wagoner D., Waldo A.: Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001, 103, 769-777.
- Auer J., Scheibner P., Mische T., Langsteger W., Eber O., Eber B. L.: Sub-clinical hyperthyroidism as risk factor for atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 2001, 142, 838-842.
- Bahouth S. W.: Thyroid hormones transcriptionally regulator the β -1 adrenergic receptor gene in cultured ventricular myocyte. *J. Biol. Chem.* 1991, 266, 15863-15869.
- Basset A., Blanc J., Hegege A., Elghozi J.: Renin-angiotensin system contribution to cardiac hypertrophy in experimental hyperthyroidism: an echocardiographic study. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001, 37, 163-172.
- Biondi B., Fazio S., Coltroli F., Palmieri E., Carella C., Lombardi G., Sacca L.: Reentrant atrioventricular nodal tachycardia induced by levotyroxine. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1998, 83, 2643-2645.
- Biondi B., Palmieri E., Lombardi G., Fazio S.: Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in regulation cardiac performance in human hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2002, 87, 968-974.
- Braunwald E., Zipes D., Libby P.: *Heart Disease*. Saunders W. B. Co. New York 2001, 659-774, 815-889, 2151-2171.
- Cernohorsky J., Pelouch V., Korecky B., Vetter R.: Thyroid control of sarcolemmal Na^+Ca^+ exchanger and SR Ca^{2+} - ATPase in developing rat heart. *Am. J. Physiol.* 1998, 275, 264-273.
- Colzani R. M., Emdin M., Conforti F., Passino C., Scarlattini M., Iervasi G.: Hyperthyroidism is associated with lengthening of ventricular repolarization. *Clin. Endocrinol.* 2001, 55, 27-32.
- Dąbrowska B., Dąbrowski A.: Podręcznik elektrokardiografii. PZWL Warszawa 2002, 18-23.
- Dorr M., Wolff B., Robinson D., John U., Ludemann J., Meng W., Felix S., Volzke H.: The association of thyroid function with cardiac mass and left ventricular hypertrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90, 673-677.
- Dudley S. C., Baumgarten C. M.: Bursting of cardiac sodium channels after acute exposure to 3,5,3'-triiodo-L-thyronine. *Circ. Res.* 1993, 73, 301-313.
- Fenelon G., Wijns W., Andries E.: Tachycardiomyopathy: mechanisms and clinical implications. *Pacing. Clin. Electrophysiol.* 1996, 19, 95-106.
- Franklyn J. A., Gammage M. D.: Thyroid hormones and the heart: biology and clinical implications of hyperthyroidism and its treatment. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes.* 2000, 7, 275-300.
- Gajek J., Zięba I., Zysko D.: Studies on the relationship between beta-adrenergic receptor density on cell wall lymphocytes, total serum catecholamine level and heart rate in patients with hyperthyroidism. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2000, 9, 541-543.
- Goldman L., Sahlas D., Sami M.: A case of thyrotoxicosis and reversible systolic cardiac dysfunction. *Can. J. Cardiol.* 1999, 15, 811-814.
- Hammond H., White F., Buxton I., Saltstein P., Brunton L., Longhurst J.: Increased myocardial β -receptors and adrenergic responses in hyperthyroid pigs. *Am. J. Physiol.* 1987, 252, H283-H290.
- Hocini M., Ho S., Kawara T., Linnenbank A., Potse M., Shah D., Jais P., Janse M., Haissaguerre M., Bakker J.: Electrical conduction in canine pulmonary veins. *Circulation* 2002, 105, 2442-2448.
- Kahaly G. J., Dillmann W. H.: Thyroid hormone action in the heart. *Endocrine Rev.* 2005, 4, 1-47.
- Komiya N., Isomoto S., Nakao K., Hayano M., Yano K.: Electrophysiological abnormalities of the atrial muscle in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with hyperthyroidism. *Clin. Endocrinol.* 2002, 56, 39-44.
- Kuncova J., Slavikova J.: Vasoactive intestinal polypeptide in rat atria: the effect of hyperthyroidism. *Physiol. Res.* 2000, 49, 427-434.
- Mason J. W.: Electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring investigators: A comparison of electrophysiologic testing with Holter monitoring to predict antiarrhythmic – drug efficacy for ventricular tachyarrhythmias. *N. Engl. J. Med.* 1993, 329, 445-451.
- Morovat A., Dauncey M. J.: Regulation of porcine skeletal muscle nuclear 3,5,3'-tri-iodothyronine receptor binding capacity by thyroid hormones: modification by energy balance. *J. Endocrinology* 1995, 144, 233-242.
- Moustaghfir A., Kharchafi A., Belmejdoub G., Chaari J., Ghafir D., Hda A., Ohayon V., Archane M.: Cardiothyrotoxicosis in young adult in Basedow disease: report of 30 cases. *Ann. Cardiol. Angiol.* 2000, 49, 161-167.
- Olshausen K., Bischoff S., Kahaly G.: Cardiac arrhythmias and heart rate in hyperthyroidism. *Am. J. Cardiol.* 1989, 63, 930-935.
- Presti C. F., Hart R. G.: Thyrotoxicosis, atrial fibrillation, and embolism, revisited. *Am. Heart J.* 1989, 117, 996-997.
- Raddino R., Scarabelli T., Ferrari R., Potera C., Sarasso L., Foppiani A., Pizzocardo C.: Right ventricular heart failure in hyperthyroidism. *Minerva Cardioangiol.* 2001, 49, 335-341.
- Ślebodziński A.: *Endokrynologia zwierząt domowych*. PWN, Warszawa 1970, s. 80-97.
- Świątecka G., Bieganowska K., Kargul W., Kornaciewicz-Jach Z., Kutarski A., Lewicka-Nowak E., Lubiński A., Musiał A., Piwowarska W., Prochaczek F., Sadowski Z., Truszcz-Gluza M., Walczak F., Wojciechowski D.: Wskazania do badania elektrofizjologicznego. *Folia Cardiologica* 1999, 1, supl. 1, 46-51.
- Willems R., Holemans P., Ector H., Sipido K., van de Werf F., Heidbuchel H.: Mind the model: effect of instrumentation on inducibility of atrial fibrillation in sheep model. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002, 13, 62-67.
- Winnicka A.: Wartości referencyjne podstawowych badań laboratoryjnych w weterynarii. SGGW Warszawa 1997, 17-67.
- Vos M., de Groot S., Verduyn S., van der Zande J., Leunissen H., Cleutjens J., van Bilsen M., Daemen M., Schreuder J., Allessie M., Wellens H.: Enhanced susceptibility for acquired torsade de pointes arrhythmias in the dog with chronic, complete AV block in related to cardiac hypertrophy and electrical remodeling. *Circulation* 1998, 98, 1125-1135.
- Zipes D. P., DiMarco J. P., Gillette P. C., Jackman W. M., Myerburg R. J., Rahimtoola S. H., Ritchie J. L., Cheitlin M. D., Garson A., Gibbons R. J., Lewis R. P., O'Rourke R. A., Ryan T. J., Schlant R. C.: Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995, 26, 555-573.
- Yu Y., Bilezikian J.: Tachycardia-induced cardiomyopathy secondary to thyrotoxicosis: a young man with previously unrecognized Graves' disease. *Thyroid* 2000, 10, 923-927.