

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/20556> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Scherptong, Roderick Wiebe Conrad

Title: Characterization of the right ventricle : embryonic development, noninvasive imaging and electrocardiography

Issue Date: 2013-02-26

Chapter 13

Summary, Conclusions and Future Perspectives



SUMMARY

In the introduction of this thesis (**Chapter 1**), the increasing relevance of right ventricular (RV) function measurement is described. Whereas classically the right ventricle was regarded a dispensable part of human circulation, investigations in all fields of cardiovascular research indicated the importance of normal RV anatomy and function. Recent studies in developmental biology demonstrated that myocardium of the left and right ventricle have a different origin. The exact implications of this finding are largely unknown and are still subject of research. RV anatomy and function are complicated to assess. Ideally assessment of RV performance would include measurement of RV volumes, RV myocardial and valvular function, RV response to loading conditions and RV electrical properties. Recent improvements in imaging techniques and electrocardiographic assessment provided the opportunity to better characterize the right ventricle. Nonetheless, it is unclear if these novel techniques are superior to those currently used. Furthermore, the position of new techniques in clinical practice needs to be established.

Part I of this thesis describes two studies in which normal RV development is investigated. In **chapter 2**, the difference between left and right ventricular myocardial compaction is studied. In the mammalian right ventricle, the free wall is thin, whereas the left ventricular (LV) wall is thicker and compacted. This difference already occurs during cardiac development. It was previously demonstrated that the epicardium plays a crucial role in normal ventricular development. Disrupted epicardial development, which occurs in $TGF\beta_2$ -null mice, is associated with ventricular thinning. Potentially, the epicardium may also guide the difference between LV and RV compaction. This was investigated in wildtype mouse embryos and in $TGF\beta_2$ -null embryos. In wildtype mouse embryos, differences in epicardial covering and timing of formation of epicardium-derived cells was observed between the left and right ventricle. Whereas the right ventricle was fully covered by epicardium later than the left ventricle, migration of epicardium-derived cells into the myocardium occurred earlier in the right as compared to the left ventricle. Furthermore, the number of epicardium-derived cells, which play an important role in ventricular compaction, was lower in the right ventricle. In $TGF\beta_2$ -null embryos, the number of epicardium-derived cells was severely reduced, resulting in thin, uncompacted ventricles. The fact that the left ventricle was more extensively populated by epicardium-derived cells in wildtype mouse embryos, may explain why the left ventricle was more severely affected than the right ventricle in $TGF\beta_2$ -null embryos.

A novel concept for normal outflowtract (OFT) development is presented in **Chapter 3**. Early in development, the right ventricle is connected to a single OFT, which contains both

the primitive aorta as well as the pulmonary trunk. Normally, embryonic OFT remodeling results in a septated aorta and pulmonary artery with a left posterior and right anterior position, respectively. Abnormal development of the OFT can cause a side-by-side arrangement of the great arteries as seen in transposition of the great vessels. In this study, OFT remodeling was examined in wildtype mouse embryos during cardiac development using three-dimensional reconstruction techniques. We observed that, due to the addition of anterior heart field-derived myocardium below the left branch of the 6th pharyngeal artery, the future pulmonary artery orifice was pushed rightward and anterior. From this observation, it can be speculated that rotation occurs during cardiac development, rather than a spiraling motion which was previously suggested.

Part II of this thesis describes the clinical application of cardiovascular imaging techniques in patients who are at risk for the development of RV dysfunction or failure. In chapter 4 and 5, patients with transposition of the great arteries and a right systemic ventricle are investigated. Due to abnormal embryonic cardiovascular development, these patients have a right ventricle which is connected to the aorta and a left ventricle which is connected to the pulmonary artery. On the long term, valvular incompetence, mainly tricuspid regurgitation, develops intrinsic to the congenital defect or as consequence of the elevated RV pressure. In cases of severe tricuspid regurgitation and RV failure, surgical treatment may be necessary. As described in **chapter 4**, an incompetent tricuspid valve can be either repaired by using an annuloplasty ring or can be replaced by a mechanical or bioprosthetic valve. Since it was unknown which strategy was superior, both techniques were analyzed. Studies in other patient populations demonstrate that valve repair is preferred in cases of valvular incompetence, therefore replacement was only performed when repair was not feasible. In the study population of 16 patients (repair, n=8; replacement, n=8), this approach demonstrated short-term improvement of tricuspid competence and functional class. However, tricuspid repair was associated with rapid recurrence of regurgitation. Moreover, in both groups, RV function did not improve, nor decrease peri-operatively measured using conventional echocardiography. As such, it can be debated if tricuspid repair should be considered the treatment of choice in patients with systemic RV dysfunction due to severe tricuspid regurgitation.

In **chapter 5**, the association between stress cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR), a novel technique to study RV dysfunction and outcome of patients with a systemic right ventricle is presented. RV volumes and ejection fraction were measured with CMR during rest and submaximal exercise or after dobutamine induced stress. Previously, an abnormal response to stress was observed in patients with a systemic right ventricle. It was unknown whether the degree of abnormal response was related to event-free survival (hospitalization for heart failure, cardiac surgery, aborted cardiac arrest, death). This chapter demonstrates that in patients with a systemic RV, the inability to decrease end systolic volume or increase ejection fraction during stress, is associated with a higher incidence cardiac events. In contrast, resting RV volumes and ejection fraction were not related to patient outcome. The

abnormal response to stress may reflect an early sign of systemic RV dysfunction and can be used to identify patients at risk of adverse outcome. Currently, studies are performed to identify medical treatment strategies in this patient population.

In Chapters 6–8 RV longitudinal strain is described in patients at risk for RV dysfunction. **Chapter 6** reports the results of RV longitudinal strain measurement in patients with tetralogy of Fallot. Pulmonary regurgitation is a frequent finding in patients after total correction of tetralogy of Fallot. Specifically when severe, pulmonary regurgitation leads to RV dilatation and dysfunction. Conventional echocardiography is not recommended for follow-up of RV function in these patients as it lacks a strong association with patient outcome. Therefore, CMR is the imaging modality of choice in this patient population. In this chapter it is demonstrated that RV longitudinal strain, measured with echocardiography is reduced in patients with tetralogy of Fallot as compared to healthy controls. Furthermore, RV longitudinal strain is clearly associated with RV ejection fraction, measured with CMR. Overall, RV dilatation was observed whereas ejection fraction was preserved. Simultaneously, RV longitudinal strain reduced indicating that RV deterioration may be reflected earlier in reduction of RV longitudinal strain, rather than reduced ejection fraction. Therefore, RV strain could be regarded as a novel follow-up measure of RV function in patients with tetralogy of Fallot.

Chapter 7 describes ventricular strain patterns in patients with Marfan syndrome. Mild left and right ventricular dilatation as well as ventricular dysfunction was previously reported in patients with Marfan syndrome. Nonetheless, heart failure is a rare complication of the disease and, when present, usually relates to severe mitral or aortic disease. In the study presented in this chapter, right (and left) ventricular strain was evaluated during follow-up of 50 patients with Marfan syndrome without significant valvular disease. Although strain was mildly impaired in Marfan patients as compared to controls, strain did not reduce during follow-up. Moreover, the events that were observed during follow-up (supraventricular arrhythmias and proximal aorta surgery) were unlikely to be associated to ventricular dysfunction. Cox regression confirmed the absence of an association between ventricular strain and outcome in Marfan patients. Consequently, it could be postulated that another stressor besides Marfan syndrome is required (mitral regurgitation, aortic regurgitation) to evoke manifest ventricular dysfunction.

In **chapter 8**, the additional value of RV function assessment using RV strain is investigated in patients after acute myocardial infarction. Previous studies showed that reduced tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) or RV fractional area change (RVFAC) was related to adverse outcome after acute myocardial infarction. It was unknown if measurement of RV longitudinal strain would improve prognostication in this patient population. Therefore TAPSE, RVFAC and RV longitudinal strain was measured in a large sample of patients after acute myocardial infarction ($n=621$) all treated with primary percutaneous intervention. The association between RV function and patient outcome (death, hospitalization for heart failure and re-infarction) was investigated. After multivariable correction, RVFAC and RV longitudinal

strain were related to patient outcome. Even after correction for RVFAC, RV longitudinal strain measurement was of incremental value for assessment of patient outcome. Since preserved RV function proves to be such an important determinant of outcome, it should be part of regular patient assessment.

In *Part III* of this thesis, the application of electrocardiography in patients with abnormal RV function is presented. Whereas chapter 9 and 10 present the clinical application of classic electrocardiography, chapter 11 and 12 report on novel computerized electrocardiographic techniques. **Chapter 9** shows how conventional electrocardiographic criteria can be used to detect pulmonary hypertension. This case demonstrated that the occurrence of RV pressure overload due to pulmonary hypertension can be accompanied by typical abnormalities on the electrocardiogram: QRS axis of 90° , tall R wave in V₁ in the absence of an S wave and aspecific repolarization disturbances.

In **chapter 10**, QRS duration is evaluated in 90 patients after total correction of tetralogy of Fallot who undergo pulmonary valve replacement for severe pulmonary regurgitation. Prolonged QRS duration is a frequent finding in patients with tetralogy of Fallot and is associated with RV dilatation due to pulmonary regurgitation. In such cases pulmonary valve replacement is known to reduce QRS duration. However, the position of QRS duration in timing surgery is subject of debate. In the study presented in this chapter, QRS duration was measured pre-operatively and 6 months after pulmonary valve replacement. The patients with a QRS duration >180 ms, either pre- or post-operatively, showed worse survival characteristics as compared to patients with a QRS duration ≤ 180 ms. More specifically, after multivariable correction, prolonged post-operative QRS duration and a lack of peri-operative improvement in QRS duration was strongly associated with adverse patient outcome. Therefore, pulmonary valve replacement should be considered before severe QRS prolongation occurs.

Although classical vectorcardiography provides a large amount of information about cardiac electrical properties, it was largely abandoned in clinical cardiology due to time-consuming recording techniques. The introduction of conversion algorithms to convert the standard 12-lead surface ECG into a vectorcardiogram, renewed the interest for vectorcardiography derived variables. In order to obtain normal limits of two of these variables, the spatial ventricular gradient and the spatial QRS-T angle were calculated from 660 normal standard electrocardiograms. The results of this analysis are presented in **chapter 11**. Both variables differ significantly between male and female subjects. Male subjects typically have wider QRS-T angles and larger ventricular gradients. In addition, the spatial ventricular gradient tends to reduce in response to increases in heart rate.

Clinical application of the ECG-derived ventricular gradient in patients with RV pressure overload due to pulmonary hypertension is discussed in **chapter 12**. In a previous study, it was demonstrated that projection of the spatial ventricular gradient on the x-axis (VG_x) provided the best diagnostic criterion for diagnosis of elevated pulmonary pressures in a selected population of idiopathic pulmonary arterial hypertension patients. In this chapter

the value of the VGx for diagnosis and assessment of patient prognosis was determined in a heterogeneous population of suspected pulmonary hypertension patients. A reduced VGx was significantly associated with increased risk of pulmonary hypertension. The discriminative power of the VGx between normal and elevated pulmonary pressure strongly depended on the presence of underlying cardiovascular disease. Interestingly, mortality risk was significantly increased in patients with a severely reduced VGx. This indicates that the VGx may be a promising novel tool for the assessment of RV overload due to pulmonary hypertension.

CONCLUSIONS

The right ventricle is an indispensable part of human circulation. Its importance remains firmly established in a steeply increasing number of investigations. Many facets of RV development, anatomy and function are still unknown. In this thesis, the right ventricle was further characterized in three areas of cardiovascular research: Embryonic development, imaging and electrocardiography.

Orchestrated contribution of the anterior heart field to the developing OFT is required for normal positioning of the aorta and pulmonary artery. Whereas early in development the (future) pulmonary trunk has a left-caudal position, the continuing contribution of cellular components from the anterior heart field to the subpulmonary myocardium, results in a rotational motion of the OFT and normal positioning of the pulmonary artery. Disruption of this process is likely to be related to the occurrence of congenital OFT abnormalities such as tetralogy of Fallot and transposition of the great arteries. The anterior heart field also plays a crucial role in normal development of the right ventricle. However, other extra-cardiac cell-populations are also relevant for the difference in morphology between the left and right ventricle. The epicardium and epicardium-derived cells play an important role in ventricular compaction as a result of epicardium-myocardium interaction, thus providing an additional explanation for the differences between the left and right ventricle.

The evolution of cardiovascular imaging modalities greatly improved RV function assessment. Nonetheless, uncertainties exist about the way novel imaging techniques should be implied in clinical practice. Moreover, it is unclear if novel measures of RV function are, by definition, superior to conventional techniques. In selected situations, conventional echocardiographic assessment of the right ventricle may be useful. However, RV longitudinal strain assessment may be a more reliable method to quantify RV function in congenital as well as acquired heart disease, specifically in situations of subtle but relevant RV dysfunction. Furthermore, RV longitudinal strain seems to provide a sensitive measure for follow-up of patients prone to development of RV failure. CMR is still regarded the gold-standard for RV functional assessment. In patients with a systemic right ventricle, CMR investigations showed that an abnormal ventricular response to stress was a frequent finding. The clinical implica-

tions of this finding were unclear. This thesis demonstrates that the inability to increase ejection fraction during stress is associated with adverse outcome in patients with transposition of the great arteries and a systemic right ventricle.

The standard 12-lead electrocardiogram can provide valuable information in patients suspected of RV disease. Characteristic patterns can arise as a consequence of either pressure or volume overload. A rightward rotation of the QRS-axis, in patients who are followed regularly at the out-patient clinic may be the result of pulmonary hypertension and increased RV pressure. Furthermore, pulmonary regurgitation evokes RV dilatation and prolongation of QRS duration in patients after total correction of tetralogy of Fallot. A QRS duration $>180\text{ms}$ and the lack of peri-operative improvement in QRS duration identifies patients at risk for adverse post-operative outcome. Although the standard 12-lead electrocardiogram can be helpful in patient assessment, most ECG-derived criteria for detection of RV pressure overload lack sensitivity. With use of computer algorithms, the standard ECG can be converted to a three-dimensional vectorcardiogram. The QRS-T angle and ventricular gradient (VG) are general descriptors of electrical activity of the heart and can be calculated from the vectorcardiogram. The VGx can be used to detect elevated RV pressure in patients suspected of pulmonary hypertension. Moreover, a severely reduced VGx is associated with increased mortality in this patient population.

FUTURE PERSPECTIVES

Although major achievements have been made in RV function assessment in recent years, after RV dysfunction has been established, treatment options are frequently limited. In situations of RV pressure overload, medical therapies aimed at functional improvement of the right ventricle are currently lacking. Better understanding of the right ventricle on a fundamental level is imperative for the development of novel drugs. Research in embryology provides valuable information about the “building blocks” of the right ventricle and can help explain how RV cardiomyocytes interact with their surrounding. Furthermore, such research is essential for the identification of genes which are relevant for normal RV anatomy and function. An interesting challenge for developmental research will be the identification of mechanisms that guide the interaction between epicardium, or epicardium-derived cells, and RV myocardium. Specifically the role of the extra-cellular matrix will be of interest within this context, since this may be a promising target for drug- as well as cell-based therapies.

The important role of RV function assessment in patients with cardiac disease is beyond debate. To further optimize risk stratification, research is currently conducted to find out which investigations should be performed in clinical practice. More than in the left ventricle, it should be noted that response to loading conditions forms an integral part of RV function. By convention, most measurements derived from current cardiovascular imaging techniques

do not incorporate this loading response. However, with recent technological improvements in echocardiography and magnetic resonance imaging it would be feasible to investigate this aspect of RV function. Furthermore, the number of possible RV function measurements is vastly increasing. It would be of interest to perform large studies aimed at providing a core-set of variables that demonstrate the best association with patient outcome.

The introduction of ECG-derived vectorcardiography renewed the interest in classical vectorcardiographic variables. In contrast with ECG diagnosis, which mostly relies on qualitative judgment of specific patterns, vector-based diagnosis mainly rests on quantitative measures. This property makes vectorcardiography an excellent tool for screening purposes as it facilitates optimization of sensitivity/specificity characteristics depending on the aim of a screening method. With use of computer algorithms, the ECG can be converted into a vectorcardiogram in an automated process. Only small changes in ECG software are required to make measures such as the VGx and the QRS-T angle readily available on the standard ECG. These steps are necessary to expedite the implementation of ECG-derived vectorcardiography in clinical practice, which is currently still a small area in cardiovascular research.

Samenvatting,
Conclusies en Vooruitzicht



SAMENVATTING

In de inleiding van dit proefschrift (**Hoofdstuk 1**) wordt het toenemende belang van meting van rechter hartkamer (RV) functie beschreven. Nog maar kort geleden werd de RV als een misbaar onderdeel van de menselijke bloedsomloop gezien, echter onderzoek in alle velden van de cardiovasculaire wetenschap heeft het belang van normale vorm en functie van de RV bewezen. Recente ontwikkelingsbiologische studies hebben laten zien dat de linker en rechter hartkamer een andere embriologisch achtergrond hebben. De exacte consequenties van deze bevinding zijn nog onduidelijk en daardoor is het ook een belangrijk onderwerp van allerlei onderzoek. RV vorm en functie zijn moeilijk in beeld te brengen en te meten. In het ideale geval zouden we RV volumes, RV hartspier en klepfunctie meten in combinatie met het in kaart brengen van de elektrische eigenschappen en de reactie op verschillende belastingscondities. Recente verbeteringen in beeldvormingstechnieken en electrocardiografie hebben de mogelijkheid geboden om de RV beter te karakteriseren. Desalniettemin is het onduidelijk of deze nieuwe technieken beter zijn dan die op dit moment gebruikt worden. Daarmee dient de positie van nieuwe technieken in de klinische praktijk nog te worden vastgesteld.

In *Deel I* van dit proefschrift worden twee studies beschreven waarin de normale ontwikkeling de RV wordt onderzocht. In **hoofdstuk 2** is het verschil tussen linker en rechter hartspier ontwikkeling onderzocht. De wand van de RV is dunner dan de linker hartkamer bij zoogdieren. Dit verschil is al vroeg in de embryonale ontwikkeling zichtbaar. Eerdere studies lieten al zien dat het epicard een essentiële rol speelt bij de ontwikkeling van de hartkamers. Verstoorde epicardiale ontwikkeling, wat voorkomt bij de $TGF\beta_2$ -knockout muis, leidt tot een dunne hartspier. In potentie zou het epicard ook een rol kunnen spelen in de verschillen tussen de linker en de rechter hartspier. Dit is onderzocht bij wildtype en $TGF\beta_2$ -knockout muizen. Bij de wildtype muizen werd een verschil tussen de linker en rechter hartspier gezien in epicardiale bedekking en vorming van epicard afkomstige cellen. In vergelijking met de linker hartspier werd de rechter hartspier later bedekt door epicard, maar migreerden de epicard afkomstige cellen wel eerder naar binnen. Daarnaast was het aantal epicard afkomstige cellen, wat belangrijk is voor de verdikking van de hartspier, kleiner aan de rechter zijde. Bij $TGF\beta_2$ -knockout muizen waren de epicard afkomstige cellen nauwelijks aanwezig en doordat de linker hartspier in de normale situatie meer uitgebreid wordt voorzien, is het voorstelbaar dat aan deze zijde de meest verregaande afwijkingen werden gezien.

Een nieuw concept voor de ontwikkeling van de uitstroom van het hart wordt besproken in **hoofdstuk 3**. De RV is verbonden met een enkelvoudige uitstroom, die zowel de primitieve aorta als de stam van de arteria pulmonalis bevat. In de normale situatie leidt de embryonale ontwikkeling tot een gescheiden aorta en arteria pulmonalis met respectievelijk een links posterior en rechts anterior positie. Abnormale uitstroom ontwikkeling kan uitmonden in een zij-aan-zij positie en transpositie van de grote vaten. Bij deze studie is de ontwikkeling

van de uitstroom in wildtype (= zonder genetische afwijkingen) muizen onderzocht. Wij hebben gezien dat de toevoeging van hartspierweefsel vanuit het voorste hartveld, onder de 6^e boogarterie, ervoor zorgt dat de stam van de arteria pulmonalis naar rechtsvoor wordt geduwd. Hieruit zouden we kunnen veronderstellen dat de embryonale positionering van de grote vaten een gevolg is van rotationele groei in plaats van spiralisering, wat in eerdere studies werd verondersteld.

In *Deel II* van dit proefschrift wordt de toepassing van cardiovasculaire beeldvormings technieken beschreven bij patienten die risico lopen op RV disfunctie of falen. In hoofdstuk 4 en 5 worden patienten met transpositie van de grote vaten en een rechter systeemkamer onderzocht. Door abnormale embryonale ontwikkeling (zie hoofdstuk 2) is de RV aangesloten op de lichaamsslagader en de linker hartkamer (LV) op de longslagader, precies omgekeerd in vergelijking met de normale situatie. Op de lange termijn kan dit tot ernstige hartkleplekage (=tricuspidalis kleplekkage) leiden door ofwel de aangeboren afwijking zelf of door de chirurgische behandeling ervan. Bij sommige patiënten is er (opnieuw) een operatie nodig om dit probleem op te lossen. Zoals beschreven in **hoofdstuk 4** kan dit doormiddel van een plastiek, waarbij de oorspronkelijke hartklep behouden blijft, of door vervanging met een mechanische kunstklep. Omdat het onbekend was welke strategie het beste is, zijn beide technieken met elkaar vergeleken. Uit studies in andere patientepopulaties is gebleken dat een plastiek in principe de voorkeur heeft boven een vervanging, daarom is bij de huidige studiepopulatie alleen een vervanging gedaan als een plastiek beslist niet mogelijk was. De studiepopulatie bestond uit 16 patienten (plastiek, n=8; vervanging, n=8). Deze benadering heeft tot vermindering van hartkleplekkage geleid en tot verbetering van de (subjectieve) inspanningstolerantie. Helaas werd bij de patienten die een plastiek ondergingen een vrij snel recidief van lekkage gezien. Daarnaast leidde de ingreep niet tot verbetering van RV functie, gemeten met conventionele echotechniek. Om die reden is het maar de vraag of een plastiek de chirurgische behandeling van voorkeur is bij patienten met een RV systeemkamer en ernstige hartkleplekkage.

Het verband tussen stress cardiovasculaire MRI (CMR), een nieuwe techniek om RV disfunctie te onderzoeken, en de prognose van patienten met transpositie van de grote vaten, is beschreven in **hoofdstuk 5**. RV volumina en ejectionfracatie werden gemeten tijdens submaximale inspanning of dobutamine geïnduceerde stress. Uit voorgaande onderzoeken was al gebleken dat de reactie van de RV op inspanning of dobutamine stress afwijkend is. Het was echter onbekend of de mate waarin dit afwijkend was een relatie had met de eventvrije overleving (ziekenhuisopname voor hartfalen, operaties, hartritmestoornissen en overlijden). Dit hoofdstuk laat zien dat het onvermogen van de RV om de functie toe te laten nemen bij inspanning of dobutamine stress is geassocieerd met het frequenter voorkomen van events tijdens het leven. Een dergelijk verband werd bij rustmetingen niet gezien. De afwijkende reactie op inspanning zou een vroeg teken kunnen zijn van RV disfunctie en

gebruikt kunnen worden om risicopatiënten op te sporen. Op het moment wordt onderzocht of medicamenteuze behandelstrategieën werkzaam zijn in deze patiëntencategorie.

De toepassing van RV longitudinale strain wordt beschreven in hoofdstukken 6–8. **Hoofdstuk 6** laat de resultaten zien van RV longitudinale strain meting bij patienten met tetralogie van Fallot. Pulmonaalkleplekkage is een veelvoorkomend probleem bij patienten met een tetralogie van Fallot die een totale chirurgische correctie hebben ondergaan. Wanneer de lekkage ernstig wordt dan kan de RV gaan uitzetten, waarmee de functie achteruit gaat. Conventionele echocardiografie wordt niet aanbevolen voor het volgen van RV functie bij deze patiëntengroep, omdat het niet voldoende zegt over de prognose. Daarom is CMR de aanbevolen beeldvormingstechniek. In dit hoofdstuk wordt beschreven dat RV longitudinale strain verminderd is bij patienten met tetralogie van Fallot. Daarnaast bleek longitudinale strain duidelijk geassocieerd met RV ejectiefraction (gemeten met CMR). Binnen deze patiëntengroep werd geleidelijke verwijding van de RV gezien, met gelijkblijvende ejectiefraction. Tegelijkertijd nam de RV longitudinale strain af, ten teken van afname van RV functie. Daarom zou RV longitudinale strain gezien kunnen worden als een nieuwe techniek, gebaseerd op echocardiografie, waarmee patiënten met tetralogie van Fallot gevolgd zouden kunnen worden.

Hoofdstuk 7 beschrijft hartkamer strain patronen bij patiënten met het syndroom van Marfan. Milde uitzetting van de hartkamers, alsmede verminderde functie van de hartkamers is beschreven bij het syndroom van Marfan. Desalniettemin is hartfalen een zeldzaam ziektebeeld bij dit syndroom en het wordt in dergelijke gevallen meestal veroorzaakt door afwijkingen aan een hartklep. Tijdens deze studie zijn 50 patiënten met het syndroom van Marfan zonder afwijkingen aan de hartkleppen gevolgd en zijn de strainpatronen van zowel de linker als rechter hartkamer gemeten. Hoewel de strainwaarden minder waren in vergelijking met mensen zonder het syndroom van Marfan, bleven de waarden stabiel tijdens het vervolg. Daarnaast werd geen associatie gevonden tussen de strainwaarden en de midden-lange termijn prognose van patiënten. Dit geeft aan dat de geobserveerde strain vermindering voornamelijk geen klinische betekenis lijkt te hebben. Wel zou gepostuleerd kunnen worden dat de combinatie van een lekkende hartklep en het syndroom van Marfan kan leiden tot (versnelde) hartkamerdisfunctie. Dit is in tegenspraak met de hypothese dat het syndroom van Marfan op zichzelf staand ook kan leiden tot belangrijke afwijkingen in de hartspier.

In **hoofdstuk 8** wordt de toegevoegde waarde van het bepalen van de RV functie met behulp van RV strain beschreven in patienten na een acuut myocard infarct. Eerdere onderzoeken hebben aangetoond dat verminderde “annular plane excursion” van de tricuspidalis ring (TAPSE) of RV “fractional area change” (RVFAC) gerelateerd zijn aan een verminderde uitkomst na een acuut myocard infarct. Het was onbekend of het meten van de RV longitudinale strain een betere prognostische waarde in deze patienten populatie zou bieden. Metingen van TAPSE, RVFAC en RV longitudinal strain werden uitgevoerd in een grote groep patienten

(n= 621) met een acuut myocard infarct die behandeld zijn met primaire percutane interventie. Hiermee is de associatie tussen de functie van de RV en de prognose van de patient (overlijden, een ziekenhuisopname wegens hartfalen en recidief hartinfarct) onderzocht. Na multivariabele correctie bleken RVFAC en RV longitudinale strain gerelateerd met de prognose van de patient. Bovendien bleek dat RV longitudinale strain meting, zelfs na correctie voor RVFAC, van grote waarde te zijn voor het inschatten van de prognose van de patiënt. Daarom zou het wenselijk zijn om RV functiemeting middels strain te implementeren in de reguliere echografische beoordeling van patienten na een acuut myocard infarct.

In het *Deel III* van dit proefschrift wordt de toepassing van electrocardiografie bij patienten met een abnormale RV functie besproken. De klassieke toepassing van het electrocardiogram wordt beschreven in de **hoofdstukken 9 en 10**. Daarnaast wordt in **hoofdstuk 11 en 12** een nieuwe gecomputeriseerde electrocardiografische techniek besproken.

Hoofdstuk 9 laat zien op welke wijze de conventionele electrocardiografische criteria gebruikt kunnen worden voor het op spoor komen van pulmonale hypertensie. De verhoogde druk in de RV als gevolg van pulmonale hypertensie kan leiden tot typische veranderingen op het electrocardiogram: een hartas groter dan 90° , een hoge R-top in V1 met afwezigheid van een S-top en de aanwezigheid van repolarisatie stoornissen.

Hoofdstuk 10 beschrijft hoe de QRS duur van 90 patienten met een totale correctie van de tetralogie van Fallot, die vanwege pulmonalisklep lekkage een donorklep hebben gekregen, is geassocieerd met eventvrije overleving. Verlengde QRS duur wordt veel gezien bij patiënten met tetralogie van Fallot en is een gevolg van RV uitzetting door pulmonalisklep lekkage. Een pulmonalisklep vervanging kan leiden tot een verkorting van de QRS duur. Het is, echter, onduidelijk of de QRS duur gebruikt kan worden bij de timing van vervanging van de pulmonalisklep. In dit onderzoek is de QRS duur pre-operatief en 6 maanden na pulmonaalklepvervanging gemeten. Het bleek dat patiënten met een QRS duur >180 ms, pre- of post-operatief, een slechtere prognose hadden in vergelijking met de patienten met een QRS duur ≤ 180 ms. De patiënten die voor de operatie een QRS duur hadden >180 ms, zonder verkorting na de operatie, hadden de slechtste prognose. Aan de andere kant bleken de patiënten met een QRS duur ≤ 180 ms voor de operatie, die een verkorting lieten zien na de operatie, de beste prognose te hebben. In deze laatste groep kwamen zelfs helemaal geen events voor. Daarom zou pulmonalisklep vervanging overwogen moeten worden voordat ernstige QRS duur verlenging ontstaan is.

Hoewel de klassieke vectorcardiografie veel informatie geeft over de elektrische eigenschappen van het hart, is de techniek verlaten binnen de klinische cardiologie, omdat het opnemen van een vectorcardiogram ingewikkeld en tijdrovend is. Echter, de introductie van conversie algoritmen waarmee het standaard 12 afleidingen ECG kan worden omgezet in een vectorcardiogram zorgde voor hernieuwde interesse in vectormaten. Om van twee vectormaten (de QRS-T ruimtewinkel en de ventriculaire gradiënt) de normaalwaarden te kunnen bepalen zijn ze van 660 standaard electrocardiogrammen van gezonde proefpersonen

berekend. In **hoofdstuk 11** worden de resultaten van deze analyse gepresenteerd. Beide variabelen zijn verschillend tussen man en vrouw. Mannen hebben een bredere QRS-T ruimtehoek en een grotere ventriculaire gradiënt ten opzichte van vrouwen. Bovendien neemt de ventriculaire gradiënt af bij toename van de hartslag.

De mogelijke klinische toepassing van deze ECG-afgeleide ventriculaire gradiënt bij patiënten met een RV overbelasting als gevolg van pulmonale hypertensie, is beschreven in **hoofdstuk 12**. In een eerdere studie is aangetoond dat de x-as-geprojecteerde ventricular gradient (VGx) het meest optimale diagnostische criterium is voor het vaststellen van verhoogde pulmonale druk bij patiënten met idiopathische pulmonale arteriële hypertensie. In dit hoofdstuk is de waarde van de VGx, ten aanzien van diagnose en prognose, onderzocht in een heterogene patiëntenpopulatie waarbij pulmonale hypertensie werd vermoed. Hierbij bleek dat een kleine VGx is geassocieerd met een verhoogd risico op de aanwezigheid van pulmonale hypertensie. Het vermogen van de VGx om onderscheid te maken tussen normale en verhoogde pulmonale druk was sterk afhankelijk van de aanwezigheid van een onderliggende cardiovasculaire ziekte. Een interessante bevinding was bovendien dat het overlappende risico in belangrijke mate verhoogd was bij patiënten met een sterk verlaagde VGx. Dit pleit ervoor dat de VGx een belangrijke, nieuwe maat zou kunnen zijn voor de beoordeling van RV overdruk als gevolg van pulmonale hypertensie.

CONCLUSIES

De rechter hartkamer is een onmisbaar onderdeel van de menselijke circulatie. Ondanks dat het belang van de RV wordt bevestigd in een toenemend aantal onderzoeken, zijn tot op heden zijn vele facetten van de RV ontwikkeling, anatomie en functie nog onbekend. In dit proefschrift worden de eigenschappen van de RV verder uitgewerkt binnen drie gebieden van cardiovasculair onderzoek: Embryonale ontwikkeling, beeldvorming en electrocardiografie.

Gereguleerde bijdrage van het voorste hartveld aan de zich ontwikkelende uitstroom is noodzakelijk voor normale positionering van de aorta en de arteria pulmonalis. In het begin van de ontwikkeling heeft (de toekomstige) de stam van de pulmonalis een links-caudale positie. Toevoeging van cellen vanuit het voorste hartveld aan het sub-pulmonale myocard, leidt tot een rotationele beweging van de uitstroom waardoor de arteria pulmonalis in de juiste positie komt. Waarschijnlijk kan verstoring van dit proces leiden tot aangeboren uitstroom afwijkingen, zoals tetralogie van Fallot en transpositie van de grote vaten. Het voorste hartveld blijkt ook een belangrijke rol te spelen in de normale ontwikkeling van de RV, hoewel andere extra-cardiale celpopulaties ook relevant zijn voor de hartspierontwikkeling en het verschil in morfologie tussen de linker en rechter hartkamer. Het epicard en de epicard-afkomstige cellen reguleren de hartspierontwikkeling door middel van epicardium-myocardium interactie,

waarmee een alternatieve verklaring wordt geboden voor het verschil tussen de linker en rechter hartkamer.

De evolutie van cardiovasculaire beeldvormingsmodaliteiten leveren een belangrijke toevoeging aan de beoordeling van RV functie. Desalniettemin is het nog niet uitgekristalliseerd hoe nieuwe technieken in de klinische praktijk kunnen worden toegepast. Daarnaast is het de vraag of de nieuwe maten voor RV functie “per definitie” beter zijn dan de conventionele technieken. In bepaalde situaties blijkt dat conventionele echocardiografie van de RV van toegevoegde waarde is. Echter, RV longitudinale strain bepaling is mogelijk een meer betrouwbare methode om RV functie te kwantificeren zijn bij zowel aangeboren als verworven hartziekten, specifiek bij patiënten met subtiele maar relevante RV disfunctie. Tevens lijkt RV longitudinale strain een geschikte meting te zijn voor het volgen van patiënten die vatbaar zijn voor de ontwikkeling van verminderde RV functie. CMR wordt nog steeds gezien als de gouden standaard voor bepaling van de RV functie. CMR onderzoek heeft laten zien dat er veelal een abnormale ventriculaire reactie op inspanning optreedt bij patiënten met een rechter systeemkamer. De klinische relevantie van deze bevinding was nog niet bekend. In dit proefschrift wordt aangetoond dat het onvermogen tot het vergroten van de ejectionfrac-tie gedurende inspanning geassocieerd is met een ongunstige uitkomst.

Het standaard 12-afleidingen electrocardiogram kan waardevolle informatie geven bij patiënten met mogelijk RV pathologie. Als gevolg van een verhoogde druk of toename van het volume kunnen karakteristieke patronen ontstaan. Bij patiënten die regelmatig op de polikliniek gezien worden kan een rechter asdraai het gevolg zijn van pulmonale hypertensie en verhoogde RV druk. Daarnaast leidt pulmonalisklep lekkage tot RV uitzetting en verlenging van de QRS duur bij patiënten na een totale correctie van tetralogie van Fallot. Het blijkt dat een QRS duur >180 ms en het uitblijven van peri-operatieve verkorting van de QRS duur de patiënten identificeert die een verhoogd risico hebben op een negatieve post-operatieve uitkomst. Ondanks dat het standaard 12-afleidingen electrocardiogram een bijdrage kan leveren aan de beoordeling van patiënten, zijn de meeste ECG-afgeleide criteria om RV overdruk vast te stellen weinig sensitief. Met het gebruik van computeralgoritmen kan het standaard electrocardiogram worden omgezet in een driedimensionaal vectorcardiogram. De QRS-T ruimtehoek en de ventriculaire gradiënt (VG) geven een algemene omschrijving van de elektrische activiteit van het hart en kunnen berekend worden uit het vectorcardiogram. De VGx kan gebruikt worden om verhoogde RV druk vast te stellen bij patiënten met een verdenking op pulmonale hypertensie. Bovendien is een sterk verminderde VGx geassocieerd met een verhoogde mortaliteit in deze patiëntenpopulatie.

VOORUITZICHT

Ondanks dat er op het gebied van de RV functiemeting grote voortgang is geboekt in de afgelopen jaren, zijn behandelingsopties vaak beperkt wanneer RV disfunctie is ontstaan. Bij het optreden van een RV druk overbelasting is er tot op heden nog geen medische behandeling gericht op de functionele verbetering van de RV. Om nieuwe medicatie te kunnen ontwikkelen is inzicht in de RV op een fundamenteel niveau vereist. Embryologisch onderzoek geeft waardevolle informatie over de “bouwstenen” van de RV en geeft inzicht over de interactie tussen RV hartspiercellen en hun omgeving. Bovendien is dit onderzoek nodig om genen te identificeren die een rol spelen bij de normale RV anatomie en functie. Het identificeren van de mechanismen die leiden de interactie tussen het epicardium, de epicardafkomstige cellen en de RV, is een interessante uitdaging voor het embryonale hartonderzoek. Meer specifiek zal de rol van de extra-cellulaire matrix belangrijk blijken te zijn in dit verband, omdat dit een veelbelovend doel is voor medicamenteuze en cel-gedreven therapie.

Het belang van evaluatie van RV functie bij patiënten met een hartziekte is onmiskenbaar. Resultaten van lopende onderzoeken zullen de risicostratificatie verder optimaliseren en hiermee zal duidelijk worden welke onderzoeken in de klinische praktijk moeten worden toegepast. De reactie op volumebelasting is een integraal deel van de RV functie, meer dan in de linkerventrikel. Echter de meeste metingen binnen de cardiovasculaire beeldvormingstechnieken houden geen rekening met de reactie op volumebelasting. Met de recente technologische verbetering in echocardiografie en CMR is het mogelijk dit aspect van RV functie te onderzoeken. Daarnaast neemt het aantal nieuwe methoden voor RV functie metingen nog altijd toe. Het zou interessant zijn om grote studies uit te voeren om een “standaard set” aan meetwaarden vast te stellen die de beste associatie met prognose hebben.

De introductie van ECG-afgeleide vectorcardiografie heeft de interesse in klassieke vectorcardiografische variabelen hernieuwd. Daar waar ECG diagnostiek vooral gebaseerd is op kwalitatieve beoordeling van specifieke patronen, is vectordiagnostiek meestal gebaseerd op kwantitatieve meting. Deze eigenschap maakt vectorcardiografie een uitstekend instrument voor screeningsdoeleinden, aangezien het de mogelijkheid biedt tot optimalisatie van sensitiviteit en specificiteit verhouding, afhankelijk van het screeningsdoel. Met het gebruik van computer algoritmen kan het ECG automatisch geconverteerd worden naar een vectorcardiogram. Slechts kleine veranderingen in conventionele ECG software zijn nodig om metingen zoals de VGx en de QRS-T hoek te kunnen verkrijgen. Dit is nodig om ECG-afgeleide vectorcardiografie in de klinische praktijk te kunnen implementeren, daar het tot op heden nog een klein gebied is in het cardiovasculaire onderzoek.

