

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/37290> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Hoogslag, Georgette Elise

Title: Deformation imaging and three-dimensional echocardiography : implications on clinical management of patients with ischemic heart disease

Issue Date: 2016-01-26

CHAPTER 9

Summary, conclusions and future perspectives

Samenvatting, conclusies en toekomstperspectieven

List of publications

Dankwoord

Curriculum Vitae



SUMMARY, CONCLUSIONS AND FUTURE PERSPECTIVES

Summary

The general introduction (**Chapter 1**) of this thesis provides an overview of current epidemiology of coronary artery disease with special focus on ST-segment elevation acute myocardial infarction (STEMI). Improvements in treatment of STEMI, including wide use of evidence-based therapy and primary percutaneous coronary intervention, resulting in an improved short-term survival, have led to a growing number of patients with left ventricular (LV) dysfunction and remodeling during follow-up. Consequently, this population has an increased risk of heart failure, re-infarction and (sudden cardiac) death. Conventional 2-dimensional echocardiography is the imaging technique of first choice to evaluate these patients, including the assessment of LV volumes and ejection fraction, diastolic function, functional mitral regurgitation (MR) and right ventricular (RV) dimensions and function. In addition, the role of advanced echocardiographic imaging techniques is introduced, including 2-dimensional speckle-tracking imaging and 3-dimensional echocardiography. The current thesis aims at investigating the role of conventional and advanced echocardiography in the risk stratification of patients with ischemic heart disease, directly after STEMI and in the chronic phase, when heart failure may have developed.

Part I: Echocardiography in ischemic heart disease

In the first part, conventional and advanced echocardiographic techniques are used to address risk stratification of patients with ischemic heart disease, in particular STEMI patients, from the acute phase to 12 months post-myocardial infarction.

Following STEMI, patients with reduced LV function are at risk of ventricular arrhythmias, especially early post-myocardial infarction and in remote myocardial infarction. However, the results of randomized controlled trials including patients immediately after STEMI did not show the benefit of implantable cardioverter defibrillators (ICDs) in this population. LV ejection fraction was an established criterion to select patients for ICD implantation in those trials and is included in current guidelines. However, LV ejection fraction has limited accuracy to identify patients who will benefit from ICD. Evaluation of functional myocardial tissue heterogeneity with novel imaging techniques, including speckle-tracking echocardiography, at the border zone 3 months post-STEMI has been associated with cardiac death and appropriate ICD therapy and, therefore, could identify STEMI patients at risk of ventricular arrhythmias (**Chapter 2**).

Another adverse evolution after STEMI is cardiac remodeling in both the LV and RV. Cardiac remodeling occurs at early stages of myocardial infarction as a consequence of scar formation, infarct expansion and increase in filling pressure. At follow-up, ventricular dilatation may result from further remodeling of residual viable myocardium to maintain stroke volume. RV dilatation occurs particularly in the first 6 months after STEMI. Additionally, changes in LV volumes and function are associated with RV dilatation,

highlighting the interventricular dependence and thereby the importance of assessing both the LV and RV following STEMI. Despite RV remodeling, RV function remains preserved up to 12 months follow-up in the vast majority of patients. The presence of multivessel disease, higher peak cardiac troponin T levels, angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers use at discharge and lower baseline LV and RV function may identify 6-month RV dysfunction (**Chapter 3**) which is by itself associated with poor long-term outcome.

Moreover, routine assessment of MR severity following STEMI may also strengthen risk stratification of ischemic heart disease and may support the selection of patients who might be targeted for strict medical therapy or undergo other treatment options, such as cardiac resynchronization therapy (CRT), percutaneous or surgical approaches of functional MR. Although MR grade changes over time following STEMI, baseline significant MR is still associated with the presence of 12-month significant MR. Importantly, significant MR at follow-up portends a poor prognosis, with higher risk of all-cause and cardiac mortality (**Chapter 4**).

The LV remodeling process after STEMI may differ across several subpopulations. Post-STEMI, patients with diabetes have a poor long-term prognosis compared to non-diabetic patients, despite similar changes in LV volumes and ejection fraction. Speckle-tracking echocardiography is a more sensitive tool to evaluate subtle differences in LV systolic function and shows more impaired LV strain values in diabetic patients post-STEMI compared to non-diabetics (**Chapter 5**). Consequently, echocardiographic assessment of LV global longitudinal strain may be of more clinical value in post-STEMI diabetics than LV ejection fraction.

Quantitative 3-dimensional echocardiographic measurements during dobutamine stress echocardiography could be of help in the identification of coronary artery disease. A suitable measure could be LV excursion, since it reflects is the longitudinal contraction of the LV, which is initially affected during ischemia. Importantly, patients with significant coronary artery disease on angiography demonstrate a worsening in LV excursion from rest to peak stress, while LV excursion remains similar in patients without significant coronary artery disease (**Chapter 6**).

Part II: Echocardiography in chronic heart failure

The second part describes the role of conventional and advanced echocardiography in clinical decision making in patients with ischemic heart disease that developed chronic heart failure.

The golden standard treatment for heart failure is heart transplantation after failure of medical therapy, surgery and/or CRT. CRT has demonstrated to be an effective treatment option in selected heart failure patients by slowing or reversing the LV remodeling process, as well as improving clinical symptoms and long-term outcome. Nevertheless, according to current definitions of CRT response using clinical or echocardiographic endpoints, 20%

to 40% of patients do not respond to CRT. Adding reduction in levels of the biomarker N-terminal pro-brain natriuretic peptide to echocardiographically assessed LV reverse remodeling, creating a new definition of CRT response, may more accurately select the group of patients who truly respond to CRT (**Chapter 7**).

Finally, patients with ischemic heart disease are at increased risk of ventricular arrhythmias. Differences in arrhythmogenic substrate may explain the variable efficacy of ICDs to prevent sudden cardiac death over time. Speckle-tracking echocardiography could be useful in this regard, since it allows assessment of the temporal heterogeneity of segmental myocardial deformation, which may reflect electromechanical heterogeneity of myocardial tissue. This so called mechanical dispersion is associated with the occurrence of ventricular tachycardia in post-STEMI patients (**Chapter 8**). Consequently, fine-tuning of echocardiographic characteristics of patients with ischemic heart disease using LV mechanical dispersion may contribute to the risk stratification of ventricular arrhythmias.

Conclusions and future perspectives

Evaluation of patients with ischemic heart disease using echocardiography is indispensable. Both in the acute setting of STEMI, at follow-up and in the chronic phase during the possible development of heart failure, routine echocardiographic assessment is an essential part of daily clinical practice.

Directly following STEMI, the risk of possible future adverse outcome, such as cardiac remodeling, LV and RV dysfunction, ventricular arrhythmias and all-cause and cardiac mortality, has to be estimated using a combination of clinical and echocardiographic characteristics. Furthermore, during follow-up, assessment of the same echocardiographic measures may provide even better prognostic information. Using this strategy, patients could early be identified in whom strict medical therapy should be targeted and early additional treatment options could be considered. In patients with chronic heart failure, echocardiography may be an additional tool to identify patients who will benefit from one of the several heart failure treatment modalities. Also, therapeutic effect of these modalities should be evaluated using echocardiography.

SAMENVATTING, CONCLUSIES EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Samenvatting

De algemene introductie (**Hoofdstuk 1**) van dit proefschrift geeft een overzicht van de huidige epidemiologie van coronairlijden met speciale aandacht voor ST-segment elevatie acuut myocardinfarct (STEMI). Verbeteringen in de behandeling van STEMI, inclusief het uitgebreide gebruik van evidence-based therapie en primaire percutane coronaire interventie, resulterende in een verbeterde kortetermijnoverleving, heeft geleid tot een groeiend aantal patiënten met linker ventrikel (LV) disfunctie en remodeling gedurende follow-up. Als een gevolg heeft deze populatie een verhoogd risico op hartfalen, re-infarct en (plotse hart-) dood. Conventionele 2-dimensionele echocardiografie is de beeldvormingstechniek van eerste keus om deze patiënten te evalueren, inclusief de beoordeling van LV volumes en ejectiefractie, diastolische functie, functionele mitralisklepinsufficiëntie (mitralisklepregurgitatie, MR) en rechter ventrikel (RV) dimensies en functie. Bovendien is de rol van geavanceerde echocardiografische beeldvormingstechnieken geïntroduceerd, waaronder 2-dimensionele speckle-tracking beeldvorming en 3-dimensionele echocardiografie. Het huidige proefschrift heeft als doel de rol van conventionele en geavanceerde echocardiografie te onderzoeken in de risicostratificatie van patiënten met ischemisch hartlijden, direct na STEMI en in de chronische fase, wanneer hartfalen zich mogelijk heeft ontwikkeld.

Deel I: Echocardiografie in ischemisch hartlijden

In het eerste deel worden conventionele en geavanceerde echocardiografische technieken gebruikt gericht op de risicostratificatie van patiënten met ischemisch hartlijden, voornamelijk in STEMI-patiënten, vanaf de acute fase tot 12 maanden na het myocardinfarct.

Na een STEMI lopen patiënten met een verminderde LV functie het risico op ventriculaire aritmieën, vooral vroeg na een myocardinfarct en lang na een myocardinfarct. Desalniettemin lieten de resultaten van gerandomiseerde trials die patiënten direct na een STEMI includeerden, geen voordeel zien van een implanteerbare cardioverter defibrillator (ICD) in deze populatie. LV ejectiefractie was een gestaafd criterium om patiënten te selecteren voor ICD-implantatie in die trials en is geïnccludeerd in huidige richtlijnen. Echter, LV ejectiefractie heeft een beperkte nauwkeurigheid om patiënten te identificeren die baat zullen hebben van een ICD. Evaluatie van functionele myocardweefselheterogeniteit met nieuwe beeldvormingstechnieken, zoals speckle-tracking echocardiografie, van de peri-infarctzone 3 maanden na STEMI is geassocieerd met cardiale dood en terechte ICD-therapie en zou daarom STEMI-patiënten kunnen identificeren die risico lopen op ventriculaire arritmieën (**Hoofdstuk 2**).

Een andere ongunstige ontwikkeling na STEMI is cardiale remodeling in zowel de LV

als RV. Cardiale remodeling doet zich voor in de vroege fases van een myocardinfarct als gevolg van littekenformatie, infarctexpansie en verhoging van vullingsdrukken. Gedurende follow-up kan ventriculaire dilatatie ontstaan door verdere remodeling van residueel levend myocard om zo het stroke volume te handhaven. RV dilatatie ontstaat vooral in de eerste maanden na STEMI. Bovendien zijn veranderingen in LV volumes en functie geassocieerd met RV dilatatie. Deze gegevens ondersteunen de interventriculaire afhankelijkheid en daarmee het belang van de beoordeling van zowel de LV als RV na STEMI. Ondanks RV remodeling blijft de RV functie behouden tot 12 maanden follow-up in de overgrote meerderheid van de patiënten. De aanwezigheid van meervatslijden, hogere peak troponine T-waarden, het gebruik van angiotensine-converterend-enzymremmers/ angiotensine-receptorblokkers bij ontslag en lagere baseline LV en RV functie kunnen RV disfunctie na 6 maanden identificeren (**Hoofdstuk 3**) welke zelf geassocieerd is met slechte langetermijntkomsten.

Verder kan de routinematige beoordeling van de ernst van MR na STEMI ook de risicostratificatie van ischemisch hartlijden versterken en de selectie van patiënten ondersteunen die mogelijk een doelwit kunnen zijn voor strikte medische therapie of die eventueel andere behandelingsmogelijkheden kunnen ondergaan, zoals cardiale resynchronisatietherapie (CRT), percutane of chirurgische benaderingen van functionele MR. Hoewel de graad van MR verandert over tijd na STEMI is baseline significante MR alsnog geassocieerd met de aanwezigheid van significante MR na 12 maanden. Belangrijker, significante MR gedurende follow-up voorspelt een slechte prognose met hogere risico's op totale en cardiale mortaliteit (**Hoofdstuk 4**).

Het LV remodelingsproces na een STEMI kan verschillen tussen diverse subpopulaties. Na een STEMI hebben patiënten met diabetes een slechtere langetermijnprognose vergeleken met patiënten zonder diabetes ondanks overeenkomstige veranderingen in LV volumes en ejectiefractie. Speckle-tracking echocardiografie is een sensitiever hulpmiddel om subtiele verschillen in LV systolische functie te evalueren en laat meer gestoorde LV strainwaarden zien in diabetespatiënten na STEMI in vergelijking met niet-diabeten (**Hoofdstuk 5**). Daarom kan de echocardiografische beoordeling van LV globale longitudinale strain meer klinische waarde hebben bij diabeten na STEMI dan die van LV ejectiefractie.

Kwantitatieve 3-dimensionele echocardiografische metingen gedurende dobutamine stress echocardiografie zou behulpzaam kunnen zijn in de identificatie van coronairlijden. Een geschikte meting zou LV excursie kunnen zijn, gezien deze de longitudinale contractie van de LV reflecteert welke initieel aangedaan is gedurende ischemie. Gewichtiger, patiënten met belangrijk coronairlijden op angiografie tonen een verslechtering in LV excursie van rust tot piekstress, terwijl de LV excursie gelijk blijft in patiënten zonder belangrijk coronairlijden (**Hoofdstuk 6**).

Deel II: Echocardiografie in chronisch hartfalen

Het tweede deel beschrijft de rol van conventionele en geavanceerde echocardiografie in de klinische besluitvorming bij patiënten met ischemisch hartlijden die chronisch hartfalen hebben ontwikkeld.

De gouden standaard voor de behandeling van hartfalen is harttransplantatie na het falen van medische therapie, chirurgie en/of CRT. CRT heeft aangetoond een effectieve behandelingsoptie te zijn in geselecteerde hartfalenpatiënten door het vertragen of omkeren van het LV remodelingsproces evenals door het verbeteren van de klinische symptomen en langetermijntoekomst. Desalniettemin reageert 20% tot 40% van de patiënten niet op CRT volgens de huidige definities van CRT-respons gebaseerd op klinische of echocardiografische eindpunten. Door verlaging in de waarden van de biomarker N-terminal pro-brain natriuretisch peptide toe te voegen aan de echocardiografisch gemeten omgekeerde LV remodeling, daarmee een nieuwe definitie van CRT-respons creërend, kan meer accuraat de groep van patiënten geselecteerd worden die werkelijk reageert op CRT (**Hoofdstuk 7**).

Tot slot hebben patiënten met ischemisch hartlijden een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën. Verschillen in het aritmogene substraat kunnen de wisselende werkzaamheid van ICDs over de tijd om plotse hartdood te voorkomen, verklaren. Speckle-tracking echocardiografie zou nuttig kunnen zijn in dit verband, aangezien deze de temporele heterogeniteit van segmentele myocarddeformatie toelaat te beoordelen, welke de elektromechanische heterogeniteit van myocardweefsel kan reflecteren. Deze zogenaamde mechanische dispersie is geassocieerd met het optreden van ventriculaire tachycardie in patiënten na STEMI (**Hoofdstuk 8**). Daarom kan het in details meten van echocardiografische karakteristieken van patiënten met ischemisch hartlijden met behulp van LV mechanische dispersie bijdragen aan de risicostratificatie van ventriculaire aritmieën.

Conclusies en toekomstperspectieven

Evaluatie van patiënten met ischemisch hartlijden middels echocardiografie is onontbeerlijk. Zowel in de acute fase van een STEMI, gedurende follow-up en in de chronische fase wanneer mogelijk hartfalen heeft ontwikkeld, is de echocardiografische beoordeling een essentieel onderdeel van de dagelijkse klinische praktijk.

Direct na STEMI moet het risico op een mogelijke toekomstige nadelige uitkomst, zoals cardiale remodeling, LV en RV disfunctie, ventriculaire aritmieën en totale en cardiale mortaliteit, geschat worden met behulp van een combinatie van klinische en echocardiografische karakteristieken. Verder kan gedurende de follow-up de boordeling van dezelfde echocardiografische parameters nog betere prognostische informatie verschaffen. Met deze strategie kunnen patiënten mogelijk eerder geïdentificeerd worden bij wie strikte medische therapie tot doel gesteld moet worden en aanvullende behandelingsopties kunnen worden overwogen. Bij patiënten met chronisch hartfalen

kan echocardiografie een additionele waarde hebben om patiënten te identificeren die baat zullen hebben van een van de vele hartfalenbehandelingsmodaliteiten. Tevens zou het therapeutische effect van deze modaliteiten moeten worden geëvalueerd met echocardiografie.

LIST OF PUBLICATIONS

Hoogslag GE*, Abou R*, Joyce E, Boden H, Kamperidis V, Regeer MV et al. Comparison of Changes in Global Longitudinal Peak Systolic Strain After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2015;116:1334–9.

* Both authors contributed equally to this work

Joyce E*, **Hoogslag GE***, Al Amri I, Debonnaire P, Katsanos S, Bax JJ et al. Quantitative Dobutamine Stress Echocardiography Using Speckle-Tracking Analysis versus Conventional Visual Analysis for Detection of Significant Coronary Artery Disease after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2015.

* Both authors contributed equally to this work

Veltman CE, van der Hoeven BL, **Hoogslag GE**, Boden H, Kharbanda RK, de Graaf MA et al. Influence of coronary vessel dominance on short- and long-term outcome in patients after ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2015;36:1023–30.

Leong DP, **Hoogslag GE**, Piers SR, Hoke U, Thijssen J, Ajmone Marsan N et al. The relationship between time from myocardial infarction, left ventricular dyssynchrony, and the risk for ventricular arrhythmia: speckle-tracking echocardiographic analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:470–7.

Veltman CE, **Hoogslag GE**, Kharbanda RK, de Graaf MA, van Zwet EW, van der Hoeven BL et al. Relation between coronary arterial dominance and left ventricular ejection fraction after ST-segment elevation acute myocardial infarction in patients having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014;114:1646–50.

Hoogslag GE*, Haeck ML*, Velders MA, Joyce E, Boden H, Schalij MJ et al. Determinants of right ventricular remodeling following ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2014;114:1490–6.

* Both authors contributed equally to this work

Hoogslag GE, Thijssen J, Hoke U, Boden H, Antoni ML, Debonnaire P et al. Prognostic implications of left ventricular regional function heterogeneity assessed with two dimensional speckle tracking in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and depressed left ventricular ejection fraction. *Heart Vessels* 2014;29:619–28.

Debonnaire P, Thijssen J, Leong DP, Joyce E, Katsanos S, **Hoogslag GE** et al. Global longitudinal strain and left atrial volume index improve prediction of appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014;30:549–58.

Cobbaert CM, Bootsma M, Boden H, Ahmed TA, **Hoogslag GE**, Romijn FP et al. Confounding factors in the relation between high sensitivity cardiac troponin T levels in serum and infarct size of patients with first ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2014;172:e3–e5.

Abate E, **Hoogslag GE**, Leong DP, Bertini M, Antoni ML, Nucifora G et al. Association between multilayer left ventricular rotational mechanics and the development of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:239–48.

Joyce E, Leong DP, **Hoogslag GE**, van Herck PL, Debonnaire P, Abate E et al. Left ventricular twist during dobutamine stress echocardiography after acute myocardial infarction: association with reverse remodeling. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014;30:313–22.

Joyce E, **Hoogslag GE**, Leong DP, Debonnaire P, Katsanos S, Boden H et al. Association between left ventricular global longitudinal strain and adverse left ventricular dilatation after ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:74–81.

Hoogslag GE, Hoke U, Thijssen J, Auger D, Ajmone Marsan N, Wolterbeek R et al. Clinical, echocardiographic, and neurohormonal response to cardiac resynchronization therapy: are they interchangeable? *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36:1391–401.

Rodrigo SF, van Ramshorst J, **Hoogslag GE**, Boden H, Velders MA, Cannegieter SC et al. Intramyocardial injection of autologous bone marrow-derived ex vivo expanded mesenchymal stem cells in acute myocardial infarction patients is feasible and safe up to 5 years of follow-up. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;6:816–25.

Kortekaas KA*, **Hoogslag GE***, de Boer RA, Dokter MM, Versteegh MI, Braun J et al. Galectin-3 and left ventricular reverse remodelling after surgical mitral valve repair. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1011–8.

* Both authors contributed equally to this work

Boden H, Ahmed TA, Velders MA, van der Hoeven BL, **Hoogslag GE**, Bootsma M et al. Peak and fixed-time high-sensitive troponin for prediction of infarct size, impaired left ventricular function, and adverse outcomes in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction receiving percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2013;111:1387–93.

Joyce E, **Hoogslag GE**, Leong DP, Fox K, Schalij MJ, Ajmone Marsan N et al. Association between discharge heart rate and left ventricular adverse remodelling in ST segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart* 2013;99:556–61.

Abate E, **Hoogslag GE**, Antoni ML, Nucifora G, Delgado V, Holman ER et al. Value of three-dimensional speckle-tracking longitudinal strain for predicting improvement of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2012;110:961–7.

Haeck ML*, **Hoogslag GE***, Rodrigo SF, Atsma DE, Klautz RJ, van der Wall EE et al. Treatment options in end-stage heart failure: where to go from here? *Neth Heart J* 2012;20:167–75.

* Both authors contributed equally to this work

Antoni ML, **Hoogslag GE**, Boden H, Liem SS, Boersma E, Fox K et al. Cardiovascular mortality and heart failure risk score for patients after ST-segment elevation acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (Data from the Leiden MISSION! Infarct Registry). *Am J Cardiol* 2012;109:187–94.

Antoni ML, Boden H, **Hoogslag GE**, Ewe SH, Auger D, Holman ER et al. Prevalence of dyssynchrony and relation with long-term outcome in patients after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011;108:1689–a96.

DANKWOORD

De artikelen in dit proefschrift zijn tot stand gekomen op de afdeling cardiologie van het Leids Universitair Medisch Centrum. Graag wil ik de volgende mensen bedanken die mij hebben bijgestaan tijdens mijn promotietraject.

Firstly, Victoria, thank you so much for all you have done for me. You helped me developing from a med school student to a young research fellow. I will never forget the valuable journal clubs and the advice not to practice research like a slot machine trying to hit “lemon lemon lemon”. In line, Jeroen and Nina, thank you for your support and constructive comments on my manuscripts. Bedankt voor de opstap naar de toekomst.

Uiteraard wil ik alle stafleden, het stafsecretariaat, de echolaboranten (dank voor de gezelligheid in de rekenkamer), de verpleging op de afdeling cardiologie en alle overige medewerkers van het hartcentrum bedanken.

Collega's uit de Tuin, Caroline, Ibtihal, Gijs, Sebastiaan, Thijs, Helèn, Marieke, Ulas, Louisa, Marlieke, Eleanore, Carine, Sander, Jeffrey, Kees, Joep, Hans, Aafke, Imke, Mand, Michiel, Philippe, Madelien, Maurits, Lotte, Melina, Vanessa, Brian, Said, Niek, Dennis, Mark, Eline, Fleur, Joella en Sum-Che. Dank voor alle gezelligheid, zowel binnen als buiten de Tuin. MISSION! team including, dank dat jullie niet van mijn zijde weken tijdens de inclusie van patiënten voor een 3D echocardiogram. Dear colleagues “from abroad”, Arnold, Dominique, See Hooi, Elena, Emer, Darryl, Philippe, Spiros and Vasileios, thank you for the inspiring input during the journal clubs, the acquisition of 3D echocardiograms and most of all the very pleasant conversations. Louisa, veel dank voor de fijne en motiverende begeleiding bij het opstarten van mijn promotietraject. Rachid, dank voor je enthousiasme bij het overnemen van de MISSION! echocardiografieprojecten. Lieve “shared first” co-auteurs, Elena, Emer, Marlieke, Kirsten en Rachid, dank voor de prettige samenwerking en de goede resultaten.

Sharon, Femma, Marleen, Sanne, Madelon, Anne-Mirthe, Joëlle en Dionne, lieve vriendinnen, bedankt voor alle momenten van gezelligheid die me de energie gaven om er weer tegen aangaan te kunnen gaan.

Lieve Char, dank voor de warme thuisbasis tijdens mijn eerste schreden op het promotietraject.

Elke, Judith en Gwen, geneeskundebuddies, dank voor de lunch-jes, glazen prosecco en jullie gevoel voor stijl. Gedeelde (promotie)smart is zeker halve smart.

Lieve familie De Bie, dank voor jullie warme onthaal in de familie en de motiverende gesprekken.

Lieve opa en oma en oma, bedankt dat jullie er altijd voor me zijn en me steunen door dik en dun.

Sophie en Robert, ik ben trots op jullie, mijn lieve zus en broer! Matthijs, bij jou is mijn zus in goede handen.

Marie-José en Judith, veel dank dat jullie mijn paranimfen willen zijn. Ik ben blij dat jullie, twee inspirerende en sterke vrouwen, aan mijn zijde willen staan.

Lieve Pieter en Marie-José, bedankt voor jullie onvoorwaardelijke steun. Bij jullie kon en kan ik altijd terecht voor leuke maar ook minder leuke momenten, voor praktisch advies of voor een arm om me heen. Jullie hebben me de bagage meegegeven om dit traject te bewandelen én af te ronden. Dank voor alles.

Liefste Mihály, liefde van mijn leven, jij bent het belangrijkste en dierbaarste wat deze promotie me heeft gegeven. Jij bent er altijd voor mij en steunt me onvoorwaardelijk en met raad en daad. Je hebt me geholpen met alle loodjes van dit traject, tot de laatste aan toe.

CURRICULUM VITAE

De auteur van dit proefschrift werd geboren op 29 januari 1988 in Voorburg. In 2006 behaalde zij cum laude het gymnasiumdiploma aan de Regionale Scholen Gemeenschap Stad en Esch te Meppel. Van 2006 tot en met 2010 studeerde zij geneeskunde aan de Universiteit Leiden. Tijdens haar doctoraal fase was zij in het kader van het Excellente studententraject betrokken bij wetenschappelijk onderzoek naar behandeling van hartfalenpatiënten onder leiding van dr. H.F. Verwey en prof. dr. E.E. van der Wall. Na het cum laude behalen van haar doctoraal examen in 2010 startte haar promotieonderzoek op de afdeling cardiologie in het Leids Universitair Medisch Centrum onder leiding van prof. dr. J.J. Bax, prof. dr. M.J. Schalij en dr. V. Delgado. Haar onderzoek richt zich voornamelijk op de risicostratificatie van patiënten met ischemisch hartlijden middels conventionele en geavanceerde echocardiografie. Een selectie van de onderzoeksresultaten staan beschreven in dit proefschrift. Voor dit onderzoek ontving zij een persoonlijke beurs van het Leids Universitair Medisch Centrum (MD/PhD-beurs). In 2014 hervatte zij de studie geneeskunde aan de Universiteit Leiden met de co-assistentenschappen. Cum laude behaalde zij haar artsexamen in november 2015. Momenteel is zij als arts-assistent aan het werk op de afdeling cardiologie van het Medisch Spectrum Twente in Enschede onder begeleiding van dr. P.M.J. Verhorst.

