

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/28604> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Auger, Dominique

**Title:** Advanced cardiac imaging in heart failure : from subclinical myocardial dysfunction to therapy optimization

**Issue Date:** 2014-09-04

---

## SAMENVATTING EN CONCLUSIES



De introductie van dit proefschrift geeft een uitgebreide beschrijving van de huidige literatuur over de rol van geavanceerde cardiale beeldvorming in verschillende stadia van hartfalen. Twee, voor dit doeleinde, belangrijke beeldvormende technieken worden hier besproken: echocardiografie en cardiale magnetische resonantie. Geavanceerde echocardiografische technieken maken het mogelijk linkerkamer dissynchronie in patiënten met hartfalen te bestuderen en verschaffen hiermee belangrijke prognostische informatie. Zowel de patiënt-selectie voor cardiale resynchronisatie therapie als de optimalisatie van de device-instellingen kunnen hiermee worden gefaciliteerd. Het analyseren van de globaal longitudinale, 2-dimensionale linkerkamer strain kan helpen om vroege stadia van myocard dysfunctie te detecteren in patiënten met diabetes wiens linkerkamer ejectiefraction nog behouden is. Ontwikkelingen in de cardiale magnetische resonantie sequenties hebben de differentiatie in weefseltype verbeterd en hiermee kan zowel de kwantificatie van diffuse fibrose als de vroege detectie van veranderingen in ventriculo-atriale koppeling worden bevorderd.

In Deel 1 werd gekeken naar de prognose van patiënten met hartfalen die behandeld werden met cardiale resynchronisatie therapie. Drie factoren bleken van invloed te zijn op de uitkomst: de mate van linkerkamer dissynchronie, de hoeveelheid en lokalisatie van littekenweefsel en de plaats van linkerkamer draad implantatie. De rol die 3-dimensionale beeldvorming in de evaluatie van deze determinanten op de uitkomst kan hebben, werd bestudeerd in Hoofdstuk 1. Met 3-dimensionale beeldvorming is het verder mogelijk om deze determinanten voor het succes van resynchronisatie therapie gecombineerd te bestuderen. Het voordeel van deze gecombineerde informatie is dat het daarnaast ook prognostische waarde voor toekomstige cardiale resynchronisatie patiënten kan opleveren. Dit was dan ook de hypothese van Hoofdstuk 2. Een respons op cardiale resynchronisatie therapie werd gevonden in 86.3% van de patiënten die op 2- en 3-dimensionale echocardiografie linkerkamer dissynchronie toonden. Daartegenover staat dat 97% van de patiënten zonder significante linkerkamer dissynchronie op een van de typen echo een non-responder was ( $P < 0.001$ ). Daarnaast bleek het bepalen van linkerkamer dissynchronie met beide technieken van toegevoegde waarde te zijn voor het voorspellen van een significant herstel van de linkerkamer vergeleken met het beoordelen hiervan met slechts 1 modaliteit (chi-square 90.18;  $P < 0.001$ ). Daarnaast geeft het gebruik van geavanceerde cardiale beeldvorming een beter inzicht in de mechanismen van het wel of niet reageren op cardiale resynchronisatie therapie zoals wordt laten zien in Hoofdstuk 3. Het bestuderen van de sequentie van de mechanische linkerkamer activatie aan de hand van 2-dimensionale radiaal systolische strain in dit hoofdstuk laat zien dat een resynchronisatie

van deze linkerkamer activatie-sequentie een essentiële determinant is in de uitkomst van de patiënt na device implantatie. Een grondigere analyse van de dissynchronie in deze uitdagende populatie leidt wellicht tot een beter begrip in de pathofysiologische mechanismen hierachter hetgeen weer kan resulteren in verbeterde patiënt selectiecriteria. In Hoofdstuk 4 werd met tissue Doppler imaging laten zien dat de aanwezigheid van linkerkamer dissynchronie binnen 48 uur na implantatie van het cardiale resynchronisatie device geassocieerd is met de lange-termijn uitkomst. In een subgroep van patiënten zonder evidente linkerkamer dissynchronie bij aanvang, kon cardiale resynchronisatie therapie linkerkamer dissynchronie induceren. Naast leeftijd, een ischemische oorzaak van het hartfalen en de linkerkamer ejectiefractie en de New York Heart Association's functionele classificatie bij aanvang, bleek ook de inductie van linkerkamer dissynchronie onafhankelijk te zijn geassocieerd met een verminderde overleving (hazard ratio van 1.247 voor elke 20ms stijging, 95% betrouwbaarheid interval: 1.056-1.474,  $P=0.009$ ). Daarnaast bleek de inductie van linkerkamer dissynchronie eveneens een belangrijke impact te hebben in een populatie van patiënten met een sick sinus syndroom die verwezen waren voor pacemaker implantatie. In Hoofdstuk 5 werd met 2-dimensionale echocardiografie aangetoond dat de inductie van linkerkamer dissynchronie, zoals beoordeeld met radiale strain, onafhankelijk was geassocieerd met een gecombineerde uitkomst van totale mortaliteit en ziekenhuisopname wegens hartfalen (hazard ratio van 3.369 (95% betrouwbaarheidsinterval: 1.732-6.553,  $P<0.001$ ). Hiermee verschaffen geavanceerde cardiale beeldvormingstechnieken een uitgebreide evaluatie van de pathofysiologische aspecten van het hartfalen en leveren ze prognostische informatie in aanvulling op conventionele risicofactoren. In Hoofdstuk 6 werd gekeken naar hoe cardiale beeldvorming de uitkomst in follow-up kan verbeteren door de pace-vertraging bij cardiale resynchronisatie therapie te optimaliseren. Tot dusver bleek het optimaliseren van cardiale resynchronisatie therapie middels ingebouwde device algoritmes en/of echocardiografie niet te leiden tot betere klinische en echocardiografische uitkomsten dan de standaard device instellingen. Harmonisering van de optimale timing, techniek en patiënt selectie kan leiden tot een beter gedefinieerde rol van cardiale resynchronisatie therapie in de dagelijkse praktijk.

Het tweede deel van dit proefschrift onderzocht de mechanische eigenschappen en weefsel karakteristieken in diabetes patiënten. In Hoofdstuk 7 bleken de veranderingen in mechanische eigenschappen van de linkerkamer te zijn gecorreleerd aan een vergroting van de myocardiale extracellulaire inhoud welke hier werd geanalyseerd met post-gadolinium T1 mapping ( $R=-0.701$  tussen 2-dimensionale longitudinale strain en

myocardiale T1 tijd;  $P<0.001$ ). De relatie tussen de linkerkamer ejectiefractie en de T1 tijd bleek echter juist relatief zwak te zijn ( $R=0.14$ ;  $P=0.32$ ). Geavanceerde beeldvorming zoals 2-dimensionale strain en T1 tijd blijken dus beter in staat te zijn subtiele veranderingen in linkerkamer mechanica en myocardiale inhoud te kunnen detecteren dan de conventionele technieken (linkerkamer ejectiefractie, indicatoren van diastolische functie etc.). Hoofdstuk 8 laat vervolgens zien dat geavanceerde indicatoren van diastolisch functioneren zoals de linkerkamer strain rate gedurende de isovolumetrische relaxatie en ook linker atrium strain sterk zijn gecorreleerd aan de aorta pols golf snelheid welke werd gemeten met magnetische resonantie velocimetrie. Deze nieuwe technieken helpen met het definiëren van een eerder stadium van hartfalen waarmee vervolgens nieuwe therapiedoelen ontwikkeld kunnen worden om zo klinisch hartfalen in deze populatie te voorkomen. Concluderend wordt er door geavanceerde cardiale beeldvorming onschatbare informatie verkregen welke nuttig is op ieder stadium van het hartfalen syndroom: identificatie van een eerder stadium van de ziekte, het helpen van het selecteren van patiënten voor cardiale resynchronisatie therapie, het gericht instellen van de therapie in geselecteerde individuen en het leveren van belangrijke prognostische informatie. De toepassing van deze modaliteiten in de context van het hartfalen management is echter nog niet in de richtlijnen opgenomen. Daarnaast is de rol van deze geavanceerde cardiale beeldvorming in de klinische besluitvorming ook nog niet geheel duidelijk gedefinieerd. Toekomstig onderzoek zal de voordelen van klinische besluitvorming gedreven op geavanceerde cardiale beeldvorming moet vaststellen waarbij dan ook rekening gehouden moet worden met de kosteneffectiviteit.