



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Advanced echocardiographic techniques in hereditary cardiac diseases
Hiemstra, Y.L.

Citation

Hiemstra, Y. L. (2021, September 2). *Advanced echocardiographic techniques in hereditary cardiac diseases*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3209228>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3209228>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <https://hdl.handle.net/1887/3209228> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Hiemstra, Y.L.

Title: Advanced echocardiographic techniques in hereditary cardiac diseases

Issue Date: 2021-09-02

Chapter 10

**Samenvatting, conclusies
en toekomstperspectieven**

Samenvatting, conclusies en toekomstperspectieven

Samenvatting

In dit proefschrift hebben we het gebruik van geavanceerde echocardiografische technieken geëvalueerd bij patiënten met erfelijke hartziekten: hypertrofische cardiomyopathie (HCM) en primaire mitralisinsufficiëntie (MI). Daarnaast werden het familiair voorkomen en de pathofysiologie van mitralisklep afwijkingen bij patiënten met primaire MI onderzocht.

In de introductie (**Hoofdstuk 1**) werd de achtergrond van dit proefschrift beschreven. De potentiële rol van verschillende echocardiografische metingen, zoals de 2-dimensionale 'speckle-tracking' echocardiografie, bij het verbeteren van risico stratificatie bij patiënten met HCM en primaire MR wordt besproken. In de introductie wordt ook verder ingegaan op de pathofysiologische processen die leiden tot mitralisklep afwijkingen zoals die gezien worden bij primaire MI en tevens werd de mogelijke genetische component van mitraliskleprolaps besproken.

Deel I: Hypertrofische cardiomyopathie

In het eerste deel van dit proefschrift werden de toegevoegde waarde van verschillende echocardiografische parameters, met name 'speckle-tracking-strain' metingen, onderzocht bij HCM patiënten, met name voor het doel van risico stratificatie.

Het voorspellen van een negatieve uitkomst bij HCM patiënten is nog steeds uitdagend en de risicoscore die momenteel gebruikt wordt, is met name gericht op plotse hartdood, terwijl ook andere negatieve uitkomsten kunnen voorkomen bij deze patiënten. In **Hoofdstuk 2** werden verschillende echocardiografische karakteristieken onderzocht in een groot cohort van 427 HCM patiënten, inclusief linker ventrikel (LV) 'global longitudinal strain' (GLS) en linker atrium volume index (LAVI). Na een lange follow-up werd gekeken naar het gecombineerde eindpunt van mortaliteit (door elke oorzaak), harttransplantation, plotse hartdood en terecht implantable cardioverter defibrillator (ICD) therapie.

LV GLS $< -15\%$ en LAVI $> 34 \text{ ml/m}^2$ waren onafhankelijk geassocieerd met dit eindpunt en gaven een toegevoegde prognostische waarde bovenop de huidige risicofactoren; deze parameters zouden daarom kunnen helpen bij algemene risico stratificatie bij deze patiënten.

Omdat risico stratificatie en de behandeling van plotse hartdood de laatste decennia significant verbeterd is, is ook het natuurlijke beloop van HCM veranderd en zijn negatieve uitkomsten steeds

vaker gerelateerd aan het ontwikkelen van hartfalen. Voorspellers voor het ontwikkelen van hartfalen bij HCM patiënten zijn echter grotendeels niet bekend. In **Hoofdstuk 3** van dit proefschrift, werd de associatie tussen LV-GLS en LAVI en het ontwikkelen van hartfalen geëvalueerd en de echocardiografische veranderingen in de loop van de tijd werden onderzocht in een cohort van 236 patiënten met niet-obstructief HCM. Tijdens een follow-up van 6.5 (4.1-9.8) jaar, ontwikkelden 40 patiënten hartfalen en multivariate analyse liet zien dat dit geassocieerd was met leeftijd, New York Heart Association (NYHA) klasse, LV-GLS en LAVI. Bovendien was LV dysfunctie een progressief fenomeen wat werd aangetoond met een verslechtering van LV-GLS en LAVI in de loop van de tijd voor alle patiënten.

HCM wordt met name gekarakteriseerd door LV hypertrofie, maar vaak is ook de rechter ventrikel (RV) aangedaan. Hoewel RV dysfunctie bekend is als prognostische factor bij verschillende cardiovasculaire aandoeningen, is er niet veel bekend over RV dysfunctie bij HCM patiënten.

Gezien de beperkingen van standaard echocardiografische parameters voor het evalueren van RV grootte en functie, werd in **Hoofdstuk 4** de RV functie bij 267 HCM patiënten geanalyseerd middels RV 4-kamer longitudinale strain (RV4CLS) en de RV vrije wand longitudinale strain (RVFWLS). RV dysfunctie gemeten met RV longitudinale strain was relatief veel voorkomend bij HCM patiënten en gecorreleerd aan LV dysfunctie. Daarnaast waren een verminderde RV4CLS (cut-off waarde -20%) of een verminderde RVFWLS (cut-off waarde -19%) geassocieerd met het gecombineerde eindpunt van mortaliteit (door elke oorzaak) en het ontwikkelen van hartfalen, wat een indicatief is voor een ernstigere vorm van HCM.

Hoewel LV GLS een veelbelovende meting is om LV dysfunctie te detecteren bij HCM patiënten, is het gedeeltelijke afterload-afhankelijk en deze afterload kan variëren bij dezelfde patiënt op verschillende momenten. Daarom is een nieuwe methode ontwikkeld om LV functie te evalueren, waarbij niet alleen LV GLS, maar ook de afterload wordt meegenomen, welke hierbij is gebaseerd op niet-invasieve bloeddrukmetingen. In **Hoofdstuk 5** wordt deze nieuwe methode onderzocht bij HCM patiënten en werden globale en segmentale verschillen vergeleken met gezonde individuen en werd de associatie met een negatieve uitkomst onderzocht. 'Global constructive work', 'global wasted work' en 'global cardiac efficiency' waren allen verminderd bij HCM patiënten in vergelijken met de controle groep. Een verminderde 'global constructive work' (<1730mmHg%) was tevens geassocieerd met een negatieve uitkomst. Tenslotte werden segmentale verschillen in de 'myocardial work' parameters geobserveerd tussen de verschillende HCM fenotypes.

Deel II: Primaire mitralis insufficiëntie

In het tweede deel van dit proefschrift werden patiënten met primaire MI bestudeerd. De ziekte van Barlow en 'fibro-elastic deficiency' (FED) zijn de 2 meest voorkomende etiologieën van primaire MI ten gevolge van mitralisklepprolaps. Hoewel een genetische aanleg voor mitralisklepprolaps beschreven is, wordt er in de huidige praktijk geen systematische familiale screening verricht, bovendien is niet bekend of er verschillen zijn tussen de ziekte van Barlow en FED wat betreft erfelijkheid. Het doel van **Hoofdstuk 6** was daarom om het familiair voorkomen van MI als gevolg van mitralisklepprolaps te onderzoeken, gebaseerd op zelf-gerapporteerde familie anamnese. In een groot cohort van 629 patiënten die in het verleden mitralisklep chirurgie hebben ondergaan vanwege ernstige MI door mitralisklepprolaps, waren 51 patiënten (13%) welke een duidelijke positieve familie anamnese hadden voor MI. In het bijzonder was de familie anamnese voor primaire MI positief bij 26% van de patiënten met de ziekte van Barlow, maar ook bij 8% van de patiënten met FED. Deze resultaten suggereren dat familiale screening overwogen moet worden bij alle patiënten met primaire MI en dat patiënten met een familiair voorkomen van MI verwezen zouden kunnen worden naar de klinisch geneticus voor verder genetisch onderzoek.

De ziekte van Barlow wordt gekarakteriseerd door verdikte mitralisklep bladen en afwijkingen van de mitralisklep annulus. In **Hoofdstuk 7** werden deze karakteristieken bestudeerd in het verloop van de tijd middels 2-dimensionale echocardiografie, bij patiënten met de ziekte van Barlow die uiteindelijk significante MI ontwikkelden welke chirurgie behoefde. Een afwijkende beweging van de mitralisklep annulus (curling), mitralisklep annulus disjunctie en mitralisklep annulus dilatatie waren te zien in de beginfase van de aandoening, ook wanneer er nog geen significante MI was. Significante klepblad veranderingen, zoals verdikking en verlenging waren ook te zien en verergerden in het verloop van de tijd. Deze bevindingen tonen dat de identificatie van mitralisklep annulus afwijkingen standaard deel zou moeten uitmaken van echocardiografisch onderzoek bij patiënten met primaire MI en hun familieleden, ook wanneer er (nog) geen significante MI is. Bovendien zijn deze bevindingen relevant in de keuze van chirurgische strategie en benadrukken deze het belang van remodellering en stabilisatie van de annulus.

Wanneer ernstige primaire MI niet behandeld zou worden, is dit geassocieerd met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit, maar dit kan succesvol behandeld worden met mitralisklepchirurgie.

De timing van deze chirurgie is echter een klinische uitdaging, mede omdat LV ejection fractie (LVEF) en LV dimensie niet sensitief genoeg zijn om subtiele LV dysfunctie te detecteren; bovendien is een goede mitralisklepplastiek afhankelijk van de etiologie van MI en de expertise van de chirurg. In **Hoofdstuk 8** werd aangetoond dat een verminderde LV GLS ($> -20.6\%$) onafhankelijk geassocieerd was met mortaliteit (door elke oorzaak) in een groot cohort van patiënten die mitralisklep chirurgie hadden

ondergaan vanwege primaire MI. Daarom zou dit een nieuwe parameter kunnen zijn waarmee rekening gehouden kan worden bij het stellen van een chirurgische indicatie. Daarnaast was de prognose na chirurgie bij patiënten met de ziekte van Barlow vergelijkbaar met FED patiënten, gecorrigeerd voor leeftijd, ondanks een complexere mitraliskleplastiek.

Conclusies en toekomstperspectieven

Het natuurlijke beloop van erfelijke hartziekten is heterogeen en loopt uiteen van een asymptomatische benigne beloop met normale levensverwachting, tot een plotse hartdood op jonge leeftijd of een harttransplantatie vanwege ernstig hartfalen. Het identificeren van patiënten met zulke negatieve uitkomsten is daarom cruciaal en geavanceerde echocardiografische technieken kunnen helpen om patiënten te identificeren die regelmatig gecontroleerd moeten worden en baat kunnen hebben bij vroegtijdige behandeling.

Bij HCM patiënten werd aangetoond dat GLS een sensitieve marker is om subtiele myocardiale dysfunctie te detecteren, zowel LV als RV dysfunctie, en is tevens gerelateerd aan prognose. Hoe GLS precies gebruikt zou moeten worden in de dagelijkse praktijk en bij het optimaliseren van risicostratificatie bij deze patiënten, moet verder onderzocht worden middels prospectieve studies.

Omdat er voortgaande pogingen zijn om echocardiografische technieken te optimaliseren, is recent 'myocardial work' ontwikkeld en geïntroduceerd als nieuwe parameter voor het evalueren van LV myocardiale prestatie, waarbij niet alleen rekening wordt gehouden met GLS maar ook met de LV afterload. De eerste resultaten van het gebruik van myocardiale work bij HCM patiënten is veelbelovend, maar er is meer onderzoek en ervaring nodig om te bepalen wat de rol zou kunnen zijn bij de behandeling van HCM patiënten.

Bij primaire MI is de pathofysiologie welke leidt tot de mitralisklep afwijkingen nog niet volledig begrepen. Er is een genetische component beschreven, wat ook ondersteund wordt door de resultaten van dit proefschrift, waarbij aangetoond werd dat de prevalentie van familiale MI bij patiënten met primaire MI als gevolg van mitralisklep prolaps relatief hoog is en een genetische component overwogen moet worden. Daarnaast ondersteunen de resultaten van dit proefschrift de hypothese dat mitralisklep annulus afwijkingen cruciaal zijn bij deze pathologie, waarschijnlijk reeds aanwezig in een vroeg stadium van de aandoening en verantwoordelijk voor de progressieve veranderingen van de mitralisklepbladen, welke uiteindelijk leiden tot significante MI. Deze hypothese benadrukt het belang van het identificeren van annulus afwijkingen, met name wanneer familieleden van patiënten met primaire MI wordt onderzocht, omdat familiale screening belangrijk is voor een vroege diagnose zodat patiënten die een verhoogd risico hebben op plotse hartdood geïdentificeerd

worden en de timing van chirurgie verbeterd wordt. Er zijn prospectieve studies nodig met systemische en complete familiale screening om de exacte prevalentie van familiale MI te bepalen, de betrokken genen te ontdekken en meer inzicht te geven in het ontwikkelen van mitralisklep afwijkingen in het verloop van de tijd. Tenslotte, wanneer er sprake is van progressie van MI, kan LV GLS helpen in het identificeren van patiënten met een verhoogd risico op negatieve uitkomsten en daarom ook een nieuwe parameter zijn voor het optimaliseren van timing van chirurgie. Prospectieve studies moeten verder inzicht geven hoe LV GLS de behandeling en chirurgie op maat kan maken, waarbij ook rekening wordt gehouden met de verschillende etiologieën.

