



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Novel imaging insights into cardiac remodeling, myocardial function and risk stratification in cardiovascular disease

Butcher, S.C.

Citation

Butcher, S. C. (2023, September 7). *Novel imaging insights into cardiac remodeling, myocardial function and risk stratification in cardiovascular disease*.

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from:

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

SAMENVATTING, CONCLUSIES EN TOEKOMSTIGE PERSPECTIEVEN

SAMENVATTING VAN DEEL I: niet-invasieve analyse van de rechter ventrikel myocardial work

Hedendaagse methoden om de rechter ventrikel (RV) functie te meten op echocardiografie, waaronder de RV longitudinal strain en tricuspidalis annular plane systolic excursion (TAPSE), houden onvoldoende rekening met de RV afterload en mechanische efficiëntie in hun analyse. In **hoofdstuk 2** werd een nieuwe echocardiografische methode ontwikkeld voor de evaluatie van de RV functie met RV druk curves, gebruikmakend van software wat oorspronkelijk was ontworpen voor de analyse van de linker ventrikel (LV) functie. Bij 22 patiënten met hartfalen en verminderde ejectiefractie die een rechtshartkatheterisatie ondergingen, werd aangetoond dat de evaluatie van RV myocardial work afgeleid van RV druk-strain curves haalbaar was, met uitstekende reproduceerbaarheid. Verder werd aangetoond dat twee parameters van RV myocardial work, de RV global work index en de RV global constructive work, maar niet conventionele parameters van RV systolische functie (RV longitudinal strain, TAPSE, RV fractionele oppervlakte verandering), matig gecorreleerd waren met de slagvolume index, invasief gemeten tijdens rechter hartkatheterisatie.

Hoofdstuk 3 toonde aan dat parameters van RV myocardial work ook geassocieerd waren met verschillende invasieve hemodynamische parameters, waaronder RV stroke work index en de pulmonale vasculaire weerstand, in een cohort van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie en chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie. Bovendien werd aangetoond dat de RV global work index en de RV global constructive significant en niet-lineair geassocieerd waren met mortaliteit, terwijl standaard echocardiografische parameters gerelateerd aan RV functie (als de systolische druk van de longslagader, RV strain, TAPSE, en RV fractional area change) dat niet waren.

SAMENVATTING VAN DEEL II: Nieuwe inzichten in risicofraterificatie van patiënten met hartklepziekten

In deel II, **hoofdstuk 4**, werd aangetoond dat LV remodelering afhankelijk is van de onderliggende pathologie van de bicuspidale aortaklep, waarbij belangrijke verschillen in LV remodelering werden waargenomen tussen patiënten met significante ($\geq$ matige) geïsoleerde aortaklepstenose, geïsoleerde aortaklepregurgitatie en gemengde aortaklepsziekte. Bovendien varieerde de prognostische betekenis van LV geometrische patronen en LV hypertrofie afhankelijk van het type aortaklepsziekte. In patiënten met geïsoleerde aortaklepstenose waren concentrische remodelering, concentrische hypertrofie en excentrische hypertrofie onafhankelijk gerelateerd aan een samengesteld eindpunt van aortaklepreparatie of -vervanging en mortaliteit, terwijl concentrische hypertrofie en excentrische hypertrofie onafhankelijk gerelateerd waren aan het gecombineerde

eindpunt in patiënten met geïsoleerde aortaklepregurgitatie. Verrassend genoeg werd er geen verband waargenomen tussen indices van LV remodelering en uitkomsten in patiënten met gemengde aortaklepziekte.

In **hoofdstuk 5** werd aangetoond dat bij ongeveer een derde van de patiënten met significante aortaklepregurgitatie ten gevolge van een bicuspide aortaklep, er sprake is van linker atriumdilatatie dat onafhankelijk geassocieerd was met een gecombineerd eindpunt van aortaklepreparatie of -vervanging en mortaliteit. De aanwezigheid van linker atriumdilatatie in patiënten met significante aortaklepregurgitatie kan patiënten identificeren met een slechtere subklinische diastolische LV functie en meer kans hebben om klachten te ontwikkelen waardoor chirurgisch ingrijpen noodzakelijk is.

Hoofdstuk 6 toonde aan dat de prevalentie van significante mitralisklepregurgitatie bij patiënten met een bicuspide aortaklep 5% was. Bovendien bleek dat patiënten met een raphe type 1, met fusie van het linker- en niet-coronaire klepblad, significant meer kans hebben op $\geq$ matige mitralisklepregurgitatie als gevolg van prolaps van het voorste mitralisklepblad in vergelijking met andere bicuspide aortaklep fenotypes. Significante mitralisklepregurgitatie was niet geassocieerd met een ongunstige prognose na correctie voor belangrijke verstorende variabelen, behalve voor de subgroep van patiënten met matige tot ernstige aortaklepregurgitatie. Wanneer er wordt gekeken naar de etiologie van mitralisklepregurgitatie, was de aanwezigheid van significante mitralisklepregurgitatie die niet het gevolg was van aortaklepziekte onafhankelijk geassocieerd met verhoogde mortaliteit. Dit suggereert dat de etiologie van significante mitralisklepregurgitatie essentieel is in behandelbare aortaklepziekten. **Hoofdstuk 7** toonde een verhoogde mortaliteit van patiënten met significante bicuspide aortaklepziekte met een LV ejectiefractie $<60\%$ en ondersteunt hiermee recente richtlijnen over aortaklepvervanging in patiënten met ernstige aortaklepstenose en aortaklepregurgitatie met een LV ejectiefractie $<60\%$. Voorheen was data die deze richtlijnen ondersteunden bijna volledig gebaseerd op studies over patiënten met een tricuspide aortaklep. Gezien de jongere leeftijd en het sterk afwijkende comorbiditeitsprofiel van patiënten met een bicuspide aortaklep zijn de resultaten van dit onderzoek belangrijk omdat dit suggereert dat soortgelijke aanbevelingen ook op deze patiëntengroep kunnen worden toegepast. Idealiter zullen gerandomiseerde gecontroleerde studies moeten worden uitgevoerd om te bepalen of asymptomatische patiënten met ernstige bicuspide aortaklepziekte en een LV ejectiefractie $<60\%$ baat hebben bij vroegtijdige vervanging van de aortaklep.

Hoofdstuk 8 toonde aan dat van de pathofysiologische mechanismen (waaronder tricuspidalis regurgitatie [TR] regurgitatie volume, RV grootte, systolische druk van de a. pulmonalis en rechter atriumdruk) op echocardiografie die zijn geassocieerd met significante secundaire TR, alleen ernstige RV disfunctie onafhankelijk geassocieerd was met de aanwezigheid van significante nierinsufficiëntie. Het is mogelijk dat eerdere verbanden tussen significante nierinsufficiëntie en de graad van TR een indicatie waren

van de toegenomen incidentie van RV disfunctie die werd waargenomen bij toenemende ernst van TR. Bovendien bleek de aanwezigheid van ernstige RV disfunctie geassocieerd te zijn met verminderde algehele overleving in patiënten met stadium 1-3 chronische nierziekte, maar niet bij patiënten met stadium 4-5 chronische nierziekte. **Hoofdstuk 9** liet zien dat het aantal secundaire uitkomstbepalende factoren (linker atrium volume index $\geq 60 \text{ ml/m}^2$, atriumfibrilleren, pulmonale arteriële systolische druk $\geq 50 \text{ mmHg}$ en $\geq$ matige TR) sterk geassocieerd zijn met de postoperatieve overleving in patiënten met degeneratieve mitralisklepregurgitatie, waarbij waarschijnlijk patiënten met hoog-risico cardiale fenotypes worden geïdentificeerd. Bovendien bleek de aanwezigheid en het aantal secundaire uitkomstdeterminanten een betere uitkomstdiscriminatie op te leveren dan traditionele klasse I-indicaties voor chirurgie, waaronder de aanwezigheid van symptomen, LV-ejectiefractie $\leq 60\%$ of LV eind-systolische diameter $\geq 40 \text{ mm}$. Deze studie suggereert dat een paradigmaverschuiving in de aanbevelingen voor richtlijnen kan worden overwogen: In aanvulling op het gebruik van klinisch vastgestelde drempelwaarden van de afzonderlijke beeldvormingsparameters voor interventie, kan rekening gehouden worden met het totale cardiale fenotype bestaande uit meerdere prognostisch belangrijke parameters en daarmee de selectie van patiënten voor vroegtijdige chirurgie verbeteren. Bovendien rechtvaardigt de aanwezigheid van meerdere prognostisch belangrijke parameters waarschijnlijk een sterkere aanbeveling voor interventie dan elke parameter afzonderlijk.

CONCLUSIES EN TOEKOMSTIGE PERSPECTIEVEN

Analyse van de RV myocardial work met RV druk-strain curves hebben veel potentieel voor het verbeteren van de kennis over de pathofysiologie van het RV voor de individuele patiënt. Hoewel deze thesis heeft laten zien dat de RV myocardial work bruikbaar is voor risicostratificatie van patiënten met pre-capillaire pulmonale hypertensie, zijn grotere prospectieve studies nodig om deze resultaten te valideren en het faciliteren van uitgebreide multivariabele analyses. Toekomstig onderzoek is ook nodig om de prognostische waarde van RV myocardial work te onderzoeken in patiënten met significante TR, significante mitralisklepregurgitatie, steunharten, hartfalen met bewaarde ejectiefractie en in patiënten met een harttransplantatie. Het potentieel om risicostratificatie te verbeteren in deze belangrijke patiëntengroepen door het voorzien van een meer complete kwantificatie van de RV functie dat rekening houdt met de RV afterload en de mechanische efficiëntie, biedt veel opwindende onderzoeksmogelijkheden.

De oppuntstelling van de hartfunctie en remodelering zijn essentieel in hartklepziekten. Beeldvormingsparameters zijn immers een directe afspiegeling van de hemodynamische belasting door een bepaalde hartklepaandoening. Echter, om de risicostratificatie te verbeteren en de patiëntselectie voor interventie te verfijnen zijn zowel nieuwe beeldvormingstechnieken noodzakelijk als methoden om hoog-risicopatiënten

te identificeren. Daarnaast is verder onderzoek nodig naar patiënten met een bicuspide aortaklep, waarbij een zorgvuldige selectie voor interventie van groot belang is vanwege hun jonge leeftijd en de daarmee samenhangende gevolgen van vroegtijdige aortaklepvervanging. Met name voor dit cohort zijn gerandomiseerde data nodig om de hedendaagse kliniek te onderbouwen, dat tot op heden was gebaseerd op een combinatie van observationele data en deskundigenoordeel.