

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Patiënten die zich presenteren met een ST-segment elevatie myocardinfarct (STEMI) moeten zo spoedig mogelijk door middel van reperfusetherapie behandeld worden. Percutane coronaire interventie (PCI) is de gouden standaard voor de behandeling bij deze patiënten. PCI wordt uitgevoerd op het katheterisatielaboratorium en is gericht op het herstellen epicardiale doorbloeding middels ballonangioplastiek, soms voorafgegaan door verwijdering van het afsluitende stolsel door thrombosuctie en meestal gecombineerd met implantatie van een coronaire stent. De invoering van deze vorm van mechanische revascularisatie, gecombineerd met farmacologische therapieën zoals bètablokkers, angiotensine-converting-enzyme-remmers en statines, heeft geleid tot een enorme verbetering in de uitkomst voor patiënten. Ziekenhuissterfte onder patiënten met STEMI ligt tegenwoordig onder de 5%. Echter, naast voordelen heeft de invoering van PCI ook geleid tot een nieuw probleem. Tussen de 40 en 50% van STEMI patiënten ontwikkelen microvasculaire schade (MVI), gedefinieerd op cardiovasculaire magnetische resonantie (CMR), ondanks de succesvolle behandeling met primaire PCI. Het optreden van MVI is geassocieerd met negatieve remodelering en linker ventrikel dysfunctie, wat leidt tot afgenomen lange-termijns overleving, hogere ziektelast en een verminderde levenskwaliteit. MVI, ook wel aangeduid als no-reflow, wordt daarom aangeduid als de volgende uitdaging binnen de interventiecardiologie. *Deel III* van dit proefschrift richt zich op de beoordeling van coronaire microvasculaire weerstand, de voorspelling van MVI, het histopathologische substraat van CMR-gedefinieerde MVI, evolutie van coronaire vasomotorische functie bij STEMI patiënten, evaluatie van de myocardiale vitaliteit na STEMI, kinetiek van stolling in STEMI patiënten en een potentiële behandeling strategie voor de no-reflow.

Naast patiënten met een acuut myocardiaal infarct, is er ook een groep patiënten met ischemische cardiomyopathie waarbij mechanische revascularisatie ofwel reeds is uitgevoerd of niet mogelijk is door co-morbiditeit of de coronaire anatomie. Ondanks maximale farmacologische therapie houden hun angineuze klachten aan. Deze zogenaamde “geen-optie patiënten” hebben een slechte vooruitzicht omdat er momenteel geen therapie voor hen beschikbaar is. Arteriogenese is een natuurlijk mechanisme gericht op het herstellen van de belemmerde doorbloeding door remodelering van kleine, reeds bestaande collaterale arteriolen. Door arteriogenese ontstaat een circulatiesysteem dat de arteriële occlusie omzeilt, waardoor de symptomen van ischemie en de omvang van het hartinfarct verminderd worden. *Deel III* van dit proefschrift beschrijft de coronaire collaterale circulatie in experimentele modellen en mensen, klinische parameters die geassocieerd zijn met ontwikkeling van collateralen bij patiënten en een experimentele benadering om arteriogenese te stimuleren.

Deel II. Microvasculaire schade na primaire percutane coronaire interventie

De op dit moment beschikbare methoden en parameters voor het bepalen van coronaire microvasculaire weerstand worden beschreven in *Hoofdstuk 1*. Bij patiënten met een acuut myocardinfarct, zijn de op thermodilutie gebaseerde index van de microcirculatie weerstand en de van Doppler-flow afgeleide hyperemische microvasculaire weerstand (HMR) parameters die invasief gemeten kunnen worden op het katheterisatielaboratorium onmiddellijk na revascularisatie. Anatomische en functionele aspecten van de coronaire microcirculatie kunnen bepaald worden door niet-invasieve technieken. Cardiovasculaire magnetische resonantie (CMR) beeldvorming met late gadolinium toediening en positron emissie tomografie (PET) zijn gouden standaard technieken respectievelijk voor beoordeling van microvasculaire schade en kwantificatie van myocardiale bloedstroom. In *hoofdstuk 2* presenteren we een prospectieve klinische studie in 60 patiënten die zich presenteren met een STEMI. HMR, gemeten onmiddellijk na angiografisch geslaagde percutane coronaire interventie (PCI), voorspelt MVI zoals beoordeeld met CMR en verminderde myocardiale bloedstroom zoals gekwantificeerd met PET. Verder hebben we een cut-off bepaald voor HMR (2,5 mmHg / cm · s) voor het voorspellen van uitgebreide microvasculaire schade. In *hoofdstuk 3* hebben gegevens gecombineerd van onze klinische studie met preklinische data om het histopathologische substraat van CMR bevindingen van microvasculaire schade te onderzoeken. Met behulp van deze translationele benadering hebben we aan kunnen te tonen dat de gebieden die na een acuut myocardinfarct op CMR beoordeeld worden als microvasculaire obstructie, in werkelijkheid microvasculaire vernietiging en intramyocardiale hemorrhagie bevatten. *Hoofdstuk 4* beschrijft de temporele evolutie van de coronaire vasomotorische functie in STEMI patiënten zoals beoordeeld door PET in geïnfarceerd en afgelegd myocard van de acute fase tot 3 maanden na een succesvolle PCI. We beschrijven de evaluatie van de myocardiale vitaliteit na een acuut myocardiaal infarct middels op PET bepaalde 'perfusable tissue index', vergeleken met CMR met contrast, in *Hoofdstuk 5*. De kinetiek van belangrijke stollingsparameters in STEMI patiënten behandeld met PCI gedurende een periode van 90 dagen wordt beschreven in *hoofdstuk 6*. We laten zien dat er een disbalans optreedt tussen 'a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type motif no. 13' (ADAMTS13) en von Willebrand factor richting een hypercoagulabele situatie. In *hoofdstuk 7* beschrijven we een preklinisch onderzoek naar de behandeling met recombinant ADAMTS13 in myocardiale ischemie-reperfusie. In een translationele benadering combineerden we resultaten van de varkensstudie en het klinische cohort van STEMI patiënten om de rol van ADAMTS13 in een acuut myocard infarct vast te stellen.

Deel III. Herstel van perfusie door middel van collaterale vaatgroei

Patiënten met coronaire hartziekten hebben een grote heterogeniteit in hun arteriogene reactie op coronaire obstructie. Deze grote verschillen in het vermogen

om een collaterale circulatie te ontwikkelen bestaat ook tussen- en zelfs binnen diersoorten. In *Hoofdstuk 8* presenteren we een overzicht van genetische- evenals omgevingsfactoren van de coronaire collaterale circulatie in experimentele modellen en bij mensen. *Hoofdstuk 9* laat een typisch voorbeeld zien van het klinisch belang van arteriogenese. Deze casus ondersteunt de idee dat arteriogenese het overheersende mechanisme is om de bloedstroom te herstellen naar myocard met een verstoorde doorbloeding. De identificatie van klinische parameters die geassocieerd zijn met collaterale arteriegroei in patiënten wordt besproken in *Hoofdstuk 10*. Verhoogde leukocyten in het bloed en een hoge diastolische bloeddruk zijn gerelateerd aan een slecht ontwikkeld collateraal netwerk en het gebruik van bètablokkers is geassocieerd met goed ontwikkelde collateralen. Tenslotte, laten we in *hoofdstuk 11* zien dat het blokkeren van de interferon alfa en bèta receptor door middel van monoklonale antilichamen arteriogenese versnelt in muizen zonder atherosclerose te beïnvloeden.

Toekomstperspectieven

De prognose van patiënten met ischemische hartziekten is snel en sterk verbeterd in de afgelopen 35 jaar. Microvasculaire schade, ook wel aangeduid de volgende uitdaging in de interventiecardiologie, vormt echter een bedreiging voor het gewenste herstel van STEMI patiënten na primaire percutane coronaire interventie (dotterbehandeling). In dit proefschrift hebben wij laten zien dat intracoronaire fysiologische parameters waardevol zijn voor het voorspellen van het optreden van microvasculaire schade en microvasculaire perfusie tekorten na angiografisch geslaagde primaire PCI. Deze elegante technieken kunnen daardoor dienen voor het identificeren van patiënten met een risico op het ontwikkelen van microvasculaire schade onmiddellijk na primaire PCI. Hierdoor wordt het therapeutisch venster vergroot en bestaat de mogelijkheid om lokaal medicamenten toe te dienen. De volgende stap naar verbetering van de uitkomst bij deze patiënten zijn aanvullende therapeutische strategieën gericht op het reduceren, of indien mogelijk uitroeien, van microvasculaire schade. Verder onderzoek naar het mechanisme van microvasculaire schade is gerechtvaardigd om therapie te kunnen richten op onderliggende pathofysiologie.

Herstel van perfusie in reactie op arteriële obstructie, ook wel arteriogenese genoemd, is potentieel een levensreddend mechanisme. Vanwege de grote heterogeniteit in de arteriogene respons bij mensen, zijn therapeutische strategieën gericht op het versnellen van arteriogenese een welkome aanvulling op het therapeutisch arsenaal van cardiologen die patiënten met vergevorderde ischemische cardiomyopathie behandelen. Bijwerkingen kunnen in sommige gevallen schadelijk zijn, met name bij kwetsbare patiënten zoals die met geavanceerde ischemische cardiomyopathie. Wij hebben een veelbelovende experimentele benadering laten zien waarmee arteriogenese gestimuleerd wordt, zonder gelijktijdige invloed op atherosclerose.