

# VU Research Portal

## Assessing right ventricular function and the pulmonary circulation in pulmonary hypertension

Spruijt, O.A.

2017

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Spruijt, O. A. (2017). *Assessing right ventricular function and the pulmonary circulation in pulmonary hypertension*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

# CHAPTER 12

## Nederlandse samenvatting

OA Spruijt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Afdeling Longziekten, VU Medisch Centrum, Amsterdam



**Nederlandse samenvatting:**

Bij de ziekte pulmonale arteriële hypertensie vindt er remodelering plaats in de kleine pulmonaal arteriën hetgeen leidt tot een vernauwing van het lumen. De remodelering van het arteriële longvaatbed is een complex proces en wordt onder andere gekenmerkt door vasoconstrictie, hyperproliferatie van endotheelcellen en gladde spiercellen alsmede inflammatie. Door de vernauwing van het lumen neemt de weerstand van het longvaatbed toe hetgeen resulteert in een verhoogde druk in de pulmonaal arteriën. De toegenomen weerstand leidt tot een toename van de load op de rechter ventrikel en een toename van de wandspanning. Via een complex adaptatieproces zal de rechter ventrikel zoveel mogelijk zijn functie proberen te behouden. Globaal gesteld zal er in eerste instantie hypertrofie optreden en de contractiliteit van de rechter ventrikel toenemen om het hartminuutvolume zoveel mogelijk te behouden. Wanneer dit onvoldoende gelukt zal er dilatatie optreden ter compensatie hetgeen echter tevens leidt tot een toename van de wandspanning. Uiteindelijk treedt er rechter hartfalen op hetgeen de belangrijkste doodsoorzaak is van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie.

**Vroege herkenning en prognose bij patiënten met pulmonale hypertensie**

De diagnose pulmonale arteriële hypertensie wordt vaak gesteld in een laat stadium van de ziekte. Dit komt omdat de klachten waarmee patiënten zich in eerste instantie presenteren niet specifiek zijn. In de diagnostische fase van patiënten die zich presenteren met onbegrepen dyspneu wordt vaak een CT met contrast vervaardigd van het longvaatbed, bijvoorbeeld ten behoeve van het uitsluiten van longembolieën als mogelijke oorzaak. Het was reeds bekend dat op een dergelijke CT scan ook aanwijzingen kunnen worden gevonden voor de aanwezigheid van pulmonale hypertensie, waarbij de meest onderzochte aanwijzing die is van een vergrootte diameter van de pulmonaal arterie ten opzichte van de diameter van de aorta ascendens. In **hoofdstuk 2** hebben we onderzocht of de voorspellende waarde van een CT met contrast van het longvaatbed kan worden vergroot door de diameter ratio tussen de pulmonaal arterie en de aorta ascendens te combineren met de diameter ratio tussen de rechter ventrikel en linker ventrikel. Het predictiemodel, waarbij de diameter ratio tussen de pulmonaal arterie en de aorta ascendens werd gecombineerd met de diameter ratio tussen de linker en rechter ventrikel had een betere voorspellende waarde voor de aanwezigheid van pulmonale hypertensie dan het predictiemodel met alleen de diameter ratio tussen de pulmonaal arterie en de aorta ascendens.

Uit veel studies is gebleken dat bij de ziekte pulmonale arteriële hypertensie verschillende rechter ventrikel parameters een belangrijke prognostische waarde hebben. In **hoofdstuk 3** hebben we een eenvoudige toepasbare risico score ontwikkeld gebaseerd op een combinatie van metingen van het rechter hart en deze vergeleken met reeds bestaande risico scores. De rechter hart score toonde een goede prognostische waarde en correleerde met algemeen bekende, complexere risicoscores (REVEAL en NIH score).

### **Het meten van de behandel respons bij patiënten met pulmonale hypertensie**

De remodulering van het vaatbed in patiënten met pulmonale arteriële hypertensie leidt tot een toename van de load op de rechter ventrikel. Zoals reeds eerder vermeld is rechter hartfalen de belangrijkste doodsoorzaak van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie hetgeen het belang onderstreept van monitoring van de functie van de rechter ventrikel tijdens de follow-up van patiënten. In **hoofdstuk 4** gaven wij een overzicht van de beschikbare methoden en parameters waarmee de respons van de functie van de rechter ventrikel op therapie het best kan worden gemeten.

Tegenwoordig wordt MRI gezien als de beste beeldvormende techniek voor het meten van de functie van de rechter ventrikel. Deze techniek relatief duur, niet in alle ziekenhuizen beschikbaar en het analyseren van de volumina en de functie van de rechter ventrikel kost relatief veel tijd. Echocardiografie is een goedkopere techniek en is in vrijwel alle ziekenhuizen voor handen. De tweedimensionale functiematen van de rechter ventrikel die met echocardiografie verkregen kunnen worden, kunnen ook relatief sneller worden geanalyseerd. Daarom onderzochten wij in **hoofdstuk 5** of eenvoudige tweedimensionale functiematen van de rechter ventrikel kunnen worden gebruikt voor de monitoring van patiënten met pulmonale hypertensie. Hiertoe vergeleken wij de verandering van tweedimensionale functie maten in de tijd verkregen met echocardiografie met de verandering van de rechter ventrikel ejectie fractie berekend met MRI. Wij vonden een goede relatie tussen tweedimensionale functiematen verkregen met echo en de rechter ventrikel ejectie fractie berekend met MRI. Echter, de verandering van de rechter ventrikel ejectie fractie in de tijd gemeten met MRI kon niet goed worden gevolgd door de tweedimensionale functie maten verkregen met echocardiografie. Onze resultaten suggereren dat echocardiografie onvoldoende sensitief is voor het monitoren van de rechter ventrikelfunctie.

Patiënten met idiopathische pulmonale arteriële hypertensie en een lage diffusie capaciteit van de longen voor koolstofmonoxide (DLCO) hebben een slechtere overleving dan patiënten met

idiopathische pulmonale arteriële hypertensie en een behouden DLCO. Of dit deels wordt verklaart door een slechtere response op pulmonale hypertensie specifieke vasodilatoire therapie was niet bekend. Daarom onderzochten wij in **hoofdstuk 6** de cardiale en hemodynamische response op therapie bij patiënten met idiopathische pulmonale arteriële hypertensie en een verlaagde DLCO. De hemodynamica en functie van het hart van patiënten met idiopathische pulmonale arteriële hypertensie en een lage DLCO was op moment van diagnose niet verschillend van patiënten met idiopathische pulmonale arteriële hypertensie en een behouden DLCO. Beide groepen toonden een verbetering in hemodynamica en functie van het hart met pulmonale hypertensie specifieke vasodilatoire therapie zonder een verslechtering van de oxygenatie in rust en tijdens inspanning. Kortom, patiënten met idiopathische pulmonale arteriële hypertensie en een lage DLCO reageren hetzelfde op pulmonale hypertensie specifieke vasodilatoire therapie in termen van hemodynamica en cardiale functie als patiënten met idiopathische pulmonale arteriële hypertensie en een behouden DLCO.

#### **De toepassing van nieuwe technieken binnen pulmonale hypertensie**

**Hoofdstuk 7** geeft een overzicht van nieuwe beeldvormende technieken en nieuwe toepassingen van bestaande technieken binnen de ziekte pulmonale hypertensie.

Bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie wordt de druk in het longvaatbed gemeten tijdens een rechter hartkatheterisatie. De gevolgen van de toegenomen load op de rechter ventrikel kunnen in beeld worden gebracht met een MRI of een echo van het hart. Echter is het op dit moment niet mogelijk het primaire ziekteproces, de remodelering van het longvaatbed, in beeld te brengen. In **hoofdstuk 8** onderzochten wij of middels 3'-[18F]fluoro-3'-deoxythymidine ([18F]-FLT) positron emissie tomografie (PET/CT) het proces van hyperproliferatie als onderdeel van de remodelering van het longvaatbed kon worden gekwantificeerd in patiënten met idiopathische pulmonale arteriële hypertensie. Vervolgens onderzochten wij met behulp van het monocrotaline ratmodel of [18F]-FLT PET/CT in staat was de remodelering van het vaatbed in de long te volgen, alsmede de effecten van gerichte therapie. De opname van [18F]-FLT in de longen van patiënten met idiopathische pulmonale arteriële hypertensie was significant hoger dan de opname in de longen van controle patiënten en was gerelateerd aan bekende parameters van ziekte-ernst. De opname van [18F]-FLT in de long toonde heterogeniteit tussen patiënten met idiopathische pulmonale arteriële hypertensie. In het monocrotaline ratmodel van pulmonale hypertensie vonden

wij tevens dat een afname van proliferatie geïnduceerd door specifieke therapie (dichloroacetaat en imatinib) leidde tot een proportionele afname in de opname van [18F]-FLT in de long.

Een bekende techniek waarmee het myocard kan worden gekwantificeerd met MRI is Late Gadolinium Enhancement. Een nieuwe techniek om het myocard te kwantificeren in native T1-mapping. Native T1-mapping heeft een aantal voordelen ten opzichte van Late Gadolinium Enhancement. Een van de voordelen is dat voor het maken van de native T1-maps geen contrast hoeft te worden toegediend aan de patiënt tijdens de MRI scan. In **hoofdstuk 9** hebben wij deze techniek toegepast bij patiënten met pre-capillaire pulmonale hypertensie ter karakterisering van het myocard. Native T1-waarden waren verhoogd ter plaatse van de interventriculaire insertiepunten ten opzichte van het septum, de rechter ventrikel vrije wand en linker ventrikel vrije wand. Er werd geen verschil gevonden in native T1-waarden tussen patiënten met idiopathische pulmonale arteriële hypertensie, patiënten met pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met systemische sclerose en patiënten met chronische tromboembolische pulmonale hypertensie. De native T1-waarden ter plaatse van de insertiepunten waren significant gerelateerd aan bekende parameters van ziekte-ernst.

Patiënten met pulmonale arteriële hypertensie kunnen zich vaak minder goed inspannen. Uit onderzoek is gebleken dat de inspanningsintolerantie voornamelijk het gevolg is van circulatoire limitaties. In **hoofdstuk 10** hebben we tijdens een invasieve inspanningstest met behulp van het meten van druk-volume relaties met de zogeheten 'Single Beat methode' onderzocht of er verschillen zijn tussen patiënten met pulmonale hypertensie en controles in de contractiele reserve, oftewel de reserve in contractiliteit van rust naar inspanning. Tevens hebben we de effecten van inspanning op de koppeling tussen de rechter ventrikel en de load tussen beide groepen vergeleken. In tegenstelling tot controles, bleken de patiënten met pulmonale hypertensie geen contractiele reserve te hebben hetgeen leidde tot een verslechtering van de koppeling tussen de rechter ventrikel en de load tijdens inspanning. De contractiele reserve bleek niet te correleren met een recent voorgestelde surrogaat meting van de contractiele reserve, de verandering van de pulmonaal druk tijdens inspanning.





