
Nederlandse samenvatting

Hypertrofische cardiomyopathie (HCM) is een genetische hartziekte die is geassocieerd met meer dan 100 mutaties in genen coderend voor het cardiale contractiele apparaat. HCM is de meest voorkomende oorzaak van spontane hart dood op jonge leeftijd en een belangrijke oorzaak van hartfalen op elke leeftijd. Naast asymmetrische linker ventrikel (LV) hypertrofie, hebben studies begin jaren 90 aangetoond dat HCM ook wordt gekenmerkt door veranderingen in cardiale perfusie en energie huishouding. Deze bevindingen suggereerden dat de pathogenese van HCM zich niet alleen beperkte tot hypertrofie en ongunstige cardiale remodelering. Recentelijk heeft de ontwikkeling van positron emissie tomografie (PET) een nieuw tijdperk geïntroduceerd van cardiale beeldvorming in hartziekten, door middel van accurate, niet invasieve quantificatie van cardiale perfusie en metabolisme. Echter, hoewel PET interessante nieuwe inzichten heeft gebracht, blijft de pathogenese van HCM complex en zijn vele aspecten nog niet opgehelderd. Daarom heeft deze thesis als doel onze kennis te vergroten van de onderliggende ziekte mechanismen van HCM, door met behulp van geavanceerde niet invasieve beeldvormende technieken cardiale perfusie, metabolisme en functie in verschillende fasen van het ziekte proces in kaart te brengen.

Deel I van de thesis onderzocht de aanwezigheid en onderlinge relaties van microvasculaire dysfunctie, inefficiënte cardiale energiehuishouding en contractiele dysfunctie op een globaal en regionaal niveau, in HCM patiënten en 'dragere'. In **Hoofdstuk 2** werd gevonden dat microvasculaire dysfunctie een zeer uitgebreid fenomeen is in HCM en ook cardiale segmenten aantast zonder hypertrofie. Perfusiedefecten konden gerelateerd worden aan de aanwezigheid van contractiele dysfunctie en cardiale verlitteking op een regionaal niveau. Deze bevindingen suggereerden dat microvasculaire dysfunctie een belangrijke component is van het HCM fenotype, en zou tevens kunnen verklaren waarom de ernst van de dysfunctie een grote voorspeller is van klinische achteruitgang en dood in deze patiënten. Daarnaast hadden patiënten met ernstige perfusiedefecten ook meer cardiale verlittekening, wat hen mogelijk gevoeliger maakt voor hartritmestoornissen. **Hoofdstuk 3** onderzocht het verbruik en de productie van energie in HCM harten, en toonde aan dat de energie efficiëntie significant lager is in HCM patiënten vergeleken met gezonde controles. Bovendien werd er niet alleen een minder efficiënte energiehuishouding waargenomen in het gehypertrofieerde septum, maar ook in niet-gehypertrofieerde gebieden. Hoewel een onbalans tussen zuurstofconsumptie en hartfunctie nogal onspecifiek is, lijkt het wel een gevoelige marker te zijn van cardiale pathologie. Een inefficiënte cardiale energiehuishouding wordt immers

ook gezien bij andere cardiomyopathieën, en is prognostisch ongunstig. Belangrijke voorspellers van een inefficiënte cardiale energiehuishouding waren een grote LV massa en een klein slagvolume (SV), wat suggereert dat interventies gericht op het verkleinen van LV massa en vergroten van SV mogelijk therapeutische waarde hebben. In **Hoofdstuk 4** werden asymptomatische dragers (personen zonder LV hypertrofie en klinische symptomen van HCM, maar dragers van een pathogene HCM mutatie) onderzocht met behulp van cardiale beeldvorming om vast te stellen of de microvasculaire dysfunctie en inefficiënte cardiale energiehuishouding vroege ziektemarkers zijn. Er werd aangetoond dat de cardiale perfusie vergelijkbaar is met een gezonde controle populatie. Echter, de dragers leverden reeds minder cardiale arbeid in relatie tot zuurstofgebruik, wat betekent dat een inefficiënte cardiale energiehuishouding vooraf gaat aan fenotype van HCM, en mogelijk een belangrijke determinant is van de HCM pathogenese. Al met al benadrukken deze bevinden in samenhang met eerdere studies de klinische relevantie van een vroege opsporing van abnormale cardiale perfusie en metabolisme in HCM teneinde risicostratificatie en het ontwikkelen en toepassen van (nieuwe) therapieën.

Deel II besprak de effecten van alcohol septum ablatie (ASA) op cardiale perfusie en energie huishouding in HCM patiënten. ASA wordt verondersteld klachten te verminderen in symptomatische HCM patiënten met LV outflow traject (LVOT) obstructie door herstel van de cardiale perfusie. Onderzoek van het exacte werkingsmechanisme kan echter de selectiecriteria verbeteren voor patiënten die in aanmerking komen voor deze interventie. **Hoofdstuk 5** richtte zich specifiek op de endo- en epicardiale microcirculatie in HCM patiënten met LVOT obstructie, voor en na ASA. Er werd aangetoond dat de cardiale perfusie verminderd is met name in de subendocardiale regionen van het hart. Opheffing van LVOT obstructie leidde tot een grote toename van perfusie in absolute term, wat suggereert dat LV wandspanning en nabelasting belangrijke determinanten zijn van cardiale perfusie en HCM. Daarnaast werd gevonden dat ASA de cardiale energie huishouding verbeterde, met name door afname van de LV massa. **Hoofdstuk 6** toonde dat ASA ook gunstige effecten heeft op de energiehuishouding van de rechter ventrikel (RV). Deze resultaten suggereren dat de grotere RV zuurstofconsumptie in HCM patiënten met LVOT obstructie hoogstwaarschijnlijk gemedieerd is door toegenomen RV nabelasting als gevolg van een grote werkbelasting van het LV. Derhalve kan vermindering van RV nabelasting door opheffing van LVOT obstructie een additioneel werkingsmechanisme zijn op welke manier ASA symptomatologie kan verbeteren in HCM patiënten, naast verbetering van microvasculaire functie.

Deel III bespreekt verschillende technische aspecten van cardiale perfusie en metabole beeldvorming met PET. In **Hoofdstuk 7** werd de mogelijkheid van [^{11}C]acetate, een substraat-gebaseerde tracer die primair gebruikt wordt voor metabole beeldvorming, geëxploreerd voor toepassing als perfusie tracer. Vier eerder beschreven methoden werden geanalyseerd en vergeleken met de gouden standaard, namelijk [^{15}O]water. Cardiale perfusie kon berekend worden en redelijk goede overeenkomst met werkelijke perfusie met behulp van [^{11}C]acetate. Van de vier onderzochte methoden was een 1-compartiment model het meest accuraat. **Hoofdstuk 8** evalueerde een alternatieve methode voor het analyseren van [^{11}C]acetate PET scans teneinde de niet-invasieve bepaling van zuurstofconsumptie te verbeteren. Het bleek dat een 1-compartiment model met ingebouwde correcties voor scannerartefacten en recirculerende ^{11}C -activiteit meer accurate weergave gaf van het cardiale zuurstofmetabolisme, in vergelijking met standaard monoexponentiele curve fitting. Deze resultaten suggereren dat de niet-invasieve bepaling van cardiaal zuurstofconsumptie met [^{11}C]acetate verbeterd kan worden door een compartimenten model te gebruiken, en zou routinematige overwogen moeten worden om toe te passen in cardiale studie protocollen met [^{11}C]acetate.

Tenslotte, **Hoofdstuk 9** is een uitgebreide review die de bevindingen van deze thesis in combinatie met eerdere resultaten uit de literatuur beschrijft wat betreft cardiale perfusie, metabolisme en energiehuishouding in HCM.

Toekomstige perspectieven

Op dit moment worden microvasculaire dysfunctie en inefficiëntie cardiale energiehuishouding beschouwd als belangrijke determinanten van HCM. Onze bevindingen van inefficiënte cardiale energiehuishouding in fenotype-negatieve HCM dragers suggereert zelfs een causale rol voor energie deficiëntie in de pathofysiologie van HCM. Klinische trials naar harde eindpunten zijn noodzakelijk om de voorspellende waarde van cardiale energiehuishouding te bepalen in deze patienten. Desalniettemin kunnen in-vitro studies naar metabole en contractiele eigenschappen nieuwe inzichten bieden in het macro-fenotype van HCM, en helpen om de oorzakele factoren te achterhalen. Door in het bijzonder de energiehuishouding te vergelijken op microscopisch en macroscopisch niveau in eenzelfde individu, kan translationeel onderzoek nieuw licht laten schijnen op het HCM paradigma.

Daarnaast kan het focussen op de pathologische basis van ziekte ons begrip van huidige farmacologische behandelingen vergroten, en de ontwikkeling van nieuwe experimentele therapieën stimuleren. Desalniettemin is het ontwikkelen van alternatieve therapeutische strategieën die gericht zijn op het verbeteren

van cardiale perfusie en energie huishouding een veelbelovende onderzoeksrichting in de behandeling van HCM. Het onderzoeken van nieuwe therapieën in een relatief kleine patientengroep kan belangrijke inzichten opleveren, en is een stap in de richting van het testen van interventies in grotere klinische trials.

Tot slot, tastbaar bewijs suggereert dat het natuurlijke beloop van de ziekte is gekoppeld aan het type, het aantal en de locatie van de onderliggende mutatie. Daarom is verdere afbakening van specifieke HCM subgroepen naar aanleiding van hun in-vitro en in vivo myocard eigenschappen essentieel. Dit kan namelijk gevolgen hebben voor het type en de timing van de interventie in verschillende subgroepen, afhankelijk van het pathogene substraat en geassocieerde prognose.