

University of Groningen

Novel imaging aspects in the management of patients with acute coronary syndromes

Wieringa, Wouter

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2014

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Wieringa, W. (2014). *Novel imaging aspects in the management of patients with acute coronary syndromes*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

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.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



Summary and future perspectives

Nederlandse samenvatting

Curriculum Vitae

Dankwoord

9

Advances in treatment of patients with acute coronary syndrome have markedly improved cardiovascular outcomes over the last decades. Although revascularisation and pharmacological therapy provide benefit in terms of morbidity and mortality, still a large number of patients with coronary artery disease (CAD) will experience progression of the disease and/or occurrence of a coronary event. The ability to identify these patients may help to optimize the therapy and hence the clinical outcomes.

This thesis focuses on imaging techniques that may assist the identification of patients with CAD at higher risk for recurrent cardiovascular events and is divided in two parts. Part one explores the value of monitoring timelines of reperfusion and epicardial and myocardial patency after primary percutaneous coronary intervention (PCI) and its relationship to outcomes. Part two explores the value of non-invasive as well as invasive imaging methods in the evaluation and management of patients with acute coronary syndromes.

Monitoring of readily available variables in the timeline of onset, reperfusion and angiographic results of PCI in STEMI patients provide valuable information on patient outcomes. **Part 1** of this thesis investigates the impact of time from symptom onset to reperfusion and the time of symptom onset on angiographic as well as clinical outcomes.

Chapter 2 is a retrospective study in which we investigated the influence of time from symptom onset to reperfusion (ischemic time) in a cohort of 1383 STEMI patients undergoing PCI with thrombus aspiration and triple-anti platelet therapy. Myocardial reperfusion, as assessed by angiography (myocardial blush grade (MBG) of 3) and electrocardiography (ST-segment resolution >70%), significantly decreased after 5 hours of total ischemic time. Additionally total ischemic time was associated with mortality at 30 days, and mortality rates were nearly 3 times higher in patients with total ischemic time of more than 5 hours. However it should be taken into account that patients presenting after 5 hours were older and had more cardiovascular risk factors. The majority of STEMI patients were treated with PCI in the first 5 hours after symptom onset. We postulate a new concept of “first 5 golden hours” after the onset of symptoms, during which percutaneous intervention leads to significantly better myocardial reperfusion and clinical outcomes.

Chapter 3 explored the effect of time of onset of symptoms on myocardial infarction size and microvascular perfusion in relation to outcomes in a cohort of 6970 STEMI patients treated by PCI. The onset of symptoms is not uniform around the 24-hour clock with a peak incidence in the morning. Myocardial perfusion following PCI was not different during the day. Patients with onset of STEMI between 00:00 – 06:00

have longer ischemic time and larger myocardial infarction size. However mortality at 30 days was lower in these patients. In particular we observed that patients with low MBG presenting in the early morning hours have a better prognosis, suggesting a circadian relation of myocardial perfusion and infarct size with outcome.

In **part 2** of this thesis we focus on the use of non-invasive and invasive imaging methods that may be helpful in guiding cardiac interventions. **Chapter 4** is a review article, in which we provide an overview of current applications of the non-invasive imaging modality cardiac computed tomography (CT). It is discussed in which areas cardiac CT may replace invasive imaging techniques and areas in which cardiac CT may be useful in guiding cardiac interventions. Cardiac CT angiography provides useful anatomical information for planning of percutaneous coronary procedures, transcatheter valve replacements and catheter ablation of atrial fibrillation. More importantly coronary CT angiography is the only currently available clinically used non-invasive method capable of identifying coronary atherosclerotic plaques. Coronary CT angiography may be particularly useful in excluding coronary artery disease in patients with low and intermediate pre-test likelihood for CAD, thereby reducing the number of diagnostic invasive catheterizations and associated costs. Although valuable efforts have been attempted, non-invasive characterization of coronary artery plaques may currently not be used in prediction or diagnosing of acute coronary syndromes.

The ability of CT angiography for the detection and extent of CAD was used to explore the presence and characteristics of atherosclerotic plaque in patients presenting with acute myocardial infarction (MI) with normal coronary arteries on invasive coronary angiography (ICA) in **chapter 5**. In 30 patients with acute MI, coronary CT angiography was performed within 3 days after ICA. These patients were mainly women and the majority (80 %) of patients with a completely normal ICA showed no plaques on coronary CT angiography either. The rest of the patients had minimal, non-obstructive atherosclerosis in one coronary segment only. Thus the diagnosis of MI due to plaque rupture in these patients remains questionable. It would be reasonable to extend the diagnostic evaluations in these patients, e.g. with cardiac magnetic resonance imaging, because of the great implications the MI diagnosis has on these patients (psychological, secondary prevention, pharmaceutical treatment, insurance questions, health economy etc.).

Inflammatory and immunological events are considered to play a central role in initiation and progression of atherosclerotic plaques. Indeed, elevations in soluble markers of inflammation as well as changes in leukocyte subset distribution are frequently reported in patients with CAD. In **chapter 6** the relation of circulating immune-inflammatory markers, which have been linked to the atherosclerotic disease

process, with plaque burden and morphology as assessed by coronary CT angiography was investigated. Amongst the tested circulating immune-inflammatory markers, neutrophil count and neutrophil/lymphocyte ratio showed significant correlation with non-calcified plaque burden and non-calcified/total plaque ratio. These results highlight the potential utility of these cellular markers in the risk assessment and monitoring of patients with CAD.

In **chapter 7** the ability of coronary CT angiography to differentiate advanced state coronary atherosclerotic lesions was investigated. In 30 patients with non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) we performed non-invasive as well as invasive in vivo evaluation of the coronary artery culprit lesion, using coronary CT angiography, intravascular ultrasound (IVUS) and optical coherence tomography (OCT) as a standard of reference. Normal findings on CTA related to early lesions on OCT. Nevertheless, several plaque features on CTA and IVUS related to advanced plaques on OCT. Thus, differentiation of advanced plaque using qualitative plaque features may prove difficult in clinical practice in patients with NSTEMI.

During PCI distal microembolisation of atherosclerotic debris may lead to a decline of microvascular perfusion. Therefore, removal of such debris, using an aspiration device, has the potential to limit microvascular obstruction as a complication of PCI. In STEMI patients manual thrombus aspiration improves clinical outcome. In NSTEMI patients with generally lower thrombus burden use of thrombus aspiration may as well be feasible during early mechanical reperfusion. In **chapter 8** it was investigated if OCT guided thrombus aspiration could be feasible in patients with NSTEMI after initial conservative treatment. Thrombus was observed in more than half of the 30 included patients, but the rate of retrieval of thrombus was low with only small amounts of atherothrombotic debris found by histopathological analysis. Thrombus aspiration did not result in improvement of coronary blood flow nor did it decrease the amount of thrombus detected by OCT. Therefore a generalized use of thrombus aspiration in NSTEMI patients with very low thrombus burden may not be feasible.

Future perspectives

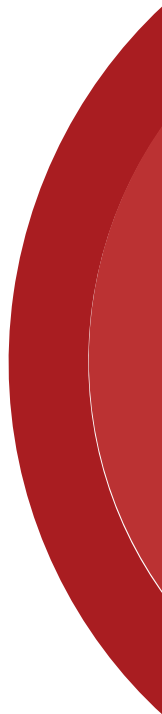
Cardiovascular imaging provides a complementary diagnostic assessment and evaluation in the treatment of patients with CAD. If translated clinically, it will enable identification of patients who might benefit from additional management to improve their outcomes. For example, easy to obtain angiographic variables may assist in reclassification of patients with low and high susceptibility for future events. A clinically useful imaging method needs to have a discriminative value over traditional risk factors in prediction of patients susceptible to future clinical events. Ideally, it is

able to identify the individual patient in whom additional treatment is needed.

It is the aim of ongoing research efforts to define imaging modalities that provide parameters that can reliably be integrated into clinical diagnostic and therapeutic decision making. It is of particular clinical interest to determine which coronary lesion needs to be treated in order to prevent potentially life-threatening events in the future ¹⁻³. From the PROSPECT trial we can appreciate that, although certain structural characteristics (morphology) of non-culprit coronary plaques are related to new events, prediction of future events is not accurate enough to identify the specific plaques that will lead to new adverse cardiovascular events ⁴. A combined approach directed at both structural characteristics as well as functional biological processes may be more informative and may provide higher predictive value than a single approach. In the end, the ultimate goal of any imaging test is guidance of therapy aiming at improvement of the outcome of patients ⁵.

References

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007 Apr 12;356(15):1503-1516.
2. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009 Jan 15;360(3):213-224.
3. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012 Sep 13;367(11):991-1001.
4. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011 Jan 20;364(3):226-235.
5. Gaemperli O, Luscher TF, Bax JJ. View point: what should the future design of clinical imaging studies be? *Eur Heart J* 2013 Aug;34(31):2432-2435.





Summary and future perspectives

Nederlandse samenvatting

Curriculum Vitae

Dankwoord

9

Hart- en vaatziekten zijn wereldwijd de belangrijkste doodsoorzaak. Ongeveer 40% van de sterfte door hart- en vaatziekten wordt veroorzaakt door kransvatlijden. Atherosclerose is de belangrijkste oorzaak van kransvatlijden. Het is een chronisch ziekte proces dat zich langzaam ontwikkelt waardoor het tientallen jaren kan duren voordat klachten optreden. De pathofysiologie van atherosclerose is complex; ontstekings- en immunologische processen spelen een belangrijke rol bij het ontstaan en ontwikkelen van atherosclerose.

Een acuut hartinfarct is een ernstig gevolg van atherosclerose van het kransvat. Wanneer een ruptuur van het atherosclerotisch weefsel plaats vindt, leidt dit tot een cascade van reacties met de vorming van een bloedstolsel als gevolg. Hierdoor raakt het kransvat gedeeltelijk of volledig afgesloten waardoor, als deze afsluiting te lang duurt, het hartspierweefsel onherstelbaar beschadigt.

In de behandeling van het acute hartinfarct zijn de afgelopen decennia grote vooruitgangen geboekt. Een belangrijke verbetering is het gebruik van percutane coronaire interventie (PCI, oftewel dotterbehandeling) en aanvullende medicamenteuze therapie. Ondanks deze verbeterde therapie zal door progressie van ziekte bij een groot deel van patiënten met atherosclerose opnieuw klachten ontstaan. Het vroegtijdig kunnen identificeren van deze patiënten kan helpen om de therapie en dus de klinische resultaten verder te optimaliseren.

Doordat atherosclerose een langzaam ziekte proces is dat in een laat stadium tot een hartinfarct leidt, bestaat de mogelijkheid om deze kwetsbare atherosclerotische plekken in het kransvat vroegtijdig op te sporen. Er zijn verschillende invasieve en niet-invasieve beeldvormende technieken die daarbij zouden kunnen helpen.

Dit proefschrift beschrijft de waarde van verschillende invasieve en niet-invasieve beeldvormende technieken voor de evaluatie en behandeling van patiënten met acute coronaire syndromen.

In het **eerste deel** van dit proefschrift worden verschillende parameters beschreven die de uitkomsten na een PCI behandeling beïnvloeden bij patiënten met ST-elevatie myocard infarct (STEMI).

Hoofdstuk 2 beschrijft de invloed van de ischemische tijd (tijdsduur tussen het ontstaan van klachten en behandeling) in een cohort van 1383 STEMI patiënten die een PCI ondergaan volgens de nieuwste standaard. De myocard perfusie (doorbloeding van de hartspier) na PCI, vastgesteld met coronair angiografie (myocardiale blush graad 3) en electrocardiografie (ST-segment resolutie >70%) nam significant af na 5 uur totale ischemische tijd. Daarnaast was de totale ischemische tijd geassocieerd met sterfte in de eerste 30 dagen na PCI. De sterftcijfers waren bijna 3 keer hoger bij patiënten met een totale ischemische tijd van meer dan 5 uur. Deze patiënten

bleken echter ouder te zijn en meer cardiovasculaire risicofactoren te hebben. De meerderheid van STEMI patiënten werd in de eerste 5 uur na het ontstaan van de symptomen behandeld. PCI binnen de eerste 5 uren na ontstaan van klachten leidt tot significant betere myocardiale perfusie en klinische uitkomsten.

Hoofdstuk 3 onderzocht het effect van het moment van de dag waarop de klachten van het hartinfarct ontstaan en myocard perfusie na PCI in relatie tot klinische uitkomsten. Dit werd onderzocht in een cohort van 6970 STEMI patiënten die met PCI werden behandeld. Het tijdstip waarop klachten begonnen is ongelijk verdeeld over de dag, met de hoogste incidentie in de ochtend. Patiënten waarbij het hartinfarct tussen 0:00-06:00 uur begon, hebben een langere ischemische tijd en hebben meer schade aan de hartspier. Echter, het aantal sterfgevallen gemeten binnen 30 dagen na aanvang van klachten ligt bij deze patiënten lager ten opzichte van patiënten waarbij het hartinfarct op een ander moment van de dag begint. Opvallenderwijs vonden we dat patiënten met een slechte myocard perfusie die klachten kregen in de vroege ochtenduren een betere prognose hebben. Dit duidt op een 24-uurs patroon in de relatie tussen de myocard perfusie en de grootte van het hartinfarct met klinische uitkomsten.

In het **tweede deel** van dit proefschrift wordt de bruikbaarheid van invasieve en niet-invasieve beeldvormende technieken beschreven.

Hoofdstuk 4 geeft een overzicht van de huidige toepassing van de niet-invasieve beeldvormingstechniek cardiale computer tomografie (CT). Er wordt beschreven op welk gebied cardiale CT de invasieve beeldvormingstechnieken zou kunnen vervangen en hoe cardiale CT behulpzaam kan zijn bij cardiale percutane interventies. Cardiale CT-angiografie biedt nuttige anatomische informatie voor de planning van percutane procedures, zoals percutane hartklep vervangingen en katheter ablatie van boezemfibrilleren. Daarnaast is coronaire CT-angiografie momenteel de enig beschikbare klinisch gebruikte niet-invasieve methode die atherosclerose bij patiënten kan identificeren of uitsluiten. Het kan helpen het aantal invasieve diagnostische hartkatheterisaties en bijkomende kosten te verminderen. Er wordt veel onderzoek verricht naar de voorspellende waarde van de morfologie van atherosclerose, gemeten met CT-angiografie. Tot op heden is deze morfologische indeling nog te weinig specifiek om in de klinische praktijk te gebruiken voor het voorspellen van hartinfarcten.

Een klein deel van de patiënten die worden opgenomen in het ziekenhuis met een acuut hartinfarct hebben geen zichtbare afsluiting of vernauwing van het kransvat. In **hoofdstuk 5** werd CT-angiografie bij deze patiënten gebruikt om de aanwezigheid van atherosclerose op te sporen. Bij 30 patiënten met een acuut hartinfarct werd

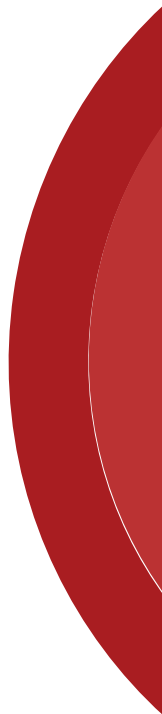
coronaire CT-angiografie uitgevoerd binnen 3 dagen na hartkatheterisatie. De groep patiënten betrof met name vrouwen en in de meerderheid (80%) werd, naast volledig normale bevindingen bij hartkatheterisatie, geen atherosclerose gevonden met behulp van coronaire CT-angiografie. De overige 20% van de patiënten had minimale niet-vernauwende atherosclerose in slechts één segment van het kransvat. Hierdoor wordt de diagnose van een hartinfarct als gevolg van atherosclerose bij deze patiënten twijfelachtig. Verdere diagnostiek is te overwegen bij deze groep patiënten, met bijvoorbeeld cardiale magnetische resonantie beeldvorming, vanwege de grote gevolgen die de diagnose hartinfarct heeft (psychisch, secundaire preventie, medicatie, verzekering, etc.).

Inflammatie (ontsteking) en immunologische (afweer) cellen spelen een centrale rol bij de ontwikkeling en progressie van atherosclerose. In **hoofdstuk 6** hebben we gekeken naar de relatie tussen in het bloed circulerende immuun-inflammatoire markers en de ernst en morfologie van atherosclerose. Atherosclerose werd beoordeeld met behulp van coronaire CT-angiografie. Van de onderzochte circulerende immuun-inflammatoire markers, toonde het aantal neutrofielen en de neutrofielen/lymfocyten verhouding een significante correlatie met de hoeveelheid niet-verkalkte atherosclerose en de verhouding niet-verkalkte atherosclerose/ totale hoeveelheid atherosclerose. Deze resultaten benadrukken het potentiële nut van deze cellulaire markers in de risico-evaluatie en monitoring van patiënten met atherosclerose.

In **hoofdstuk 7** is onderzocht of met behulp van coronaire CT-angiografie laat stadium coronaire atherosclerotische laesies kunnen worden onderscheiden. Bij 30 patiënten met een non-ST-elevatie myocard infarct (NSTEMI) werd zowel op invasieve als niet-invasieve wijze atherosclerose onderzocht. Coronaire CT-angiografie werd daarbij vergeleken met intravasculaire echografie (IVUS) en optische coherentie tomografie (OCT). OCT fungeerde daarbij als referentie standaard. Normale bevindingen op de CT correleerden met vroege laesies bij OCT. Verschillende morfologische kenmerken van atherosclerose gezien op CT en IVUS correleerden met laat stadium laesies op OCT. Hierdoor is het onderscheidend vermogen om laat stadium laesies te identificeren in de klinische praktijk lastig.

Tijdens het verrichten van PCI kan distale microembolisatie van het atherosclerotische debris optreden, wat kan leiden tot een verminderde doorbloeding van de microvasculatuur van de hartspier. Verwijdering van dit debris, met behulp van trombusaspiratie kan resulteren in minder microvasculaire obstructie en speelt hiermee een rol in het voorkomen van complicaties van een PCI. Bij STEMI patiënten verbetert de klinische uitkomst door het gebruik van een

dergelijke aspiratie katheter. Ook bij NSTEMI patiënten met een over het algemeen lagere trombus load, zou trombus aspiratie verricht kunnen worden. In **hoofdstuk 8** werd onderzocht of trombus aspiratie toepasbaar is bij patiënten met NSTEMI na initiële behandeling met medicijnen. OCT en histopathologie werden gebruikt om het effect van trombus aspiratie te evalueren. Trombus werd waargenomen bij meer dan de helft van de 30 geïncludeerde patiënten, maar de aspiratie bleek onvolledig aangezien slechts kleine hoeveelheden atherosclerotisch materiaal dat werd aangetroffen bij histopathologische analyse. Trombus aspiratie leidde niet tot verbetering van de coronaire perfusie en evenmin tot afname van de hoeveelheid trombus gedetecteerd door OCT. Daarom is gestandaardiseerd gebruik van trombus aspiratie in NSTEMI patiënten met een zeer lage trombus load niet zinvol.





Summary and future perspectives

Nederlandse samenvatting

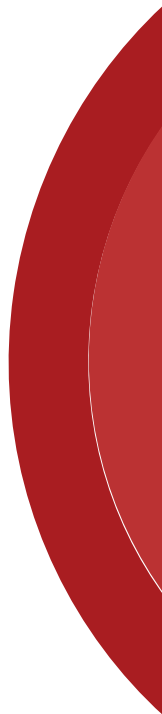
Curriculum Vitae

Dankwoord

9



Wouter Wieringa werd op 16 maart 1984 geboren in Hallum, als oudste zoon van Gerben en Joke. Hij groeide met zijn twee zussen en broer op in Hallum. Op het Christelijk Gymnasium Beyers Naudé haalde hij in 2002 zijn diploma. Hierna begon hij met de studie geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Groningen. In 2003 haalde hij zijn propedeuse. Bij de afdeling sportgeneeskunde deed hij zijn afstudeerscriptie. Wouter heeft zijn co-schappen in het St. Elisabeth Hospitaal, te Curaçao, en in het Deventer Ziekenhuis gelopen. Het keuze co-schap Cardiologie heeft hij in het Medisch Centrum Leeuwarden gedaan. Na het behalen van zijn artsexamen in de zomer van 2009 is Wouter in het Universitair Medisch Centrum Groningen begonnen als artsonderzoeker bij de afdeling Cardiologie. Aansluitend heeft hij onderzoek gedaan aan het Universitetssjukhuset Linköping, te Zweden. Na zijn promotie op 2 juni 2014 zal hij in het Universitair Medisch Centrum Groningen starten met de opleiding tot cardioloog.





Summary and future perspectives

Nederlandse samenvatting

Curriculum Vitae

Dankwoord

9

Mijn promotietijd was uitdagend en leerzaam. Ook heb ik het als een plezierige tijd ervaren. Dit is vooral te danken aan de mensen waarmee ik heb mogen samenwerken. Vanaf deze plek wil ik iedereen bedanken die heeft bijgedragen aan dit proefschrift. Graag noem ik daarbij een aantal mensen persoonlijk.

Allereerst wil ik alle deelnemers aan de studies bedanken. Zonder hun deelname zou klinisch onderzoek niet mogelijk zijn.

Mijn promotor prof. dr. Van Gilst, beste Wiek, pas later werd je mijn promotor. Je geïnteresseerde en rustige houding waardeer ik bijzonder en ik wil je dan ook van harte bedanken. Dank dat ik mijn promotietraject onder jouw begeleiding tot een eind mocht brengen.

Mijn copromotores dr. Pundziūtė en dr. Lipšic.

Beste Gabija, snel na jouw begin in Groningen heb je me enthousiast gemaakt voor onderzoek in beeldvorming. Je hebt me veel geleerd over de verschillende technieken. Vele uren hebben we samen naar beelden zitten turen. Dank voor je inzet en kritische blik. Dit heeft tot een aantal mooie stukken geleid.

Beste Erik, bij jou kon ik altijd terecht met m'n vragen over velerlei dingen. Met je adviezen en motiverende woorden wist je me de juiste richting in te sturen, dat heeft mij erg geholpen.

Felix Zijlstra, aanvankelijk begeleid door jou ben ik in aanraking gekomen met wetenschappelijk onderzoek. Je kennis, geduld en scherpe analyses hebben mij in het begin erg op weg geholpen. De door jou geboden ruimte heb ik altijd zeer gewaardeerd.

Beste Bart de Smet en Iwan van der Horst. Jullie enthousiasme voor kliniek en onderzoek werkt zeer motiverend. Hopelijk weten jullie dat enthousiasme nog lang over te brengen op jonge dokters. Ook voor adviezen op ander vlak kon ik altijd bij jullie terecht. Onze samenwerking vond ik erg plezierig.

Graag wil ik de leden van de beoordelingscommissie, prof. dr. J.J. Bax, prof. dr. M.J. de Boer en prof. dr. T.P.W. Kamphuisen, bedanken voor het beoordelen van mijn manuscript.

Vaak was ik te vinden op de hartkatheterisatie. Ik wil alle interventiecardiologen bedanken die hebben bijgedragen aan de studies in dit proefschrift: Ad, Bart, Erik, Felix, Gabija, Pim, Remco, Rik, Siyrous en Yong, bedankt voor jullie hulp bij de verschillende onderzoeksprojecten.

Alle verpleegkundigen en meetdeskundigen van de hartkatheterisatie bedankt voor jullie medewerking. Dank ook aan de dames van de regie: Janny, Carla en Annet. Dank voor jullie flexibiliteit in het creëren van tijd voor de verschillende onderzoeksprocedures.

Arnold Dijk bedankt voor alle hulp bij de database en technische vragen. Hans Burgerhof bedankt voor de statistische ondersteuning.

Alma, Audrey, Daniëlle en Magda dank voor alle secretariële ondersteuning door de jaren heen.

Mijn dank gaat ook uit naar de radiologen: Tineke Willems, Rozemarijn Vliegenthart, Jelle Overbosch; en de cardio CT laboranten: Jan, Nynke, Olga, Rob, Ronald, Sigrid en Wim. Van jullie heb ik veel geleerd over het beoordelen, verrichten en optimaliseren van CT-coronairen. Maar bovenal was het erg gezellig!

Furthermore I would like to thank prof. dr. Swahn and dr. Engvall for giving me the opportunity to work together on some research projects, which I could extent to a meaningful time in Linköping. Tack för det trevliga samarbetet. Jag kände mig väldigt välkommen. Det var inspirerande att jobba hos er.

Dank aan alle collega's die door de jaren voor veel gezelligheid hebben gezorgd. De ischemie onderzoekers: Youlan, Marthe, Miriam, Marieke, Chris, Karim, Ruben, Minke, Pieter-Jan, Bart en Hilde. Maar ook de collega's van de andere onderzoeksgroepen: Alberto, Ali, Arjen, Bart, Ernaldo, Frank, Gijs, Hessel, Ismaël, Jardi, Kevin, Lennaert, Licette, Liza, Marcelle, Marlies, Nicolas, Rob, Rosanne, Sheba, Suzan, Vincent, Willem-Peter, Ymkje en IJsbrand.

Ook wil ik graag de mensen van de Cardio Research bedanken voor de prettige samenwerking: Anja, Bernard, Carla, Carlien, Carolien, Geert, Greetje, Karin, Maaïke, Margriet, Peter, Saphirah en Trienke.

CCCP'ers, vrienden en vriendinnen: zonder vrienden geen identiteit, maar ook zeker geen proefschrift. Dank voor het verleden, en op alles in de toekomst!

Mijn paranimfen Hylke en Chris. Wat fijn dat jullie mijn paranimfen zijn.

Chris, van collega tot vriendschap ontwikkeld. Bedankt voor je steun en gezelligheid. Hylke, lieve broer, dank voor je onuitputtelijke interesse. Ik ben trots op je dat je zo'n positieve wending aan het einde van je studie hebt kunnen geven!

Pap en mam, zussen en broer. Jullie steun is onvoorwaardelijk, dank voor jullie liefde.

Lieve Renee, jij vertelde me: wie niks probeert, die weet niks. Je maakt me gelukkig. Ik ben blij dat je naast me staat.

